

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Сорокина Лада Николаевна

доктор медицинских наук, доцент

Лукина Ольга Васильевна

Санкт-Петербург

2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Патогенетические основы системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких .....	11
1.2. Патогенетические основы системного воспаления при сахарном диабете 2-го типа .....	19
1.3. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет 2-го типа как коморбидные заболевания.....	25
1.4. Особенности функции бронхолегочной системы у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета 2-го типа .....	31
1.5. Лучевые признаки патологических изменений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа ...	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	40
2.1. Дизайн исследования .....	40
2.2. Характеристика обследованных пациентов .....	42
2.3. Методы исследования.....	45
2.4. Радиационная безопасность обследуемых пациентов и персонала.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЁННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1. Характеристика уровней IL-4 в сыворотке крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа .....	53
3.2. Характеристика уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа .....	67
3.3. Особенности показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа .	89
3.4. Особенности компьютерно-томографической картины органов грудной полости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа .....	113

3.5. Особенности сцинтиграфической картины по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа .....	140
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	155
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	168
ВЫВОДЫ .....	169
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	171
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	172
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	175

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

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

В настоящее время в мире отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, причем увеличивается число хронических заболеваний у больных: от 2,8 заболеваний у пациентов в возрасте 18–44 лет до 6,4 заболеваний у пациентов старше 65 лет [18]. Данное обстоятельство и обуславливает интерес к изучению коморбидных и мультиморбидных состояний.

Известно, что ХОБЛ и СД2 представляют собой коморбидные состояния, т.е. заболевания патогенетически связаны. В роли возможных общих механизмов патогенеза ХОБЛ и СД2 по данным литературы рассматриваются: системное воспаление, оксидативный стресс, сидячий образ жизни, прием препаратов, в частности глюкокортикостероидов, гипоксемия, низкая масса тела при рождении, генетическая предрасположенность, курение [161, 166]. Таким образом, существует многофакторное взаимовлияние ХОБЛ и СД2 при их сочетании у одного пациента. Согласно одной из точек зрения, ХОБЛ может увеличивать риск развития СД2, а СД2, в свою очередь, ухудшает течение и прогноз ХОБЛ [102].

Не вызывает сомнений, что системное воспаление, характеризующееся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, играет важную роль в прогрессировании ХОБЛ, а также в развитии инсулинорезистентности и СД2 [13]. Рядом авторов проводились попытки изучения влияния цитокинового дисбаланса на клиническое течение ХОБЛ и СД2, в частности на изменение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) [91, 114, 161, 183], а также морфологические проявления и особенности рентгенологической картины в легочной ткани [95,

111]. Имеющиеся данные позволяют выдвинуть предположение, что возникающие на молекулярном уровне нарушения (цитокиновый дисбаланс) впоследствии приводят к морфологическим (макро- и микрососудистым изменениям в легких) [56] и функциональным изменениям в бронхолегочной системе (ухудшению показателей 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 фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL), в частности IL-1, IL-6, IL-17 [80, 102] при ХОБЛ. Результаты исследований также свидетельствуют о повышении уровней TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 [58, 85, 102] и снижении уровней IL-10, IL-13 [57] 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- $\gamma$ ).

По данным Y. Peng и соавт. [161] была выявлена более высокая распространенность СД2 в группе пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов без ХОБЛ, а также определялось наличие линейной зависимости между объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) и риском развития СД2. Предпринимались попытки оценить степень нарушения функции легких у пациентов с ХОБЛ в зависимости

от уровня контроля гликемии. Так, было показано статистически значимое снижение  $ОФВ_1$  у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, по сравнению с аналогичной группой с адекватным контролем гликемии [145].

При сочетании ХОБЛ и СД2 помимо функциональных нарушений могут присутствовать определенные морфологические изменения в легких. В исследовании Я. Н. Шойхет и соавт. [56] проводилась оценка данных компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов СД2, и были выявлены признаки макро- и микрососудистых изменений в легких, повышение давления в легочной артерии. Однако, у данной группы пациентов не проводилась комплексная оценка нарушения микроциркуляции в паренхиме легких с применением современных радионуклидных методов исследования, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Кроме того, особый интерес представляет возможность наличия связи между уровнями цитокинов и функциональными нарушениями бронхолегочной системы, а также лучевыми признаками у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Исходя из вышеизложенного, существует необходимость дальнейшего изучения особенностей течения ХОБЛ в сочетании с СД2, что послужило основой для формулировки цели и задач исследования.

### **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 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-33, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) 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»).

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**

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 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-33, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Патогенетические основы системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких

В определении ХОБЛ важное место занимает наличие хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани [37]. Воспаление в дыхательных путях при ХОБЛ характеризуется повышенным количеством альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов (преимущественно Тс1-, Th1-, Th17-клетки), которые наряду с эпителиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами секретируют широкий круг цитокинов и хемокинов, что приводит к характерным структурным и функциональным изменениям [71, 188]. Однако, кроме локальных изменений в дыхательной системе, имеет место наличие системного воспаления, характеризующегося дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов [188].

В настоящее время эффекты одних медиаторов воспаления хорошо известны, в то время как роль ряда других изучена недостаточно. Исследование цитокинового спектра и его взаимосвязи с клиническими, функциональными и морфологическими особенностями ХОБЛ может иметь значение в оценке тяжести течения заболевания, эффекта проводимой терапии и определении прогноза заболевания.

Одним из известных цитокинов с провоспалительной активностью является IL-6. Его роль при ХОБЛ по данным литературы заключается в хемотаксисе моноцитов, лимфоцитов, ремоделировании дыхательных путей, подавлении апоптоза Т-клеток, что способствует хронизации воспаления. Также рассматривается гипотеза о роли IL-6 в развитии эмфиземы легких. По данным Y. Chen концентрация IL-6 в группе ХОБЛ после стимуляции эпителиальных клеток оказалась выше по сравнению со здоровыми лицами [82]. Как

предполагается, действие IL-6 определяется присутствием других цитокинов, что может объяснять как провоспалительный, так и противовоспалительный эффект данного цитокина в разных условиях [72].

Передача сигнала IL-6 в клетку осуществляется разными путями [11]. Классический тип сигнализации происходит в гепатоцитах, нейтрофилах, макрофагах, Т- и В-клетках, имеющих рецептор к IL-6 (IL-6R). При трансигналинге комплекс, образующийся при связывании IL-6 с растворимой формой IL-6R, взаимодействует с gp130 на большинстве типов клеток. Кластерный тип сигнализации может иметь значение в дифференцировке Th и происходит в результате взаимодействия транспортированного комплекса IL-6 с его рецептором на мембране дендритной клетки с gp130 на поверхности Т-клетки в момент представления антигена. Схема дифференцировки Th-клеток изображена на рисунке 1.1 (адаптировано [193]).

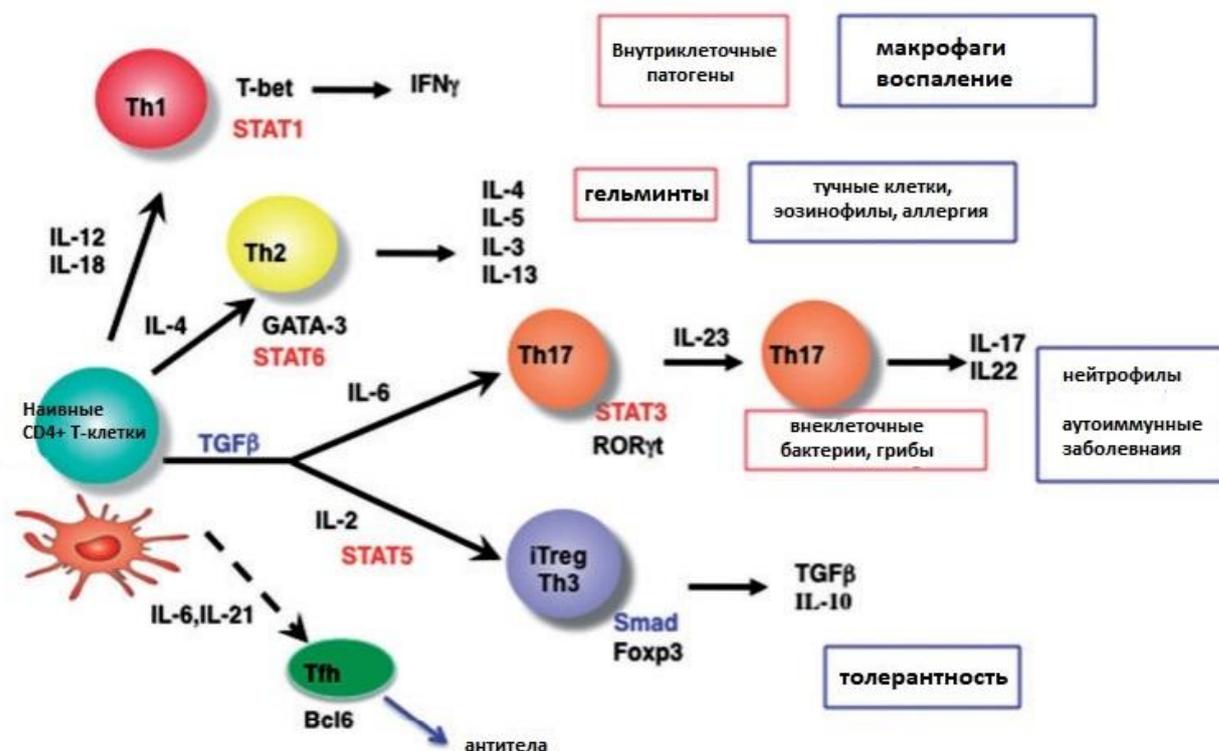


Рисунок 1.1 — Схема дифференцировки Th-клеток

Th1-клетки являются главным источником IFN- $\gamma$ . Было продемонстрировано повышение CD4<sup>+</sup> клеток, экспрессирующих IFN- $\gamma$ , и снижение клеток, экспрессирующих IL-4, что свидетельствует о преобладании Th1 в периферической циркуляции при ХОБЛ [188]. По данным литературы уровни IFN- $\gamma$  были выше у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению со стабильным течением ХОБЛ [86, 185] и группой контроля [185]. В последнем исследовании авторами было установлено, что соотношение IFN- $\gamma$ /IL-10 у пациентов с обострением ХОБЛ было значительно ниже, чем в контрольной группе и у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, а соотношение IFN- $\gamma$ /IL-4 было ниже в сравнении с группой контроля, что может говорить о более выраженном дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов при обострении ХОБЛ. Имеются сведения о различиях уровней IFN- $\gamma$  в зависимости от степени нарушений бронхиальной проходимости, тяжести и фазы ХОБЛ [24]. Согласно ряду исследований при частых обострениях ХОБЛ имеет место функциональная недостаточность факторов врожденного и адаптивного иммунитета, в частности снижение выработки IFN- $\gamma$ . Рассматривается роль иммунных реакций в патогенезе ХОБЛ, в том числе, усиление продукции IFN- $\gamma$  CD4<sup>+</sup> клетками, стимулированными образовавшимися в результате повреждения клеток антиэндотелиальными антителами [12]. Повышение уровня IFN- $\gamma$  у пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела представляет интерес в контексте связи бронхообструктивной патологии и метаболических нарушений.

Одной из субпопуляций Th-клеток являются Th17, которые являются основным источником IL-17. Однако данный цитокин может продуцироваться и CD8<sup>+</sup> Т-клетками,  $\gamma\delta$ -Т-клетками, НК-клетками. Кроме того, известно, что наивные Т-клетки, Т-клетки памяти и регуляторные Т-клетки (Treg) обладают способностью дифференцироваться в фенотип, который в зависимости от выраженности экспрессии IL-17 и IL-10 проявляет различные свойства. С одной стороны, IL-17 опосредует защиту от внеклеточных патогенов и вместе с IL-22 может индуцировать выработку антимикробных пептидов. С другой стороны,

хроническая активация IL-17-сигнализации может утратить свойства изначально протективного острого воспалительного ответа [195].

Согласно литературным данным роль IL-17 при ХОБЛ заключается в поддержании воспалительного ответа. IL-17 вызывает экспрессию множества провоспалительных цитокинов и хемокинов в эпителиальных клетках и клетках эпителия сосудов, фибробластах, нейтрофилах и эозинофилах, включая IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), лиганды хемокинов с CXС мотивом (CXCL) — CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL10, CXCL8, матриксные металлопротеиназы (ММП) [93, 195], что, в частности, приводит к рекрутированию и активации нейтрофилов и макрофагов, стимулированию эндотелиальных клеток легких к выработке IL-8, Е-селектина, молекул адгезии клеток сосудов и молекул межклеточной адгезии [185]. Кроме того, IL-17А участвует в развитии таких процессов, как эмфизема легких, лимфоидный неогенез, гиперсекреция слизи [87]. При ХОБЛ *in vitro* в культурах эпителиальных клеток малых дыхательных путей человека был продемонстрирован синергический эффект цитокина IL-17 и фактора роста/дифференцировки 15 в управлении эпителиально-мезенхимальным переходом в присутствии экстракта сигаретного дыма, что создает предпосылки для развития фиброза [119]. Существует гипотеза, что при нетозе (вид запрограммированной клеточной гибели нейтрофилов) IL-17 способствует дифференцировке миофибробластов [88], что также может подтверждать косвенное участие данного цитокина в развитии фиброза.

Как известно, TNF- $\alpha$  связан с множеством аспектов ХОБЛ. Свое действие TNF- $\alpha$  реализует за счет воздействия на транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, изменяющего транскрипцию генов некоторых цитокинов, хемокинов и протеаз в клетках эпителия и макрофагах, а также активации p38 MAP-киназы, что приводит к активации нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эпителия [72]. В эксперименте показано участие TNF- $\alpha$  в гиперсекреции слизи, ремоделировании матрикса и фиброза в легочной ткани, развитии эмфиземы, потере мышечной ткани, саркопении, формировании резистентности к кортикостероидам за счет

снижения активности гистоновой деацетилазы-2 [77, 115, 188]. Повышение активности ММП под влиянием TNF- $\alpha$  может являться одним из механизмов возникновения эмфиземы легких [115]. Кроме того, TNF- $\alpha$  повышает восприимчивость эндотелия легочных сосудов к активным формам кислорода (АФК) *in vitro* за счет внутриклеточного снижения уровня глутатиона, что усиливает окислительный стресс [74]. Уровень TNF- $\alpha$  отрицательно коррелирует с ОФВ<sub>1</sub> [8]. Растворимый рецептор TNF- $\alpha$  также рассматривается как провоспалительный маркер и повышается в индуцированной мокроте, и показывает отрицательную корреляцию с ОФВ<sub>1</sub> [188].

Еще один известный цитокин, IL-1 $\beta$ , секретируется моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, В-клетками и НК-клетками [161]. IL-1 $\beta$  способствует развитию эмфиземы легких за счет стимулирования экспрессии металлопротеиназ, в том числе ММП-9, в клетках разных типов. Известно, что после воздействия сигаретным дымом [72], а также вирусоподобными или бактериальными стимулами [82] увеличивается высвобождение данного цитокина эпителиальными клетками дыхательных путей. Развивающиеся при ХОБЛ потеря мышечной ткани, саркопения, фиброз мышц также рассматривается исследователями как результат хронического воспаления, в частности действия TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , и оксидативного стресса [77].

Менее известный, но широко исследуемый в настоящее время IL-33 является членом семейства IL-1 и может действовать двояко: как внеклеточный цитокин, высвобождающийся при повреждении клеток, и как внутриклеточный ядерный фактор, вовлеченный в сборку нуклеопротеиновых комплексов. Т-клетки в ответ на IL-33 продуцируют IL-4, IL-5, IL-13, характерные для Th2-ответа; в тучных клетках при действии IL-33 увеличивается продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-13, CCL1 и CXCL8); в базофилах — IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и GM-CSF; в эозинофилах — IL-8 и супероксидного аниона, в дендритных клетках увеличивается экспрессия главного комплекса МНС-II и корецепторной молекулы CD86; в эпителиальных клетках бронхов — IL-8, GM-CSF, IL-17F; в эндотелиальных клетках — IL-6, IL-8

и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [49, 94, 172]. Известно, что IL-33 может незначительно увеличивать продукцию IFN- $\gamma$  [49], который, как упоминалось выше, характерен для Th1-типа иммунного ответа.

В патогенезе ХОБЛ рассматривается участие IL-33 в поляризации Th2-клеток [120, 172], ремоделировании легочной ткани и сосудов, гиперреактивности дыхательных путей [94], вероятном профибротическом действии [49], возможной индукции образования аутоантител против эпителиальных клеток дыхательных путей [139], что может способствовать персистенции воспаления. Однако, известно, что при других заболеваниях данный цитокин может играть протективную роль. Следует отметить, что часто эффекты IL-33 рассматриваются в контексте изменений рецептора ST2, у которого есть три изоформы: мембранно-связанный рецептор ST2L (сигнальные пути MyD88 и NF- $\kappa$ B в тучных клетках и Th2), секретлируемая растворимая форма sST2 (рецептор-приманка для IL-33) и вариант формы ST2V [49].

В контексте цитокинового дисбаланса представляется интересным вопрос о состоятельности механизмов, регулирующих активность воспаления при ХОБЛ. IL-4 представляет собой один из цитокинов с противовоспалительным действием и является важным посредником Th2-иммунного ответа [70, 155]. Е. Г. Лобановой и соавт. было показано, что для пациентов с ХОБЛ характерны нарушения по Th1-типу иммунного ответа, однако у больных отмечалось повышение как CD3+CD8+, так и CD3+CD4+ клеток [29]. Известно, что стимулирующие сигналы от CD4+ клеток необходимы для полноценной активации CD8+ Т-клеток во время презентации антигена [89]. Кроме того, рассматривается участие IL-4 в процессах репарации, альтернативной активации макрофагов, блокировании спонтанной и индуцированной продукции моноцитами и макрофагами таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , что обеспечивает противовоспалительный эффект. С другой стороны, IL-4 вовлечен в контроль пролиферации, дифференцировки и функции В-клеток, что приводит к повышению продукции иммуноглобулина Е (IgE), и, возможно, формированию эозинофильного воспаления при ХОБЛ, и таким образом, может ухудшать

течение ХОБЛ [11, 97, 155]. Напротив, отсутствие эмфиземы легких в эксперименте на мышах с дефицитом IL-4 в базофилах S. Shibata и соавт. связывают с нарушением IL-4-опосредованной дифференцировки моноцитов в интерстициальные макрофаги, продуцирующих ММП-12, под действием которой разрушаются альвеолярные стенки [171].

Свое действие IL-4 [97] реализует через связывание с рецептором IL-4R двумя путями (Рисунок 1.2): 1) на гемопоэтических клетках — посредством активации янус-киназ JAK1 и JAK3, фосфорилирования сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT6, который в ядре клетки способствует транскрипции GATA3 (индуктора Th2-клеток) и MHC-II (миелоидных и В-клеток) и индуцирует переключение классов IgE в В-клетках, способствует альтернативной активация макрофагов; 2) на негемопоэтических клетках — связываясь с субъединицей рецептора IL-13 (IL-13R $\alpha$ 1), образуется комплекс типа 2 и может совместно с IL-13 обуславливать гиперреактивность дыхательных путей, увеличение продукции слизи. Первый путь и JAK1 также фосфорилирует субстраты рецептора инсулина-1 и -2 (IRS-1 и IRS-2) [11]. Данное обстоятельство также играет важную роль в патогенезе СД2.

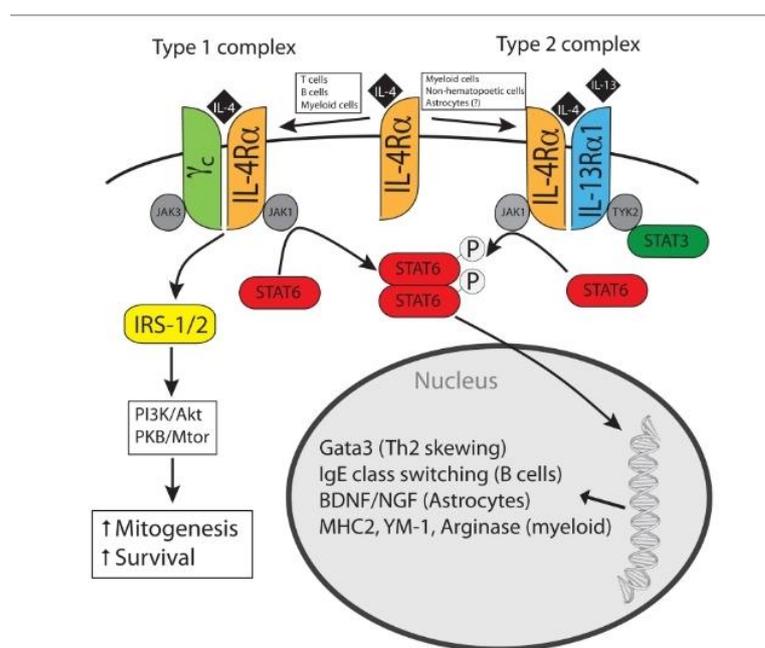


Рисунок 1.2 — Пути сигнализации IL-4

Дисбаланс цитокинов при ХОБЛ может различаться среди пациентов и оказывать влияние на клиническую картину заболевания. Например, Th1-тип иммунного ответа преобладает у больных с неосложненным течением болезни, редкими обострениями, умеренными обструктивными нарушениями ФВД. В то время как Th17-тип иммунного ответа превалирует у пациентов с более частыми обострениями, ухудшением качества жизни, со средней степенью ограничения скорости воздушного потока [82].

В развитии системного воспаления немаловажное значение имеют адипокины, синтезируемые преимущественно жировой тканью. Известно, что данная группа веществ может оказывать локальное (как ауто- и паракринные факторы), так и системное действие. Их роль в патогенезе ХОБЛ активно изучается в настоящее время. Было показано, что у больных ХОБЛ увеличена бронхиальная экспрессия лептина, а эпителиальные клетки легких содержат активный рецептор лептина. Кроме того, продемонстрирована обратная корреляционная связь между уровнем лептина и  $ОФВ_1$  при ХОБЛ. Развитие лептинорезистентности может способствовать прогрессированию ХОБЛ, поскольку приводит к дисбалансу в системе нейтрофильной эластазы и  $\alpha$ -1-антитрипсина [43], а также повышению активности парасимпатической нервной системы, что является причиной бронхоконстрикции [63].

В свою очередь, адипонектин известен своими противовоспалительными, антиатерогенными свойствами, а также защитными эффектами против гипергликемии и инсулинорезистентности [41]. Адипонектин способен ингибировать фагоцитарную активность макрофагов, синтез IL-6 и TNF- $\alpha$ , уменьшать лимфопоз В-клеток, снижать Т-клеточный ответ и способствовать выработке IL-10 и IL1-RA в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках [188]. Согласно литературным данным адипонектин отрицательно коррелирует с тяжестью ХОБЛ [129].

Далее при рассмотрении особенностей патогенеза ХОБЛ обратимся к роли отдельных клеток. Так, макрофаги высвобождают медиаторы воспаления, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6. Макрофаги имеют особый скавенджер-рецептор С-С

chemokine receptor (CCR1), который распознает и удаляет различные агенты (модифицированные липиды, апоптотические клетки, ингалируемые частицы, микроорганизмы). У больных ХОБЛ экспрессия CCR1 повышена в слизистой оболочке дыхательных путей, а также выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями экспрессии CCR1 и  $ОФВ_1$  [197].

Эозинофилы длительное время рассматривались как основные клетки-эффекторы при бронхиальной астме. Однако, накапливается все больше сведений о высокой встречаемости эозинофильного воспаления при ХОБЛ (от 9,58 % до 66,88 % по данным мета-анализа). Причем эозинофилы могут определяться в крови и мокроте больных, как во время обострения, так и при стабильном течении. ХОБЛ с эозинофилией чаще встречалась у мужчин, у лиц с высоким ИМТ, у лиц с большим стажем курения, у лиц с большим количеством сопутствующих заболеваний, у лиц с ишемической болезнью сердца [189].

## **1.2. Патогенетические основы системного воспаления при сахарном диабете 2-го типа**

Одной из ключевых позиций при СД2 является развитие инсулинорезистентности, которая отображает снижение метаболической реакции на инсулин на уровне клеток, а также нарушение или снижение ответа на циркулирующий инсулин на системном уровне [99]. Как известно, нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов влияет на формирование инсулинорезистентности [109], и таким образом, системное воспаление представляет собой важный патогенетический механизм развития СД2.

Кроме того, СД2 является одним из компонентов метаболического синдрома и тесно связан с ожирением, что подтверждается наличием общих факторов риска. Жировая ткань, по существующим представлениям, рассматривается как эндокринный орган и продуцирует ряд цитокинов, адипокинов,

липопротеинлипазу, аполипопротеин Е, компоненты свертывающей системы крови, системы комплемента [22]. Таким образом, она участвует в широком спектре биологических процессов, включая не только гомеостаз массы тела и метаболизм глюкозы и липидов. Было показано, что увеличенная масса жировой ткани и размер адипоцитов коррелируют с патологической васкуляризацией, гипоксией, фиброзом и воспалением, опосредованным макрофагами [99]. С другой стороны, хроническая гипергликемия при СД2 также тесно связана с воспалением и оксидативным стрессом [129].

Рассмотрим подробнее возможные механизмы формирования инсулинорезистентности. Передача сигнала инсулина в клетку реализуется через рецептор (Рисунок 1.3), состоящий из двух  $\alpha$ -субъединиц и двух  $\beta$ -субъединиц с тирозин-протеинкиназной активностью [17, 27], IRS и PI3-киназного каскада, который воздействует на протеинкиназу Akt, фосфорилирующую белок AS160, что регулирует выход GLUT4 на клеточную мембрану и транспорт глюкозы в клетку.

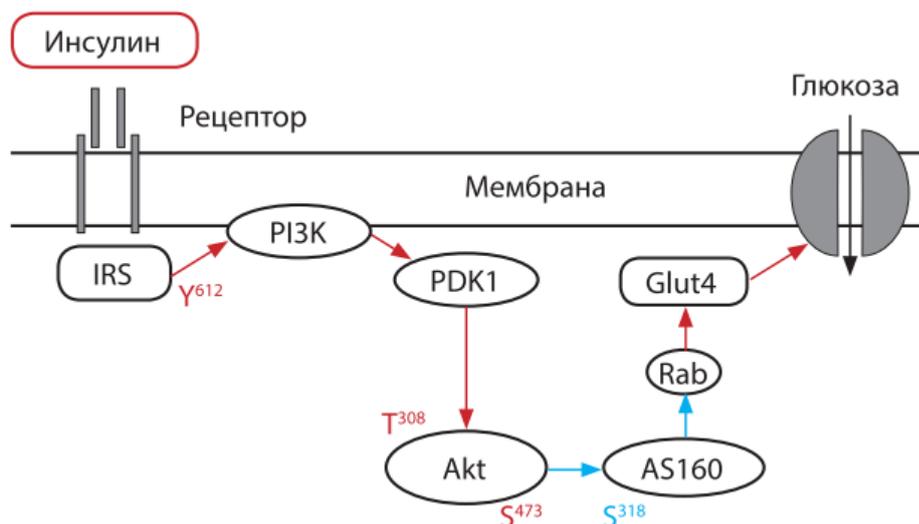


Рисунок 1.3 — Рецепторный комплекс передачи сигнала инсулина

Воспаление в жировой ткани приводит к повышенной секреции провоспалительных цитокинов, которые запускают внутриклеточную

сигнализацию с участием JNK и IKK киназ, использующих IRS в качестве субстрата. Происходящее сериновое фосфорилирование IRS приводит к переводу IRS в неактивное состояние и блокированию выхода транспортера глюкозы-4 (GLUT4) на поверхность клетки [17]. Кроме того, формированию инсулинорезистентности при ожирении способствуют уменьшение количества рецепторов к инсулину в мышечной и жировой ткани, нарушение аутофосфорилирования рецепторов, снижение активности тирозинкиназы [27].

В контексте метаболического синдрома представляется интересной роль IL-4 в липидном обмене. В экспериментальных данных было показано, что IL-4 ингибирует накопление триглицеридов в жировой ткани, а также подавляет дифференцировку адипоцитов и стимулирует липолиз в зрелых адипоцитах, регулирует чувствительность тканей к инсулину [169, 170], что может служить механизмом адаптации на ранних этапах сахарного диабета и, таким образом, играть положительную роль в контроле диабета. IL-4 может опосредовать повышение чувствительности к инсулину в адипоцитах за счет активации транскрипционного фактора STAT6, который действует как функциональный антагонист фактора транскрипции NF-κB [174], а также за счет усиления утилизации глюкозы и поддержания функции митохондрий в условиях метаболической перегрузки [154]. Кроме того, IL-4 увеличивает индуцированные инсулином энергетические отложения за счет нарастания поглощения глюкозы и липогенеза в гепатоцитах, а также является фактором рекрутирования миобластов, который способствует миогенезу и регенерации мышечной ткани. При этом, кратковременная стимуляция IL-4 усиливает передачу сигналов инсулина посредством активации Akt и способствует утилизации глюкозы, в то время как длительное действие IL-4 на клетки снижает активность Akt при диабете и инсулинорезистентных состояниях [83].

Существует и другая точка зрения относительно функции IL-4, согласно которой у IL-4 может присутствовать провоспалительный эффект. Так, по данным обзора Y. W. Lee и соавт. имеются сведения о возможной роли IL-4 в развитии эндотелиальной дисфункции за счет индукции ускоренного апоптоза

эндотелиальных клеток сосудов человека через каспаза-3-зависимый путь [136], опосредованной активацией АФК и повышением TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  на модели эндотелиальных клеток пупочной вены человека [135], что, вероятно, может играть роль в развитии сосудистых осложнений при диабете.

Одним из потенциальных участников в развитии инсулинорезистентности является IL-6, который угнетает транскрипцию генов, участвующих в реализации передачи сигнала инсулина, в том числе, IRS-1, GLUT4 и PPAR- $\gamma$  [57]. В экспериментальных данных J. C. O'Connor и соавт. продемонстрировали, что уровни IL-6, выделяемые перитонеальными макрофагами у мышей с диабетом, были почти в 7 раз выше, чем у контрольных мышей без диабета, а также авторы показали роль данного цитокина в индукции экспрессии белков SOCS, которые блокируют передачу сигналов инсулина, нарушая образование сигнальных комплексов на рецепторе инсулина [157]. С другой стороны, существует гипотеза, что эффекты передачи сигналов IL-6 в жировой ткани сложны и зависят от разных условий. Так D. Luan и соавт. описывают, что секретируемый адипоцитами IL-6 активирует STAT3 в макрофагах для стимулирования экспрессии IL4-RA, тем самым сенсibiliзируя их к передаче сигналов IL-4 и стимулируя паттерн экспрессии провоспалительных генов [143]. Взаимодействие с IL-1 $\beta$  оказывает влияние на эффекты IL-6, в частности, на синтез С-реактивного белка (СРБ) [173]. Эти данные демонстрируют многосторонние связи цитокиновой регуляции и зависимость конечного эффекта цитокина от разных условий.

IL-1 $\beta$  представляет собой один из главных медиаторов воспаления, и может синтезироваться в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и способствовать их гибели. Данный цитокин активирует I $\kappa$ B-киназу- $\beta$  и может, таким образом, способствовать развитию инсулинорезистентности. Известно, что сочетанное повышение уровня IL-1 $\beta$  и IL-6 увеличивает риск развития СД2 [173].

Другим значимым цитокином в патогенезе СД2 является TNF- $\alpha$ . Роль жировой ткани в гиперпродукции TNF- $\alpha$  не вызывает сомнений. Так, в биоптатах жировой ткани, а также в культурах мезенхимальных стромальных клеток наблюдалось статистически значимое повышение концентрации

провоспалительных цитокинов (IL-1- $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ ), а также MCP-1 [12]. Более высокие уровни MCP-1, что способствует развитию инсулинорезистентности и стеатозу печени у мышей [57], что замыкает один из порочных кругов патогенеза у пациентов с СД2. В другом экспериментальном исследовании, было показано, что крупные адипоциты высвобождают больше свободных жирных кислот, которые связываются TLR-4, что приводит к активации NF- $\kappa$ B, и соответственно увеличению продукции TNF- $\alpha$  [175]. Однако, M. Azizian и соавт. не обнаружили различий в концентрации TNF- $\alpha$  между лицами с нормальной массой тела, избыточным весом и ожирением [65].

Биологическое действие TNF- $\alpha$  проявляется в активации транскрипционных факторов, в частности, NF- $\kappa$ B, а также участии в апоптозе, в том числе  $\beta$ -клеток, дифференцировке и рекрутировании клеток [72]. TNF- $\alpha$  способствует дисфункции  $\beta$ -островковых клеток в мышечных моделях [115] и влияет на фосфорилирование IRS-1 и, что приводит у снижению экспрессии GLUT4 [57, 58]. Имеются сведения, что TNF- $\alpha$  ассоциирован с потерей мышечной массы и саркопенией [77], что имеет важное значение, т.к. мышечная ткань участвует в утилизации глюкозы. Развитие эндотелиальной дисфункции при СД2 также происходит при непосредственной участии данного цитокина, что приводит к прокоагулянтному состоянию на поверхности эндотелия, а также к утолщению базальной мембраны [99].

Согласно результатам исследования A. Williams и соавт., в которое были включены афроамериканские женщины с ожирением, уровень TNF- $\alpha$  положительно коррелировал с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина у всех участников. Последнее обстоятельство может отображать участие TNF- $\alpha$  в развитии диабетической нефропатии, но не нашло подтверждения в другом исследовании [187].

Эффекты IL-17 при СД2 продолжают изучаться. Известно, что Th17-клетки способствуют развитию воспаления и инсулинорезистентности. Было показано, что у больных СД2 повышены уровни Th17 и IL-17A, однако по мере

прогрессирования заболевания отмечалось снижение количества Th17 и концентрации IL-17A в мононуклеарах периферической крови [87].

В отношении роли IL-33 в патогенезе СД2 имеются противоречивые данные. Данный цитокин продуцируется в жировой ткани резидентными мезенхимальными стромальными клетками, включая эпителиальные и эндотелиальные клетки и жировые клетки-предшественники [162]. С одной стороны, A. Hasan и соавт. продемонстрировали наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем IL-33 в жировой ткани и HbA1c у лиц с нормогликемией и СД2, но не у лиц с преддиабетом [107], а также отрицательных корреляционных связей между IL-33 и индексом массы тела (ИМТ) у лиц без ожирения, что позволило авторам предполагать наличие протективного метаболического эффекта у данного цитокина [108].

С другой стороны, в исследованиях [162, 196] была продемонстрирована более высокая экспрессия гена IL-33 в подкожной жировой ткани у пациентов с СД2, с выраженным ожирением. M. J. Pereira и соавт. показали, что экспрессия мРНК IL-33 положительно коррелировала с маркерами гликемии (HbA1c), инсулинорезистентности (НОМА-IR) и ожирения (ИМТ, объем висцеральной жировой ткани, процент жира в печени и поджелудочной железе) и отрицательно коррелировала с экспрессией генов, регулирующих поглощение глюкозы адипоцитами, накопление липидов и адипогенез (GLUT1/4, белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4), и PPAR $\gamma$ ) [162]. Недавно были опубликованы результаты исследования, согласно которым уровень циркулирующего IL-33 повышен у пациентов с ожирением без СД2, но не у пациентов с ожирением и СД2, по сравнению со здоровым контролем [127]. Еще одно исследование показало, что уровни IL-33 в крови повышены у метаболически нездоровых людей с избыточным весом или ожирением по сравнению с метаболически здоровыми людьми с избыточным весом или ожирением [177]. В отношении роли IL-33 в развитии диабетической нефропатии был проведен систематический обзор литературы, по данным которого рецептор sST2 оказался сильнее ассоциирован с развитием хронической болезни почек, чем непосредственно IL-33 [179].

Противоречивые результаты могут свидетельствовать в пользу существования разных механизмов, например, нейтрализации IL-33 растворимой формой его рецепторов или его инактивация каспазами, что, в свою очередь, может объяснить нарушенное действие IL-33 при ожирении [162].

По данным разных исследователей IFN- $\gamma$  участвует в развитии инсулинорезистентности тканей, что опосредуется снижением стимулированного инсулином поглощения глюкозы и фосфорилирования Akt. Показано повышение IFN- $\gamma$  у пациентов с СД2 [67], а также при сочетании сахарного диабета и артериальной гипертензии [62] по сравнению с контрольной группой. В одном из исследований не было выявлено различий по уровню IFN- $\gamma$  у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой, но отмечалась тенденция к повышению данного цитокина у пациентов с диабетом [61].

Поскольку жировая ткань является основным источником адипокинов, следует также рассмотреть их связь с развитием метаболических нарушений и СД2. Лептин является клинико-лабораторным маркером риска СД 2-го типа. У большинства пациентов с ожирением присутствует лептинорезистентность [43]. При этом уровни адипонектина у пациентов с СД2 снижены [41]. Адипонектин улучшает чувствительность к инсулину посредством ингибирования продукции глюкозы печенью и усиления захвата мышцами, усиливая окисление жирных кислот в печени и мышцах, а также увеличения расхода энергии *in vitro*, предположительно, за счет усиленного разобщения образования аденозинтрифосфата в митохондриях [123].

### **1.3. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет 2-го типа как коморбидные заболевания**

Известно, что при ХОБЛ также могут поражаться другие органы, включая сердце, кровеносные сосуды, мускулатуру, мозг и нарушаться функции почек,

печени и кишечника, приводя к одному или нескольким сопутствующим заболеваниям различной степени тяжести. По данным мета-анализа сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, эндокринные и метаболические нарушения, психические и неврологические расстройства, желудочно-кишечные заболевания, нарушения опорно-двигательного аппарата, респираторные заболевания, не связанные с ХОБЛ, и рак, встречались значительно чаще у пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов без ХОБЛ [191]. С другой стороны, хроническая гипергликемия при сахарном диабете связана с продолжающимся повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца, легких и кровеносных сосудов [153].

Согласно данным эпидемиологических исследований, ХОБЛ можно рассматривать в качестве фактора риска СД2 [23, 59, 129, 161]. СД2 встречается у 2–37 % пациентов с ХОБЛ [23]. При этом, около 10 % пациентов с СД2 страдают от ХОБЛ [59]. Распространенность ХОБЛ среди пациентов с диабетом значимо выше по сравнению с лицами без него, причем данные различия не зависят от возраста, пола, этнической принадлежности, курения, ИМТ, образования, употребления алкоголя [96].

Исследователями в качестве общих механизмов развития коморбидности ХОБЛ и СД2 рассматриваются системное воспаление, оксидативный стресс, сидячий образ жизни и сниженная физическая активность, прием препаратов (например, глюкокортикостероидов), гипоксемия, низкая масса тела при рождении, генетическая предрасположенность, курение, возраст, ожирение, низкий социально-экономический статус [40, 59, 115, 161].

В данном контексте интерес представляет вопрос об источнике системного воспаления. Так согласно одной гипотезе, в роли такого источника выступают непосредственно легкие, согласно другой — имеет место первоначально системный процесс, который впоследствии затрагивает легочную ткань [71]. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 продемонстрировано повышение уровней IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , лептина и снижение уровней IL-4, IL-10, адипонектина по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД2 [9]. Инсулинорезистентность у

пациентов с ХОБЛ ассоциирована с СРБ, IL-6 TNF- $\alpha$  [161]. Нейтрофилы, выделенные от пациентов с СД2, выделяют большее количество провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-6 на исходном уровне и в ответ на стимуляцию липополисахаридом, что напоминает ответ альвеолярных макрофагов при ХОБЛ [115]. А. С. Рязановым и соавт. было показано повышение уровня TNF- $\alpha$  в крови у пациентов с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом по сравнению с больными ХОБЛ без метаболического синдрома [39]. Уровни IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в мокроте пациентов с ХОБЛ отрицательно коррелируют с ИМТ. Стимулируемое TNF- $\alpha$  ремоделирование матрикса за счет повышения активности ММП-9 и ММП-2 связано с эмфиземой легких при ХОБЛ, в то время как ММП-9 ассоциирована с семейным анамнезом СД2 и увеличением инсулинорезистентности [115], что также может обеспечивать связь между ХОБЛ и СД2.

При сочетании ХОБЛ и СД2 существуют несколько порочных кругов патогенеза. Снижение физической активности у коморбидных пациентов может быть результатом тяжелых нарушений ФВД и диспноэ, но также может способствовать развитию ожирения [40]. Высокое стояние диафрагмы у тучных людей затрудняет вентиляцию, способствует уменьшению глубины дыхания и нарушению мукоцилиарного клиренса [22]. Кроме того, у пациентов с СД2 снижена концентрация ирисина, который представляет собой миокин, высвобождающийся мышечными клетками в процессе физической активности, и способный подавлять экспрессию и высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , хемоаттрактант кератиноцитов, MCP-1, HMGB1 [132]. Напротив, на фоне высокоинтенсивных тренировок у взрослых с СД2 маркеры инсулинорезистентности и системного воспаления снижаются [68].

В качестве одного из значимых звеньев в патогенезе ХОБЛ у пациентов с ожирением рассматривается снижение окислительной способности и системная гипоксия [129]. С другой стороны, респираторный ацидоз, развивающийся при ХОБЛ, также приводит к инсулинорезистентности в печени и периферических тканях.

Известно, что госпитализация по поводу обострения ХОБЛ осложняется гипергликемией у 53–82 % пациентов без диабета и у 96–100 % пациентов с диабетом [76]. Инфекция, которая часто выступает в качестве обострения ХОБЛ, может приводить к гипергликемии посредством развития инсулинорезистентности и нарушения обмена глюкозы в печени [118]. Кроме того, нейтрофилы, выделенные от пациентов с ХОБЛ, высвобождают больше провоспалительных цитокинов в ответ на липополисахарид в присутствии TNF- $\alpha$ , что поддерживает воспаление [115]. С другой стороны, воздействие высоких уровней глюкозы ухудшает фагоцитарную активность макрофагов, что частично объясняет повышенную частоту хронической инфекции среди пациентов с СД2 [99]. На моделях крыс и мышей продемонстрированы длительно сохраняющиеся дефекты нейтрофильной хемотаксической, фагоцитарной и микробицидной активности при диабете [115]. Существует предположение, что в условиях воспаления при ожирении создаются условия для сдвига баланса M1/M2-макрофагов и преобладанию M1-фенотипа макрофагов, который характеризуется секрецией провоспалительных цитокинов [12].

Гипергликемия при СД2 также вносит вклад в поддержание системного воспаления. Было показано, что *in vitro* инкубация эндотелиальных клеток в условиях повышенной концентрации глюкозы приводит к образованию АФК и активации NF- $\kappa$ B [192]. Роль контринсулярных гормонов в развитии СД2 при ХОБЛ в настоящее время мало изучена, и исследования в данной области немногочисленны [23].

В отношении клинической картины у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по литературным данным отмечают большую частоту обострений в течение года, большая выраженность клинических симптомов ХОБЛ, большая степень ограничения физической активности, более выраженные нарушения бронхиальной проходимости [9], раннее развитие декомпенсации хронического легочного сердца с застойной сердечной недостаточностью по большому кругу [40]. СД2 вносит вклад в развитие легочной гипертензии посредством развития эндотелиальной дисфункции и снижения ответа на вазодилататоры, усиления

пролиферации гладкомышечных артериальных клеток [129]. Плохо контролируемый СД2 может способствовать увеличению количества обострений и ухудшению течения ХОБЛ за счет следующих факторов: повышение уровня глюкозы в респираторных жидкостях (например, мокроте), ослабление иммунной системы, бактериальная колонизация, развитие микроангиопатии и фиброзных изменений в легких [59].

Рассматривая клинические аспекты, следует упомянуть о «парадоксе ожирения» при ХОБЛ, суть которого заключается в том, что пациенты с более высоким ИМТ живут дольше, чем пациенты с низким или нормальным ИМТ особенно при тяжелом течении заболевания [78]. Распространенность ожирения у пациентов с ХОБЛ стадии GOLD I–II составляет 16–24 %, среди GOLD III–IV — 6 % [168]. Имеются данные, указывающие на отсутствие достоверных различий или даже более низкий риск внутрибольничной смертности у пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными, не страдающими ожирением [105, 194]. Однако, у пациентов с ХОБЛ и ожирением при обострении основного заболевания чаще использовались неинвазивная и инвазивная вентиляция легких [104]. Следует отметить, что при ИМТ более 32 кг/м<sup>2</sup> данный эффект исчезает, а кардиометаболические риски сохраняются [105], кроме того, при присоединении СД2 прогноз в данной группе пациентов ухудшается [40].

Не вызывает сомнений, что проводимая лекарственная терапия также может оказывать влияние на течение как ХОБЛ, так и СД2. В частности, имеются сообщения о противовоспалительном, антиоксидантном эффекте метформина, используемого в качестве гипогликемического средства [152]. Метформин снижал уровни экспрессии воспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и повышал соотношение клеток Treg/Th17 в моделях на животных. Кроме того, метформин активирует АМПК, который подавляет гликолиз в иммунных клетках, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей, ингибирует mTOR-сигнализацию [152, 186], препятствует проницаемости глюкозы в дыхательных путях и, таким образом, снижает риск развития инфекций [152].

Влияние инсулинотерапии на течение ХОБЛ в настоящее время представляет интерес для изучения. Было показано, что инсулин изменяет фенотип тучных клеток и повышает их активность *in vitro*, наряду с усилением гиперреактивности, бронхоконстрикцией и воспалением дыхательных путей. Инсулин способствует сдвигу дифференцировки Т-клеток в сторону Th2 [129].

Кроме того, проводилось исследование влияния статинов при мультиморбидных заболеваниях [184]. Так, была показана способность симвастатина снижать уровни IL-17, IL-22, IL-6 и IL-8, а также параллельно повышать уровень IL-10 у пациентов с ХОБЛ [150].

Рофлумиласт, который используется в терапии ХОБЛ, снижает выраженность нарушения толерантности к глюкозе [36], улучшает контроль гликемии у пациентов с впервые выявленным диабетом при отсутствии ХОБЛ [111]. Для рофлумиласта были показаны следующие эффекты: снижение уровня нейтрофилов в мокроте, уменьшение миграции эозинофилов, нейтрофилов в дыхательных путях [10].

Использование глюкокортикостероидов при ХОБЛ сопряжено с известными побочными эффектами. Неблагоприятное действие глюкокортикостероидов на углеводный обмен реализуется за счет следующих механизмов: ингибирование секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, увеличение высвобождения глюкагона из  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы, нарушение транслокации GLUT4 на поверхность миоцитов, снижение экспрессии и фосфорилирование IRS-1 и PI3-киназы. Кортикостероиды подавляют фермент фосфоенолпируваткарбоксикиназу в адипоцитах и усиливают его действие в гепатоцитах, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот и инсулинорезистентности. Указанные механизмы способствуют закреплению порочного круга: гипергликемия — обострение ХОБЛ, требующее приема системных глюкокортикостероидов — гипергликемия [59]. Также известно, что ингаляционные глюкокортикостероиды в высоких и средних дозах оказывают влиянием на развитие СД2 [161].

Исследования на животных и человеке продемонстрировали, что  $\beta$ -агонисты могут влиять на уровень глюкозы посредством нарушения секреции инсулина панкреатическими клетками, метаболизма в печени и захвата глюкозы [164], причем при использовании ингаляционных форм риск гипергликемии сохраняется.

Согласно литературным данным, фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин) являются антибиотиками, ассоциированными с гипергликемией [165].

#### **1.4. Особенности функции бронхолегочной системы у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета 2-го типа**

Показатели спирометрии являются одними из ключевых для диагностики ХОБЛ. Снижение  $ОФВ_1$  менее 80 % от должных значений и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 0,7 являются диагностически значимыми. Известно, что в зрелом возрасте у здоровых людей отмечается снижение  $ОФВ_1$  около 30 мл в год, в то время как у пациентов с ХОБЛ снижение  $ОФВ_1$  составляет более 50 мл в год [14]. W. A. Davis и соавт. показали, что снижение  $ОФВ_1$  у пациентов с СД2 является независимым предиктором смертности от всех причин [90].

Согласно одной из точек зрения, легкие можно рассматривать в качестве органа-мишени при СД2. Имеются литературные данные о снижении таких показателей как  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), пиковая объемная скорость (ПОС), средняя объемная скорость ( $СОС_{25-75}$ ), у пациентов с диабетом по сравнению с контрольной группой. Таким образом, гипергликемия ассоциирована как с обструктивными, так и рестриктивными нарушениями вентиляционной функции легких. Кроме того, у пациентов с СД2 показано снижение диффузионной способности легких, которое коррелирует с тяжестью

других осложнений (ретинопатия, нефропатия) [181]. Важно отметить, что длительное время нарушения ФВД клинически могут не проявляться в данной группе больных. Согласно одной из точек зрения, при диабете происходит потеря физиологического резерва легких, и одышка может не проявляться до снижения альвеолярной газообменной поверхности на 40–50 % [113]. А. А. Litonjua и соавт. продемонстрировали, что мужчины, предрасположенные к развитию сахарного диабета, имели снижение легочной функции еще до развития диабета [142].

Среди механизмов описанных выше функциональных нарушений рассматривается роль системного воспаления при СД2, которое может привести к локальному воспалению в легких. Среди морфологических изменений у пациентов с СД2 отмечаются утолщение стенок альвеол, проявления микроангиопатии, в частности утолщение стенок легочных капилляров и легочных артериол, эндотелиальная дисфункция, а также изменения в структуре коллагена и эластина в результате гликирования белков и с накоплением их в соединительной ткани, развитие фиброза в легочной ткани [153, 181]. Предполагается роль рецептора к конечным продуктам гликирования, который экспрессируется в легких, а также IL-6 в механизмах влияния СД2 на легкие [129]. В исследовании J. D. Rodolfo и соавт. у больных СД2 с высокими уровнями глюкозы было показано снижение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и повышение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в сравнении с больными СД2 с адекватным контролем гликемии. Данные функциональные нарушения были также ассоциированы с повышенными уровнями таких маркеров воспаления, как TNF- $\alpha$ , фибриноген, ферритин, СРБ [91]. Более того, у пациентов с преддиабетом выявлены отрицательные корреляционные связи между HbA<sub>1c</sub> и ФЖЕЛ, а также ОФВ<sub>1</sub> [133].

Вследствие гликирования коллагена паренхимы легких происходит потеря ее эластической тяги. Сниженная мышечная сила в результате миопатии, а также нейропатия диафрагмального нерва также оказывают влияние на состояние бронхолегочной функции [40, 131, 153, 161] у пациентов с СД2. Кроме того, следует отметить вклад ожирения как в механическую составляющую акта

дыхания, так и в гуморальные реакции и, опосредованно, в провоспалительное состояние [40].

С другой стороны, по данным мета-анализа необратимая обструкция воздушного потока была негативно ассоциирована с сахарным диабетом, и в ряде исследований после коррекции по возрасту, полу, ИМТ, статусу курения не было избыточного риска возникновения диабета у пациентов с ХОБЛ [180]. По литературным данным существует обратная линейная зависимость между нарушениями вентиляции и риском развития СД2 (увеличение на каждые 10 % ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> сопровождалось снижением риска СД2 на 12 и 13 % соответственно). Похожие результаты относительно ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ были получены только в одном исследовании [161].

При оценке бронхолегочной функции у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 было выявлено снижение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у пациентов с сопутствующим СД2, и не обнаружено различий в ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ПОС, СОС<sub>25-75</sub> между пациентами с сопутствующим СД2 и без него [151].

В контексте роли системного воспаления в патогенезе ХОБЛ и СД2, представляет интерес наличие взаимосвязи между функциональными показателями легких и выраженностью системного воспаления. Так, описаны обратные корреляционные связи между Th17 и ОФВ<sub>1</sub>, а также ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ [80]. У пациентов с ХОБЛ определялись слабые отрицательные корреляционные связи между уровнем IFN- $\gamma$  и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, а также уровнем IL-4 и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>; уровнем TNF- $\alpha$ -и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ [155]. Уровни IL-33 положительно коррелировали с ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, максимальной объемной скоростью (МОС) и СОС<sub>25-75</sub>, и отрицательно коррелировали с сопротивлением дыхательных путей (Raw) [178]. В то время как в другом исследовании были выявлены положительные корреляционные связи между уровнем IL-33 и индексом курильщика, и отрицательные корреляционные связи с ОФВ<sub>1</sub> [121]. Были продемонстрированы отрицательные связи между ОФВ<sub>1</sub> и уровнем циркулирующих нейтрофилов [188]. Кроме того, повышенные уровни СРБ ассоциированы с нарушением легочной функции [129].

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ и СД2 присутствует широкий круг патогенетических факторов, которые способствуют ухудшению бронхолегочной функции у пациентов при сочетании рассматриваемых заболеваний.

### **1.5. Лучевые признаки патологических изменений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа**

Согласно литературным данным, при ХОБЛ в паренхиме легких, трахее, крупных хрящевых, мелких бронхах и бронхиолах, и сосудах легких возникают морфологические изменения, которые можно визуализировать при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости [6, 7, 51, 92, 98, 101].

В целом, изменения в паренхиме легких можно разделить на несколько групп, визуализируемых с помощью компьютерной томографии: изменения в паренхиме легких, изменения в крупных и мелких бронхах и изменения в сосудистом русле, как на уровне капиллярного кровотока, так и на уровне крупных сосудов.

Основным морфологическим субстратом ХОБЛ является эмфизема, определяемая как перманентное деструктивное расширение воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол [103]. В настоящее время принято выделять следующие морфологические виды эмфиземы [47, 144]:

1. центрилобулярная (центриацинарная) — деструкция ограничивается респираторными бронхиолами и центральными частями ацинуса, окруженные макроскопически нормальной легочной паренхимой; является наиболее распространенной формой;
2. панлобулярная (панацинарная) — равномерная деструкция ацинусов в пределах вторичной легочной долики;

3. парасептальная (дистальная ацинарная) — вовлечение дистальной части ацинуса с более частой субплевральной и парамедиастинальной локализацией;
4. локализованная, фокальная (буллезная) эмфизема — формирование воздушных полостей с четкими ровными тонкими стенками диаметром более 1 см [2, 28].

Следует отметить, что для формирования отчетливого представления о тяжести выявленных эмфизематозных изменений только описания выявленных морфологических изменений не достаточно. Основываясь на полуколичественной оценке протяженности эмфиземы в паренхиме легких, С. Р. Hersh и соавт. [110] предложили компьютерно-томографическую классификацию эмфиземы по степеням тяжести: 1 степень (0,5–5 %) — незначительная; 2 степень (5–25 %) — легкая; 3 степень (26–50 %) — средней тяжести; 4 степень (51–75 %) — выраженная; 5 степень (более 75 %) — тяжелая. Локализация и протяженность выявленных участков эмфизематозной перестройки легочной ткани (преимущественно верхнедолевая, нижнедолевая, диффузная эмфизема) может отражаться на выборе терапевтической и хирургической тактике лечения, прогнозе заболевания [138].

Существование связи между рентгенологическими признаками эмфиземы и клиническими проявлениями заболевания отражается наличием корреляционной зависимости индекса BODE со степенью выраженности эмфизематозной перестройки легочной ткани, оцененной с помощью маски плотности и ИМТ [146]. Кроме того, распространенность эмфизематозных изменений коррелирует с  $ОФВ_1$  по данным ФВД [45, 25].

Особенности морфологических изменений в паренхиме легких, сочетание эмфиземы и патологии бронхиального дерева, оказывают влияние на клиническое течение ХОБЛ [3, 4, 118], а различная степень их выраженности приводит к разнообразным проявлениям заболевания, то есть фенотипам ХОБЛ. С. Р. Hersh и соавт. [110] показали, что пространственная и количественная оценка протяженности эмфизематозной перестройки в легких важна при первичном анализе состояния паренхимы легких, в том числе для определения фенотипа (бронхитического или эмфизематозного) [75], с учетом разного прогноза у

данных фенотипов и необходимости дифференцированного подхода к назначению лечения [106].

Следует отметить, что определение преобладания одного из фенотипов зачастую не представляется возможным без применения лучевых методов визуализации легочной ткани [128, 134]. J-Н. Lee и соавт. [134] предложили классификацию ХОБЛ на субтипы в зависимости от распространенности эмфиземы легких и значения  $ОФВ_1$ : 1) преимущественно эмфизематозный вариант ( $КТ$ -индекс эмфиземы  $> 20 \%$  и  $ОФВ_1 > 45 \%$ ); 2) преимущественно обструктивный вариант ( $КТ$ -индекс эмфиземы  $\leq 20 \%$  и  $ОФВ_1 \leq 45 \%$ ); 3) легкий смешанный вариант ( $КТ$ -индекс эмфиземы  $\leq 20 \%$  и  $ОФВ_1 > 45 \%$ ); 4) тяжелый смешанный вариант ( $КТ$ -индекс эмфиземы  $> 20 \%$  и  $ОФВ_1 \leq 45 \%$ ).

Как известно, к основным лучевым признакам патологии крупных бронхов у больных ХОБЛ относят: утолщение стенок бронхов с формированием синдрома «трамвайных рельсов», саблевидная деформация трахеи, трахеобронхомаляция, дивертикулы крупных бронхов [14, 53, 130]. С. Н. Martinez и соавт. [147] продемонстрировали, что степень утолщения стенок бронхов (по данным измерения диаметра и толщины стенок шести субсегментарных бронхов) имеет достоверную корреляционную связь с оценкой состояния больного по опроснику Святого Георгия. В другой работе было выявлено, что утолщение стенки бронха на 1 мм ассоциировано с увеличением частоты обострений в год [106].

Поражение мелких бронхов (диаметром менее 2 мм) находит свое отражение в компьютерно-томографической картине в виде: 1) мозаичной перфузии легочной ткани (чередования участков легкого с пониженной и повышенной плотностью); 2) выявляемых при функциональном исследовании воздушных ловушек (задержка воздуха на выдохе во вторичных легочных долях при нарушении проходимости терминальных бронхиол); 3) синдрома дерева в почках, отражающего закупорку просвета бронхов воспалительным содержимым; 4) центрилобулярных очагов плотностью по типу матового стекла, которые являются проявлением бронхиолита; 5) сужения просветов бронхов в сравнении с соответствующей им артерией [100, 112, 128].

Особое значение представляет возможное существование взаимосвязи лабораторных показателей, отражающих выраженность воспаления, и компьютерно-томографических изменений. В исследовании J. M. Von и соавт. были продемонстрированы следующие находки: утолщение стенок бронхов и проявления эмфизематозной перестройки легочной ткани отрицательно коррелировали с  $ОФВ_1$ ; IL-6, IL-13, рецептор к IL-2, IFN- $\gamma$  и СРБ были напрямую связаны с толщиной бронхиальной стенки, в то время как IL-6 и ММП-7 положительно, а TNF- $\alpha$  негативно ассоциированы с эмфиземой [74].

Основным методом исследования кровообращения в легочной ткани является однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких. Возможность совмещения данных радиологического и рентгенологического исследований с использованием компьютерных программ или гибридных сканеров (ОФЭКТ/КТ) позволяет одновременно в любом участке легких оценить структурные изменения и нарушения микроциркуляции, что особенно важно для диагностики у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Морфологические изменения в паренхиме легких также вовлекают и сосудистое русло [20, 26], причем утолщение стенок артериол за счет пролиферации эндотелия сосудов и гипертрофии гладкомышечных клеток под воздействием никотина и медиаторов воспаления происходит на самых ранних этапах заболевания [30, 32, 156]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция у пациентов с ХОБЛ приводит к увеличению тромботической активности, развитию прокоагулянтного состояния крови, что создает условия для тромбозов легких и образования тромбов *in situ* в мельчайших сосудах легких [137]. В формировании эндотелиальной дисфункции участвуют разные факторы, в частности оксид азота, эндотелиальный фактор роста и другие [126, 158, 159]. Нарастание изменений сосудов (утолщение интимы, гипертрофия гладкомышечных клеток сосудистой стенки, изменение внутренней и наружной эластических мембран) в системе легочной артерии приводит к формированию прекапиллярной легочной гипертензии [69, 122]. При прогрессировании ХОБЛ происходит отложение протеогликанов и коллагена в стенке сосудов, что также

сужает их просвет [51], формируются артерии замыкающего типа, что приводит к запустеванию капиллярного русла межальвеолярных перегородок [50]. В своем исследовании О. Н. Титова и соавт. [44] продемонстрировали повышение маркеров эндотелиальной дисфункции (Р-селектин, V-CAM, VEGF-A и эндотелин) при нарастании тяжести течения ХОБЛ, а также выявили более выраженные нарушения микроциркуляции в легких по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с ХОБЛ при сопоставлении полученных результатов с протяженностью эмфизематозной перестройки легких по данным компьютерной томографии.

Развитие эндотелиальной дисфункции и нарушения в системе гемостаза играют важную роль в патогенезе СД2 и определяют тенденцию к развитию протромботических состояний [140]. Так, гипергликемия и инсулинорезистентность, с одной стороны, увеличивают количество и агрегацию тромбоцитов за счет увеличения уровня фактора фон Виллебранда и подавления антиагрегационного действия оксида азота и простагландина I<sub>2</sub>, а с другой стороны, повышают уровни тканевого фактора, факторов свертывания крови (VII, XII, XI и IX), тромбина, фибриногена. Кроме того, при СД2 существуют нарушения в системе фибринолиза, которые заключаются в снижении тканевого активатора плазминогена, а также увеличении ингибитора активатора плазминогена-1.

Наличие морфологических изменений в легких у пациентов с сахарным диабетом подтверждено гистологическими исследованиями. Показано, что в процесс ремоделирования вовлекаются капилляры альвеолярных перегородок, артериолы легких и плевры, где возникают участки плазморрагии, утолщение базальных мембран и гиалиноз сосудов, что приводит к склерозу сосудов микроциркуляторного русла и альвеолярных перегородок, центрилобулярной эмфиземе, кроме того, при сахарном диабете чаще выявлялись перикапиллярные узелки в межальвеолярных перегородках, гранулематозные периваскулярные образования с клеточными включениями. К крайнему проявлению микроангиопатии относят липогранулематоз стенок артерий мышечного типа,

способствующий тромбозу артерий [54]. Я. Н. Шойхет и соавт. [54, 56] выделили специфические компьютерно-томографические признаки при диабете: очаговоподобные тени округлой или овальной формы размером 2–5 мм, утолщение междольковых перегородок и стенок вен, симптом матового стекла; которые определялись у пациентов с выраженными проявлениями микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия).

В исследовании С. Р. Hersh и соавт было продемонстрировано, что метаболический синдром и сахарный диабет чаще встречались при бронхитическом фенотипе ХОБЛ (по данным количественной компьютерной томографии). Группа пациентов с преобладающим эмфизематозным фенотипом ХОБЛ была старше, имела более тяжелое течение ХОБЛ, бóльшие ограничения физической активности (тест с 6-минутной ходьбой) и сниженное качество жизни (по данным опросника Святого Георгия) [111]. В то же время R. Edahiro и соавт. была выявлена связь между СД2 и отсутствием гиперинфляции в легких по данным рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с ХОБЛ, в том числе, после стратификации по полу возрасту, ИМТ, статусу курения, индексу курильщика, функции легких, классификации по GOLD и наличию коморбидных состояний [95]. Низкая распространенность сахарного диабета среди пациентов с преобладанием эмфизематозного фенотипа ХОБЛ также была продемонстрирована М. К. Han и соавт. [106]. Для оценки микроангиопатии в легких R. Kalicka и соавт. предложили модель с использованием дифференциальных уравнений и исследования диффузионной способности легких [124].

Как следует из вышеописанного, пациенты с сочетанием ХОБЛ и СД2 имеют ряд характерных структурных изменений в легочной ткани, которые могут быть выявлены с помощью лучевых методов обследования, в частности компьютерной томографии органов грудной полости и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России (кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, НИИ ревматологии и иммунологии НКИЦ, отделение лабораторной диагностики, отделение клинической микробиологии, отделение функциональной диагностики №2, отделение рентгеновской компьютерной томографии №2, отделение радиологии).

### 2.1. Дизайн исследования

Данная работа представляет собой одномоментное наблюдательное исследование и включает в себя анализ клинических данных (частота и выраженность обострений, тяжесть течения заболевания) и результатов лабораторного (показатели клинического и биохимического анализов крови, уровней HbA1c, общего анализа мокроты, общего анализа мочи, бактериологического анализа мокроты, а также уровней цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-33, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) в сыворотке крови), и инструментальных исследований (исследование ФВД, компьютерная томография органов грудной полости, однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких) среди пациентов с ХОБЛ (72 человека), ХОБЛ в сочетании с СД2 (57 человек), СД2 (48 человек), с последующим сравнением этих групп с контрольной группой (практически здоровые лица, 30 человек) и между собой для выяснения особенностей течения ХОБЛ с сопутствующим СД2.

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 [16, 37].

Критерии исключения составляли: 1) сопутствующее заболевание органов дыхания (бронхиальная астма, пневмония, пневмоторакс, идиопатический легочный фиброз и др.), в том числе наличие острой респираторной инфекции; 2) наличие или планирование беременности, необходимость лактации; 3) 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 ОРВИ в течение четырех предшествовавших исследованию недель.

Методологическая схема исследования приведена на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 — Методологическая схема исследования

## 2.2. Характеристика обследованных пациентов

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 2.1.

Таблица 2.1 — Общая характеристика пациентов

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

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. Наличие факта курения отмечалось у 59 (82,0 %) пациентов с ХОБЛ, 36 (63,2 %) пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и 15 (31,2 %) пациентов с СД2.

Основные характеристики течения ХОБЛ и встречаемость осложнений у пациентов в группах ХОБЛ и сочетания ХОБЛ и СД2 представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 — 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	А	4 (5,5 %)	10 (17,5 %)
	В	33 (45,8 %)	22 (38,6 %)
	С	6 (8,3 %)	0 (0 %)
	Д	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 %)

Распространенность сопутствующей патологии отображена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 — 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 %)

## Продолжение таблицы 2.3

Сопутствующая патология	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
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 2.4.

Таблица 2.4 — Показатели клинического и биохимического анализов крови

Показатель	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2	p-value
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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
СОЭ, мм/час	11,5 (7,0–18,0)	11,5 (5,0–25,5)	15,0 (9,5–25,0)	16,0 (9,0–25,0)	0,405
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*

Продолжение таблицы 2.4

Показатель	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2	p-value
HbA1c, %	–	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 *.					

Анализ функциональных показателей бронхолегочной системы приведен в разделе 3.3.

### 2.3. Методы исследования

Физикальное обследование выполнялось согласно общепринятым правилам. Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мокроты, общий анализ мочи, исследование уровней HbA1c проводились в отделении лабораторной диагностики, отделении клинической микробиологии.

Определение уровня цитокинов выполнялось методом иммуноферментного анализа с применением стандартных коммерческих наборов (ООО «Цитокин», РФ и «Cloud-Clone Corp.», КНР) на спектрофотометре StatFax 303Plus (Awareness Technology, Inc, США).

Для получения сыворотки крови в пробирки VACULETTE забирали кровь из вены. Образцы с кровью выдерживали в течение 60 минут при комнатной температуре и затем центрифугировали (2000,0 x g, центрифуга Eppendorf 5415 R, Германия, 20 мин, 20 °С). Далее сыворотку отделяли от сгустка и образцы замораживали (–20 °С).

Порядок проведения анализа для исследования уровней IL-4, IL-6 и IL-17 (ООО «Цитокин», РФ) в сыворотке крови включает в себя следующие действия после предварительной подготовки реагентов:

1. Внесение с помощью двенадцатиканальной пипетки по 0,10 мл буфера А во все лунки, с дальнейшим внесением в лунки по 0,1 мл калибровочных проб или исследуемых сывороток в дубликатах с последующей инкубацией стрипов при температуре 37 °С в течение 2 часов со встряхиванием. Данный этап внесения и последующей инкубации проб в термостате изображен на рисунке 2.2.

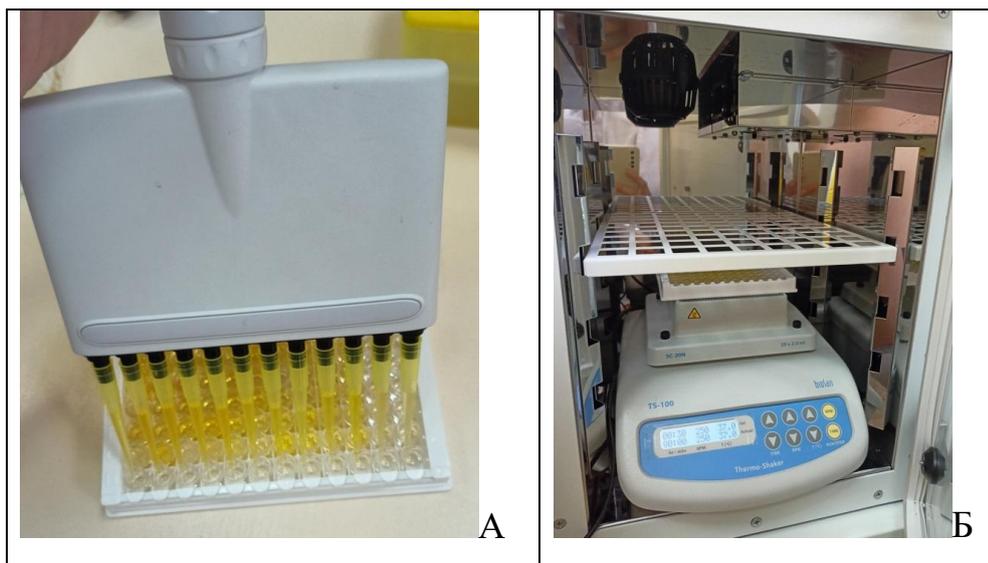


Рисунок 2.2 — А – внесение проб; Б – Инкубация проб в термостате

2. Удаление содержимого лунок декантированием и трехкратная промывка лунок 0,3 мл промывочного буфера с встряхиванием рамки на шейкере в течение 5–10 сек с последующим декантированием и удалением остатков жидкости из лунок постукиванием рамки со стрипами в перевернутом положении по фильтровальной бумаге.

3. Внесение во все лунки по 0,1 мл раствора конъюгата с последующей инкубацией стрипов при температуре 37 °С в течение 1 часа со встряхиванием. Повторное промывание лунок по окончании инкубации.

4. Внесение во все лунки по 0,1 мл субстратной смеси и инкубирование стрипов в темноте в течение 15–20 мин в зависимости от степени развития окраски с дальнейшим добавлением во все лунки по 0,05 мл стоп-реагента для остановки ферментной реакции (Рисунок 2.3), встряхивание на шейкере 5–10 мин.

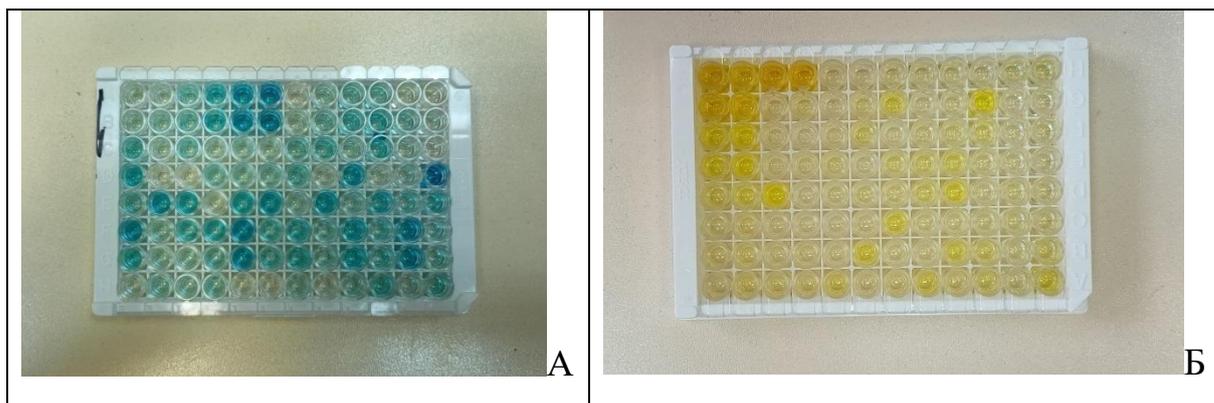


Рисунок 2.3 — А – Окрашивание проб после внесения субстратной смеси, Б – Окрашивание проб после внесения стоп-реагента

5. Измерение оптической плотности в лунках при длине волны 450 нм. Определение концентрации в пробах по калибровочному графику зависимости оптической плотности в единицах оптической плотности от концентрации цитокина в пг/мл, построенному на масштабной бумаге.

Порядок проведения анализа для наборов IL-1 $\beta$ , IL-33 (Cloud-Clone Corp., КНР) включает в себя следующие действия:

1. Внесение по 100 мкл разведенных стандартов, образцов и бланк в соответствующие лунки с последующим заклеиванием плёнкой для планшета и инкубированием в течение 1 часа при температуре 37 °С. Удаление жидкости из лунок без промывания.

2. Внесение по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку с последующим заклеиванием плёнкой для планшета и инкубированием в течение 1 часа при температуре 37 °С.

3. Удаление жидкости из лунок и промывание 350 мкл промывающего раствора каждой лунки при помощи пипетки. Через 1–2 минуты удаление оставшейся жидкости из всех лунок вытряхиванием на фильтровальную бумагу. Повторение процедуры три раза.

4. Внесение по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента В в каждую лунку с последующим заклеиванием плёнкой для планшета и

инкубированием в течение 30 минут при температуре 37 °С. Повторение пять раз процесса, описанный в пункте №3.

5. Внесение 90 мкл ТМБ в каждую лунку с последующим заклеиванием плёнкой для планшета и инкубированием в течение 10–20 минут при температуре 37 °С в темном месте. Внесение 50 мкл стоп-реагента в каждую лунку.

6. Измерение оптической плотности при длине волны 450 нм. Расчет среднего значения оптической плотности для стандартов, контролей и образцов. Определить концентрацию в пробах по калибровочному графику зависимости оптической плотности в единицах оптической плотности от концентрации цитокина в пг/мл, построенному на масштабной бумаге, с учетом разбавления.

Исследование ФВД выполнялось на отделении функциональной диагностики №2. Спирометрическое исследование с бронходилатационным тестом, проводилось в соответствии с критериями ATS/ERS от 2005г [160] на аппарате MasterScreen SN5112116 (CareFusion 234 GmbH, Германия). Общая плетизмография и оценка диффузионной способности легких при задержке дыхания проводились на аппарате MasterScreen Body/Diff (CareFusion 234 GmbH, Германия). Для исследования диффузионной способности легких применялась газовая смесь с содержанием оксида углерода (0,26 %), гелия (9,3 %) и синтетического воздуха. Проводилась коррекция полученного значения диффузионной способности легких для оксида углерода (DLco) по уровню гемоглобина. Газы крови и показатели кислотно-основного состояния оценивались при помощи радиометра BMS-Mk2 Blood micro. Непосредственно перед исследованием проводилось измерение роста, веса, артериального давления пациентов.

Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась на аппаратах Optima 660 GE, Optima 540 производство General Electric Hangwei Medical Systems Co. Ltd (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. В процесс анализа последовательно входили: 1) оценка распространенности эмфизематозной перестройки легких согласно методическим рекомендациям Флейшнеровского общества [144] с определением преобладающего типа центриацинарной эмфиземы, наличия парасептальной эмфиземы, буллезной эмфиземы; 2) оценка проявлений болезни мелких бронхов (формирование синдрома дерева в почках, воздушных ловушек в момент завершеного выдоха, визуализация бронхиолоэктазов в субплевральных отделах обоих легких; 3) оценка лучевых проявлений заболеваний крупных бронхов (утолщение и деформация стенок долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов). Оценка распределения протяженности эмфизематозной перестройки проводилась с помощью программ обработки изображения на рабочих станциях AW SERVER 2.0, AW SERVER 3.4 (GE, США) с выделением синим цветом и количественной оценкой объема легочной ткани с плотностью меньше  $-930$  HU. Согласно классификации ХОБЛ по J.-H. Lee и соавт. [134] проводилось разделение пациентов на клинко-функциональные субтипы ХОБЛ: преимущественно бронхитический (КТ-индекс эмфиземы  $\leq 20$  %,  $\text{ОФВ}_1 \leq 45$  %), преимущественно эмфизематозный (КТ-индекс эмфиземы  $> 20$  %,  $\text{ОФВ}_1 > 45$  %), легкий (КТ-индекс эмфиземы  $\leq 20$  %,  $\text{ОФВ}_1 > 45$  %) и тяжелый (КТ-индекс эмфиземы  $> 20$  %,  $\text{ОФВ}_1 \leq 45$  %) смешанные варианты.

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 ( $\text{Tc } 99\text{m}$ ) 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  $180^\circ$ , орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 с на 1 угол. Обработка исследования была возможна с произвольным размещением слоев от 0,5 до 2,0 см. Результаты

исследования сохранялись на сервере камеры, затем в рабочей станции обработки в формате DICOM, и могли быть преобразованы в формат BMP или JPG [35]. В исследовании проводилась оценка распределения радиофармацевтического препарата в легких и наличие диффузных и локальных нарушений микроциркуляции. В настоящее время применяется совмещенный метод ОФЭКТ/КТ (Новая медицинская технология. ФС №2009/295 02.09.2009 г), который проводится в два этапа. Общее количество лучевых исследований составляло: функциональная компьютерная томография органов грудной полости с проведением исследования на вдохе и выдохе — 183, однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких — 105. Пациенты не имели абсолютных или относительных (беременность, кормление грудью) противопоказаний к выполнению лучевых методов исследования.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи стандартных пакетов IBM SPSS Statistics для Windows (версия 26.0). Проверка наличия нормального распределения количественных показателей в выборке проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50) или Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). При нормальном распределении применялась параметрическая статистика: среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). Для сравнения двух несвязанных групп использовался  $t$ -критерий Стьюдента. В случае, когда распределение нельзя считать нормальным, использовалась непараметрическая статистика: медиана ( $Me$ ), верхняя граница первого и третьего квартиля ( $Q1-Q3$ ). Непараметрическое сравнение двух независимых выборок осуществлялось посредством критерия Манна-Уитни, трех и более выборок — критерием Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения (поправка Бонферрони). Категориальные показатели описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей и использованием таблиц сопряженности. Для оценки взаимной зависимости неметрических переменных использовались критерий Хи-квадрат по Пирсону, также двусторонний точный тест Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Корреляционный анализ для сопоставления количественных

переменных между собой проводился с использованием коэффициента Спирмена при отклонении, отличающемся от нормального. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

#### **2.4. Радиационная безопасность обследуемых пациентов и персонала**

Соблюдение требований радиационной безопасности является обязательным условием проведения всех рентгенологических и радиологических исследований [31]. Направление пациента на исследования осуществлялось лечащим врачом по клиническим показаниям, зафиксированным в истории болезни пациента. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на проведение лучевых методов исследования. Значение индивидуальной эффективной дозы облучения пациента фиксировалось в листе учета дозовых нагрузок при проведении рентгенологических исследований в истории болезни пациента, доза облучения исследованного органа фиксировалась в журнал учета ежедневных рентгенологических исследований. Принципы организации работы рентгенологического кабинета, изложенные в СанПиН 2.6.1.1192-03 и ОСПОРБ-99/2010 (СП 2.6.1.2612-10), соблюдались в нашей работе. С учетом того, что при достижении накопленной дозы медицинского диагностического облучения пациента 500 мЗв должны быть приняты меры по дальнейшему ограничению его облучения, ни один из обследованных пациентов не получил указанную выше дозу медицинского диагностического облучения. Значение индивидуальной эффективной дозы пациента определялось врачом-рентгенологом (с использованием Методических указаний 2.6.1.1797-03, в том числе по средним табличным данным без проведения вычислений), и фиксировалось в листе учета дозовых нагрузок при проведении рентгенологических исследований и в журнале учета ежедневных рентгенологических исследований. 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.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЁННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Характеристика уровней IL-4 в сыворотке крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа

К настоящему времени накоплены многочисленные сведения об участии в патогенезе ХОБЛ и СД2 ряда механизмов, лежащих в основе как местного, так и системного воспаления. В роли посредников этого воспалительного процесса выступают цитокины, которые в результате многостороннего взаимодействия между собой и другими внешними факторами, могут проявлять свои про- или противовоспалительные свойства, что формирует индивидуальные особенности воспаления, и вероятно, клинической картины заболевания.

Одним из наиболее изученных противовоспалительных цитокинов является IL-4. IL-4 при ХОБЛ способствует альтернативной активации макрофагов, участвует в процессах репарации, блокирует продукции провоспалительных цитокинов [11, 97, 155]. С другой стороны, IL-4 может принимать участие в формировании эозинофильного фенотипа ХОБЛ. Кроме того, известно о способности IL-4 восстанавливать чувствительность адипоцитов к инсулину [169, 170]. К настоящему моменту имеются противоречивые литературные данные об уровне IL-4 в крови у пациентов с ХОБЛ. Так по сравнению с контрольной группой, в одном из исследований различий между уровнем спонтанной и индуцированной продукции IL-4 у пациентов с ХОБЛ не определялось [46], в других [36, 155] — у пациентов с ХОБЛ выявлялись более высокие уровни IL-4. В отношении пациентов с СД2 имеются сведения как о повышении уровня IL-4 в данной группе больных [141], в том числе при наличии ожирения [73], так и о снижении концентрации цитокина [61], и об отсутствии различий [62] по сравнению с контрольной группой. Рассмотрим результаты анализа уровней IL-4 в сыворотке крови в обследованных группах (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 — Концентрация IL-4 в обследованных группах

Группа	Уровень IL-4, пг/мл	p-value
Контроль, n = 28 (1)	0,9 (0,6–1,4)	p = 0,200 p <sub>1-2</sub> = 0,036*; p <sub>1-3</sub> = 0,880; p <sub>1-4</sub> = 0,194; p <sub>2-3</sub> = 0,494; p <sub>2-4</sub> = 0,488; p <sub>3-4</sub> = 0,902
ХОБЛ, n = 44 (2)	3,5 (0,0–11,7)	
ХОБЛ+СД2, n = 35 (3)	2,7 (0,0–6,2)	
СД2, n = 45 (4)	1,6 (0,0–6,3)	
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия отмечены знаком *.		

Как видно из таблицы 3.1, концентрация IL-4 была значимо выше в группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, между другими группами статистически значимых различий выявлено не было. При более детальном рассмотрении уровня IL-4 в обследованных группах нами были обнаружены различия в подгруппах в зависимости от уровня моноцитов (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 — Концентрация IL-4 в зависимости от уровня моноцитов

Группа	Уровень IL-4, пг/мл	p-value
ХОБЛ без моноцитоза (1), n = 27	1,31 (0,10–8,86)	p = 0,004 p <sub>1-2</sub> = 0,024* p <sub>3-4</sub> = 0,034* p <sub>5-6</sub> = 0,591
ХОБЛ с моноцитозом (2), n = 14	6,03 (3,25–17,96)	
ХОБЛ+СД2 без моноцитоза (3), n = 25	0,97 (0,01–4,62)	
ХОБЛ+СД2 с моноцитозом (4), n = 8	6,68 (3,32–12,30)	
СД2 без моноцитоза (5), n = 26	4,32 (0,10–8,91)	
СД2 с моноцитозом (6), n = 8	4,05 (2,59–21,42)	
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия отмечены знаком *.		

У пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 уровень IL-4 различался у пациентов с имеющимся моноцитозом по сравнению с пациентами с нормальным уровнем моноцитов. При этом пациентов с СД2, подобных различий не

отмечалось. В связи с выявленными различиями представляет интерес более детальное изучение данных подгрупп. У пациентов с ХОБЛ и моноцитозом чаще встречалась сопутствующая ишемическая болезнь сердца ( $p = 0,040$ ), в анамнезе присутствовали инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения ( $p = 0,012$ ), чаще определялось наличие хронического легочного сердца ( $p = 0,035$ ), по данным бактериологического анализа мокроты выявлялась бóльшая обсеменённость бактериями ( $p = 0,007$ ). У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, у которых по данным анализа крови определялся моноцитоз, при сравнении с пациентами с нормальным уровнем моноцитов также чаще имело место наличие хронического легочного сердца ( $p = 0,035$ ), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ( $p = 0,005$ ), гипоксемии по данным газов крови ( $p = 0,029$ ). Согласно литературным данным имеются сведения о выполнении IL-4 роли модулятора экспрессии поверхностных антигенов моноцитов [167]. Кроме того, среди моноцитов выделяют три субпопуляции, которые могут переходить друг в друга в зависимости от присутствия разных цитокинов: классические CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> клетки, осуществляющие фагоцитоз, промежуточные CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> моноциты, обеспечивающие функцию взаимодействия с Т-лимфоцитами, и неклассические CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> клетки с высоким аффинитетом к эндотелию и названные «патрулирующими» [5]. Возможно, в данном случае имеет место наличие разных субпопуляций моноцитов у пациентов с разным уровнем IL-4.

С учетом роли IL-4 в дифференцировке Th-клеток, проводилась оценка уровня эозинофилов крови и мокроты у пациентов. В группе ХОБЛ, несмотря на отсутствие значимой корреляции между уровнем IL-4 в сыворотке крови и количеством эозинофилов крови ( $r = 0,275$ ,  $p = 0,078$ ,  $n = 42$ ) и мокроты ( $r = 0,077$ ,  $p = 0,704$ ,  $n = 27$ ), у пациентов с уровнями IL-4 выше и ниже 10 пг/мл выявлялись значимые различия в абсолютном количестве эозинофилов крови (Таблица 3.3). В свою очередь, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 не отмечалось корреляций между уровнем IL-4 и количеством эозинофилов крови ( $r = -0,270$ ,  $p = 0,889$ ,  $n = 30$ ), у пациентов с высокими уровнями IL-4 выше 10 пг/мл эозинофилы в мокроте

определялись лишь у одного пациента. Таким образом, в исследуемых группах не отмечалось однозначных данных в пользу преобладания Th2-иммунного ответа.

Таблица 3.3 — Количество эозинофилов крови в группе ХОБЛ в зависимости от уровня IL-4

Показатель	IL-4 < 10 пг/мл, n = 32	IL-4 ≥ 10 пг/мл, n = 9	p-value
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /мл	0,09 (0,00–0,24)	0,25 (0,10–0,34)	0,041*
Примечание — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Результаты проведенного нами анализа уровней IL-4 в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения ХОБЛ, как при ХОБЛ, так и при ХОБЛ на фоне СД2 представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 — Уровни IL-4 в зависимости от тяжести течения ХОБЛ

Течение ХОБЛ	Уровень IL-4, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
Легкое	7,45 (0,56–38,24), n = 4	2,93 (0,21–15,01), n = 9	0,604
Средней степени	3,20 (0,01–12,43), n = 19	1,58 (0,01–6,74), n = 10	0,542
Тяжелое	2,69 (0,01–6,80), n = 14	3,63 (0,38–6,75), n = 8	0,868
Крайне тяжелое	4,91 (0,01–17,07), n = 7	3,33 (0,01–5,73), n = 6	0,534
p-value	0,604	0,846	–
Примечание — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

Как видно из таблицы 3.4 статистически значимые различия в зависимости от степени тяжести ХОБЛ в группах пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 в исследуемой выборке не определялись. По данным И. С. Абдурахмановой и соавт. было продемонстрировано снижение концентрации IL-4 в сыворотке крови у больных с тяжелым течением ХОБЛ [1], в то время как, В. А. Ефремов и соавт. выявили повышение уровня IL-4 при тяжелом течении ХОБЛ [19].

Кроме того, нами проводилось исследование концентрации IL-4 в зависимости от клинической группы ХОБЛ у пациентов в группах ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 (Таблица 3.5). Клинические группы приведены в соответствии с рекомендациями GOLD от 2023 года [55].

Таблица 3.5 — Уровни IL-4 в зависимости от клинической группы ХОБЛ

Клиническая группа	Уровень IL-4, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
A	5,84 (5,56–), n = 2	0,70 (0,00–4,88), n = 6	0,286
B	5,94 (0,29–14,33), n = 19	3,20 (0,00–9,57), n = 10	0,604
E (C+D)	1,40 (0,00–6,33), n = 28	3,19 (0,00–4,62), n = 17	0,990
p-value	0,179	0,538	–
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

Как следует из таблицы 3.5, значимых различий в уровне IL-4 между подгруппами не было выявлено. Однако, среди пациентов с ХОБЛ наибольшие уровни отмечались в группах с низким риском обострений, в то время как в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечались меньшие уровни IL-4, что может отображать нарушение противовоспалительных механизмов у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Учитывая возможную связь фазы заболевания и концентрации IL-4, нами также проводился анализ уровня IL-4 в группах с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с СД2 в зависимости от фазы течения ХОБЛ (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 — Уровни IL-4 в сыворотке крови в зависимости от фазы течения ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2

Фаза	Уровень IL-4, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
Стабильное течение	4,9 (0,5–10,3), n = 18	2,8 (0,3–8,0), n = 16	0,484

Продолжение таблицы 3.6

Фаза	Уровень IL-4, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
Обострение	1,5 (0,0–12,9), n = 26	3,4 (0,0–5,9), n = 16	0,980
p-value	0,261	0,721	–
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

Значимые различия уровней IL-4 в разные фазы течения ХОБЛ в исследуемых группах выявлены не были, однако отмечается снижение уровня IL-4 в фазу обострения у пациентов с ХОБЛ, что согласуется с данными А. Х. Huang и соавт., которые продемонстрировали снижение уровня IL-4 в плазме пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [114]. В то же время рядом исследователей было выявлено повышение уровней IL-4 у пациентов с обострением ХОБЛ [52, 185]. Эти данные, вероятно, отражают наличие тонкой регуляции продукции цитокинов, определяемой разными факторами.

При сравнении пациентов в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 с высокими (более 10 пг/мл) и низкими (менее 10 пг/мл) уровнями IL-4 были выявлены различия в продолжительности ХОБЛ, что отображено в таблице 3.7.

Таблица 3.7 — Длительность ХОБЛ при разном уровне IL-4

Группа	Длительность ХОБЛ, лет		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
IL-4 < 10 пг/мл	5,0 (2,0–10,0), n = 29	9,0 (3,0–14,5), n = 29	0,175
IL-4 ≥ 10 пг/мл	7,0 (2,0–14,5), n = 8	1,0 (0,5–), n = 3	0,133
p-value	0,677	0,050	–
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

В свою очередь, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 у пациентов с большей продолжительностью ХОБЛ чаще определялись более низкие уровни IL-4 (менее

10 пг/мл), что возможно отображает этап формирования резистентности к IL-4 в начальный период заболевания.

На основании имеющихся данных эхокардиографии в подгруппе пациентов с ХОБЛ и наличием легочной гипертензией отмечались отрицательные корреляционные связи между уровнями IL-4 и степенью легочной гипертензии ( $r = -0,504$ ,  $p = 0,039$ ,  $n = 17$ ). В то время как, в подгруппе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и наличием легочной гипертензии данные связи имели противоположный знак и являлись достоверными ( $r = 0,610$ ,  $p = 0,046$ ,  $n = 11$ ), что, возможно отображает нарушение цитокиновой сигнализации IL-4 у пациентов сочетанием ХОБЛ и СД2, а также, возможно, обусловлено участием IL-4 в развитии эндотелиальной дисфункции [136, 136].

Известно, что СД2 оказывает неблагоприятное влияние на восприимчивость пациентов с ХОБЛ к инфекциям [102]. По нашим данным, у 30 (41,7 %) пациентов с ХОБЛ и у 23 (40,4 %) пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 имел место кашель с отхождением мокроты. На основании полученных результатов бактериологического исследования мокроты значимых корреляционных связей уровней IL-4 с микробным пейзажем мокроты у пациентов с ХОБЛ не было обнаружено. При этом, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, у которых по данным бактериологического анализа мокроты выделялся *S. aureus*, отмечались значимо более низкие уровни IL-4 ( $p = 0,029$ ), а более высокие уровни наблюдались у пациентов с наличием *Klebsiella spp.* ( $p = 0,003$ ), *Neisseria spp.* ( $p = 0,015$ ). Отсутствие данных связей в группе пациентов с ХОБЛ, может подтверждать большее влияние СД2 на инфекционные агенты. Однако у пациентов с ХОБЛ по литературным данным В. Wei и соавт. было показано, что уровень IL-4 резко повышен при заболеваниях дыхательных путей, вызванных *M. pneumoniae*, включая обострение ХОБЛ [148]. В нашем исследовании, на наличие *S. aureus*, вероятно, могли также повлиять такие факторы как: уровень глюкозы ( $p = 0,053$ ), прием в составе базисной терапии беклометазона ( $p = 0,038$ ), использование системных глюкокортикостероидов (т.к. данный возбудитель

выявлялся только у пациентов, получавших терапию системными глюкокортикостероидами).

Изучение связей между IL-4 и метаболическими нарушениями представляет интерес в связи с имеющимися литературными данными о его влиянии на обмен липидов. Нами проводилось исследование ИМТ у среди пациентов с высокими (выше 5 пг/мл) и низкими уровнями IL-4 (менее 5 пг/мл), результаты которого представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 — ИМТ в обследованных группах при разном уровне IL-4

Группа	IL-4 < 5 пг/мл	IL-4 ≥ 5 пг/мл	p-value
ХОБЛ	26,7 ± 4,5, n = 32	26,7 ± 6,2, n = 19	0,984
ХОБЛ+СД2	31,9 ± 5,8, n = 24	37,5 ± 6,4, n = 11	0,020*
СД2	34,5 ± 7,0, n = 31	32,0 ± 7,9, n = 16	0,225
Примечание — Указаны М ± σ, использован критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

В группе ХОБЛ в сочетании с СД2, несмотря на отсутствие прямой корреляции между ИМТ и уровнем IL-4 в сыворотке крови ( $p = 0,19$ ), у пациентов с высокими уровнями IL-4 (выше 5 пг/мл) определялся статистически значимо более высокий ИМТ, что отображено в таблице 3.8. В группе ХОБЛ не было обнаружено подобной связи, что подтверждается литературными сведениями об отсутствии различий уровней IL-4 пациентов с ХОБЛ с и без ожирения [34].

Среди пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 нами была выделена подгруппа пациентов с морбидным ожирением, которую составляли 10 человек. В этой подгруппе наличие сопутствующей гипертонической болезни отмечалось у 10 (100 %) больных, ишемической болезни сердца — у 8 (80 %), хронической сердечной недостаточности — у 10 (100 %), хронического гастрита — 5 (50 %), патологии печени и желчевыводящих путей — 6 (60 %) пациентов. Средний возраст больных составлял  $61,0 \pm 7,2$  года. Рассмотрим основные результаты

обследования пациентов с сочетанием ХОБЛ, СД2 и морбидным ожирением (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 — Результаты обследования больных с ХОБЛ, СД2 и морбидным ожирением.

Показатель	ХОБЛ+СД2 без морбидного ожирения, n=37	ХОБЛ+СД2 с морбидным ожирением, n=10	p-value
Давление в легочной артерии, мм.рт.ст.	30,0 (28,0–39,0)	39,0 (35,5–58,5)	0,036*
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /мл	7,8 (5,9–9,7)	9,1 (7,8–10,3)	0,167
СРБ, г/мл	5,6 (2,9–14,2)	11,8 (2,9–83,4)	0,363
IL-4, пг/мл	1,2 (0,1–4,6)	7,3 (3,1–11,7)	0,050
IL-33, пг/мл	0,6 (0,0–10,0)	2,8 (0,0–10,1)	0,843
TNF-α, пг/мл	0,01 (0,01–2,90)	0,18 (0,01–5,70)	0,578
ОЕЛ после пробы, %	111,2 (98,4–119,4)	94,5 (63,2–108,4)	0,048*
ФЖЕЛ до пробы, %	82,9 (71,4–96,9)	68,6 (56,2–99,1)	0,037*
РаО <sub>2</sub>	73,4 (67,8–79,6)	70,8 (67,0–77,8)	0,531
РаСО <sub>2</sub>	38,2 (35,4–41,1)	38,8 (35,9–43,5)	0,287
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *			

Тяжесть течения ХОБЛ в данной подгруппе не различалась по сравнению с другими пациентами с сочетанием ХОБЛ и СД2 ( $p > 0,05$ ). Однако, у пациентов в рассматриваемой подгруппе отмечались более высокие значения давления в легочной артерии и IL-4, тенденция к повышению СРБ, IL-33, TNF-α, а в отношении показателей бронхолегочной функции — снижение объемных показателей, незначимое снижение РаО<sub>2</sub>. Следует отметить, что в группе пациентов с ХОБЛ был только 1 пациент с ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>.

В то же время по данным исследования I. D. Vinisor и соавт. были обнаружены статистически значимые корреляции между IL-4 и показателями метаболического синдрома (окружностью талии и бедер, уровнем глюкозы в крови, HbA1c, липопротеинами очень низкой плотности, триглицеридами) [73]. Кроме того, отмечалось повышение уровня IL-4 в сыворотке крови и отрицательные корреляционные связи между уровнем IL-4 и ИМТ у лиц с ожирением и высоким уровнем HbA1c в исследовании A. Williams [187]. Следует отметить, что в нашем исследовании у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 не отмечалось явных корреляционных связей концентрации IL-4 с уровнем глюкозы ( $r = 0,068$ ,  $p = 0,711$ ) и HbA1c ( $r = -0,120$ ,  $p = 0,96$ ), однако у пациентов, достигших целевых значений HbA1c уровень IL-4 был достоверно выше (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 — Анализ взаимосвязи уровня IL-4 и целевых значений HbA1c

Параметр	Уровень IL-4, пг/мл		p-value
	СД2	ХОБЛ+СД2	
Целевой HbA1c не достигнут	0,10 (0,01–8,67), n = 5	0,26 (0,02–0,75), n = 6	0,731
Целевой HbA1c достигнут	4,64 (0,07–11,00), n = 17	3,19 (0,01–6,11), n = 23	0,403
p-value	0,446	0,047*	—
П р и м е ч а н и е — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *			

В свою очередь, у пациентов с СД2 отмечались близкие к значимым отрицательные корреляционные связи между уровнями IL-4 и HbA1c ( $r = -0,321$ ,  $p = 0,078$ ), а также более низкие уровни общего холестерина ( $p = 0,041$ ) и липопротеинов низкой плотности ( $p = 0,006$ ) у пациентов с высокими уровнями IL-4. Последнее обстоятельство может объясняться, в частности, полиморфизмом гена IL-4, поскольку имеются литературные данные о связи снижения уровня IL-4

в сыворотке крови у пациентов с генотипами В2В2 и наличием дислипидемии, артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом [60, 66]. При оценке сопутствующей патологии в группе пациентов с СД2 обращает на себя внимание тот факт, что повышенные уровни IL-4 (более 5 пг/мл) чаще встречались у пациентов без ишемической болезни сердца ( $p = 0,023$ ), хронической сердечной недостаточности ( $p = 0,004$ ).

Особый интерес представляют возможные взаимодействия между циркулирующими цитокинами. IL-17 индуцирует экспрессию множества провоспалительных цитокинов и хемокинов в эпителиальных клетках и клетках эпителия сосудов, фибробластах, нейтрофилах и эозинофилах [93]. IFN- $\gamma$  обладает плеiotропными функциями, в частности противовирусным и противопаразитарным действием, иммуномодулирующим эффектом [21]. Результаты корреляционного анализа между уровнями IL-4 и IL-17, IFN- $\gamma$  в сыворотке крови представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 — Корреляционные связи между уровнями IL-4 и IL-17, IFN- $\gamma$

Цитокин	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
IL-17	$r = 0,313$ , $p = 0,275$ , $n = 14$	$r = 0,036$ , $p = 0,843$ , $n = 33$	$r = 0,372$ , $p = 0,039^*$ , $n = 31$	$r = 0,486$ , $p = 0,004^*$ , $n = 33$
IFN- $\gamma$	$r = 0,549$ , $p = 0,015^*$ , $n = 19$	$r = -0,066$ , $p = 0,724$ , $n = 35$	$r = 0,548$ , $p = 0,008^*$ , $n = 22$	$r = 0,386$ , $p = 0,039^*$ , $n = 29$
Примечание — Применен коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

Представляют интерес выявленные нами значимые положительные корреляционные связи между уровнями IL-4 и IL-17 в группах с СД2 и сочетанием ХОБЛ и СД2, которые отсутствуют в группе контроля и группе ХОБЛ. Данные связи могут отображать сдвиг дифференцировки Т-клеток в

сторону Th2 и Th17 у пациентов с СД2. Также нами были выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнями IL-4 и IFN- $\gamma$  в группе ХОБЛ, которые не достигли значимости, но существенно отличаются по направлению корреляции от других групп, что, в целом, подтверждает разнонаправленный характер оси Th1/Th2 у данной группы, отличающийся от других групп. Согласно результатам В. Wei и соавт. существует возможность смещения иммунного ответа у пациентов с обострением ХОБЛ в сторону Th2, что авторы связывали с инфекционным фактором [185]. Однако по данным М. М. Bahgat и соавт. выявлены достоверные положительные корреляции между уровнем IL-4 и уровнем IFN- $\gamma$  у здоровых добровольцев, и незначимые — в группе пациентов с СД2, что авторы связывают со сдвигом дифференцировки в сторону Th1 за счет снижения CD4<sup>+</sup> Treg у пациентов с СД2 при сохранении нормальных уровней IL-4 [67].

Особый интерес представляет изучение влияния проводимой терапии на уровни IL-4. Результаты исследования уровней IL-4 в сыворотке крови в зависимости от вида проводимой терапии ХОБЛ, результаты отображены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 — Уровни IL-4 в зависимости от вида проведенной терапии

Группа	Уровень IL-4	p-value
ХОБЛ, не получающие ГКС, n = 16 (1)	3,1 (0,4–12,5)	p <sub>1-2-3</sub> = 0,623
ХОБЛ, получающие иГКС, n = 18 (2)	1,8 (0,0–6,0)	
ХОБЛ получающие сГКС, n = 15 (3)	4,2 (0,0–17,1)	p <sub>1-4</sub> = 0,468
ХОБЛ+СД2, не получающие ГКС, n = 11 (4)	2,47 (0,0–6,0)	p <sub>2-5</sub> = 0,602
ХОБЛ+СД2, получающие иГКС, n = 7 (5)	1,7 (0,0–3,9)	p <sub>3-6</sub> = 0,910
ХОБЛ+СД2 получающие сГКС, n = 19 (6)	3,1 (1,0–11,8)	
Примечание — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони.		

Несмотря на отсутствие значимых различий между группами, при проведении корреляционного анализа были выявлены некоторые закономерности. У пациентов с ХОБЛ отмечались значимые положительные корреляционные связи между уровнем IL-4 и суточной дозой ингаляционных глюкокортикостероидов, доставленных через небулайзер ( $r = 0,429$ ,  $p = 0,047$ ,  $n = 22$ ). В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 подобной связи не отмечалось ( $r = 0,058$ ,  $p = 0,865$ ,  $n = 11$ ), однако отмечалась достоверная положительная корреляция между уровнем IL-4 и первоначальной дозой системных глюкокортикостероидов ( $r = 0,607$ ,  $p = 0,028$ ,  $n = 13$ ). Кроме того, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, находящихся на момент забора крови в стационаре более двух дней, также отмечались значимые положительные корреляционные связи между уровнем IL-4 и суточной дозой получаемого ингаляционных глюкокортикостероидов через небулайзер ( $r = 0,613$ ,  $p = 0,034$ ,  $n = 12$ ). А также в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 уровни IL-4 были значимо ниже ( $p = 0,038$ ) у пациентов, не получавших системные глюкокортикостероиды, по сравнению с пациентами, которые получали системные глюкокортикостероиды, и составляли 0,7 (0,1–2,4) пг/мл и 4,6 (2,3–11,8) пг/мл соответственно.

Исходя из описанных выше результатов, можно сформулировать следующие выводы к разделу 3.1:

1. У пациентов с ХОБЛ уровни IL-4 выше по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 при наличии моноцитоза (по данным клинического анализа крови) уровни IL-4 выше по сравнению с пациентами с нормальным количеством моноцитов. У пациентов с ХОБЛ и уровнем IL-4 выше 10 пг/мл отмечалось большее количество эозинофилов периферической крови.

2. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 более высокие уровни IL-4 отмечались у пациентов с бóльшим ИМТ, целевыми значениями HbA1c.

3. Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем IL-4 и дозой ингаляционных глюкокортикостероидов, доставленных через небулайзер у

пациентов с ХОБЛ, а также между уровнем IL-4 и дозой системных глюкокортикостероидов у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2.

### 3.2. Характеристика уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа

Системное воспаление при ХОБЛ, по литературным данным, характеризуется повышением TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-18, СРБ, фибриногена в крови. У пациентов с ХОБЛ клетки бронхиального эпителия высвобождают больше IL-1 $\beta$  после стимуляции сигаретным дымом, однако данных о повышении данного цитокина в кровотоке не было. Рассматривается роль IL-1 $\beta$  в патогенезе эмфиземы легких [72].

В нашем исследовании концентрация IL-1 $\beta$  выше порога чувствительности метода определялась менее, чем в 25 % проб. Результаты исследования уровня IL-1 $\beta$  в группах относительно границы 3 пг/мл отображены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 — Уровни IL-1 $\beta$  в обследованных группах

Группа	IL-1 $\beta$ < 3 пг/мл	IL-1 $\beta$ $\geq$ 3 пг/мл	p-value
Контроль, n = 8	8 (100%)	0 (0%)	0,303
ХОБЛ, n = 33	33 (100%)	0 (0%)	
ХОБЛ+СД2, n = 34	33 (97,1%)	1 (2,9%)	
СД2, n = 32	29 (90,6%)	3 (9,4%)	
Примечание — Указано количество пациентов, использован точный критерий Фишера.			

Исходя из полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что повышенные уровни IL-1 $\beta$  у пациентов с СД2 и сочетанием ХОБЛ и СД2. Также следует отметить, что у всех пациентов с повышенными уровнями IL-1 $\beta$  присутствовало ожирение второй степени и выше, данные приведены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 — ИМТ у пациентов с повышенными уровнями IL-1 $\beta$ 

Пациент	Группа	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
Пациент 1	ХОБЛ+СД2	41,8
Пациент 2	СД2	36,1
Пациент 3	СД2	42,7
Пациент 4	СД2	37,8

В свою очередь, среди пациентов с ХОБЛ ожирение второй степени и выше встречалось лишь у 2 человек. Кроме того, определяется положительная корреляционная связь между уровнем IL-1 $\beta$  и ИМТ ( $r = 0,277$ ,  $p = 0,001$ ,  $n = 152$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что в нашей выборке пациентов IL-1 $\beta$  более ассоциирован с наличием ожирения, что вероятно также отображает системность воспаления у данной группы больных. Наши результаты согласуются с литературными данными, согласно которым высокие концентрации IL-1 $\beta$  отмечались у лиц с избыточным весом и ожирением [81]. По экспериментальным данным было показано, что моноциты у пациентов с СД2 секретируют повышенные уровни IL-1 $\beta$  [67]. Однако имеются и противоположные данные, в частности, M. Azizian и соавт не выявили различий в уровне IL-1 $\beta$  между лицами с нормальной массой тела, избыточным весом и ожирением [65]. В исследовании A. Williams и соавт. сообщили об отсутствии различий уровней IL-1 среди пациентов с ожирением в подгруппах с повышенным и нормальным HbA1c, что авторы объясняют наличием лиц, относящихся к здоровой популяции, страдающей ожирением, но без дисфункции жировой ткани, у которых не развивается резистентность к инсулину [187].

Среди провоспалительных цитокинов также следует обратить внимание на IL-6. Роль IL-6 в местном и системном воспалении как при ХОБЛ, так и при СД2 рассматривалась в ряде работ [39, 72, 173, 182]. При сочетании ХОБЛ и СД2 предполагается возможное потенцирование эффектов данного цитокина. Рассмотрим результаты анализа уровней IL-6 в исследуемых группах, которые представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 — Уровни IL-6 в сыворотке крови в обследованных группах

Группа	Уровень IL-6, пг/мл	p-value
Контроль, n = 39 (1)	0,00 (0,00–2,64)	p = 0,019
ХОБЛ, n = 47 (2)	0,01 (0,01–6,44)	p <sub>1-2</sub> = 1,000
ХОБЛ+СД2, n = 39 (3)	0,01 (0,01–7,08)	p <sub>1-3</sub> = 1,000
СД2, n = 42 (4)	3,13 (0,01–12,70)	p <sub>1-4</sub> = 0,117 p <sub>2-3</sub> = 1,000 p <sub>2-4</sub> = 0,023* p <sub>3-4</sub> = 0,278
<p>П р и м е ч а н и е — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия отмечены знаком *.</p>		

По данным таблицы 3.15 группа СД2 характеризовалась более высокими уровнями IL-6. В то время как в группах с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечались более низкие уровни IL-6. Согласно литературным данным у пациентов с ХОБЛ повышена концентрация IL-6 в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, выдыхаемом конденсате, а также плазме, особенно в период обострения заболевания [72]. Данные иммуногистохимического исследования тканей легких у больных ХОБЛ также показывают повышенное количество иммунореактивных клеток, продуцирующих IL-6 [182]. Участие IL-6 в системном воспалении при ХОБЛ отражено в публикациях [39, 72]. При ХОБЛ IL-6, наравне с другими провоспалительными цитокинами, вносит вклад в развитие резистентности к инсулину [161]. В свою очередь, по данным литературы имеются сведения о повышении уровня IL-6 у пациентов с СД2 [173]. В то же время, G. Asadikaram и соавт. выявили снижение уровней IL-6 в сыворотке крови у нелеченных пациентов с сахарным диабетом, по сравнению с группой контроля, а также в группе с сочетанием сахарного диабета и артериальной гипертензии по сравнению с группой с артериальной гипертензией [62]. A. Williams и соавт. в своем исследовании не обнаружили различий уровней IL-6 у лиц с ожирением в подгруппах с нормальным и повышенным уровнем HbA1c [187].

Нами был проведен анализ концентрации IL-6 в зависимости от тяжести ХОБЛ среди пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 — Уровни IL-6 в зависимости от тяжести течения ХОБЛ

Течение ХОБЛ	Уровень IL-6, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
Легкое	2,51 (0,01–18,78), n = 6	2,96 (0,01–9,93), n = 10	0,958
Средней степени	0,01 (0,01–5,60), n = 20	0,01 (0,01–2,08), n = 12	0,956
Тяжелое	0,01 (0,01–9,68), n = 15	0,01 (0,01–2,85), n = 8	0,973
Крайне тяжелое	0,01 (0,01–3,45), n = 6	0,01 (0,01–1,68), n = 6	0,699
p-value	0,773	0,320	
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

Как следует из данных таблицы 3.16 не обнаружено различий уровней IL-6 в зависимости от степени тяжести ХОБЛ в группах ХОБЛ и сочетания ХОБЛ и СД2, а также между исследуемыми группами. Однако, в исследовании А. С. Рязанова в группе пациентов со стабильным течением ХОБЛ III стадии уровни IL-6 были ниже, чем у пациентов I и II стадии, а также у пациентов с ХОБЛ на фоне метаболического синдрома уровни IL-6 были выше, чем при ХОБЛ без метаболического синдрома, что авторы связывали со снижением синтеза цитокинов вследствие истощения белково-энергетических ресурсов при более тяжелом течении заболевания [39].

Нами проводился анализ уровней IL-6 в зависимости от клинической группы ХОБЛ, результаты которого отображены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 — Уровни IL-6 в зависимости от клинической группы ХОБЛ

Клиническая группа	Уровень IL-6, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
E (C+D)	0,01 (0,01–6,07), n = 24	0,01 (0,01–1,43), n = 19	0,567

Продолжение таблицы 3.17

Клиническая группа	Уровень IL-6, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
A+B	0,01 (0,01–8,81), n = 23	0,24 (0,01–8,26), n = 18	0,662
p-value	0,795	0,210	
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

Проводилась оценка объединенных групп А и В (группа с низким риском обострений) и группы С и D (группа с высоким риском обострений). Нами не выявлено значимых различий в концентрации IL-6 у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 при проведении анализа по клиническим подгруппам.

Результаты анализа уровней IL-6 в зависимости от фазы ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 приведены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 — Уровни IL-6 в зависимости от фазы ХОБЛ

Фаза ХОБЛ	Уровень IL-6, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
Стабильное течение	2,51 (0,01–16,71), n = 6	6,42 (0,48–17,43), n = 10	0,669
Обострение	0,01 (0,01–4,84), n = 34	0,01 (0,01–1,72), n = 30	0,891
p-value	0,426	0,019*	
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Исходя из данных таблицы 3.18 в группе с коморбидной патологией при стабильном течении ХОБЛ отмечались достоверно более высокие уровни IL-6, чем при обострении заболевания. Полученные результаты могут быть связаны с активным системным воспалением у пациентов не получавших противовоспалительную терапию, в сравнении с пациентами, получавшими терапию во время обострения ХОБЛ. Согласно литературным данным отмечается

повышение уровня IL-6 в период обострения ХОБЛ в сравнении со стабильным течением [86, 178].

Нами проводился корреляционный анализ между уровнем IL-6 и длительностью течения ХОБЛ (в годах). В группе ХОБЛ ( $r = -0,057$ ,  $p = 0,730$ ,  $n = 39$ ) и группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 ( $r = -0,373$ ,  $p = 0,033$ ,  $n = 33$ ) отмечались отрицательные корреляционные связи между исследуемыми показателями. Наличие отрицательной корреляционной связи, вероятно, свидетельствует в пользу снижения активности воспалительного процесса у пациентов с длительным течением ХОБЛ, что было продемонстрировано в работе [39]. Наибольшая сила данной корреляции отмечалась при уровне IL-6, равного 3 пг/мл, данные отображены в таблице 3.19.

Таблица 3.19 — Длительность ХОБЛ у пациентов в обследованных группах в подгруппах с уровнем IL-6 ниже и выше 3 пг/мл

Группа	Длительность ХОБЛ, лет		p-value
	IL-6 < 3 пг/мл	IL-6 ≥ 3 пг/мл	
ХОБЛ	4,5 (2,0–12,3), n = 28	4,5 (2,3–8,8), n = 12	0,738
ХОБЛ+СД2	9,0 (4,0–14,0), n = 23	2,5 (1,0–8,5), n = 10	0,028*
p-value	0,134	0,337	
Примечание — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как видно из таблицы 3.19 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 с низкими уровнями IL-6 (ниже 3 пг/мл) средняя продолжительность ХОБЛ составляла 9 лет, в то время как у пациентов с ХОБЛ медиана длительности заболевания была составляла 4,5 года в обеих подгруппах.

Дополнительно нами было выявлено, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 уровни IL-6 значительно различались ( $p = 0,031$ ) в подгруппах в зависимости от диагноза, который был установлен первым (среди пациентов с ХОБЛ и впоследствии присоединившимся СД2 медиана уровня IL-6 составляла 0,00 (0,00–

0,24) пг/мл, а у пациентов с СД2 с последующим развитием ХОБЛ — 4,12 (0,00–14,64) пг/мл). Таким образом, 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.

У пациентов, которым в течение госпитализации выполняли эхокардиографию, проводился анализ результатов давления в легочной артерии и степени легочной гипертензии, и нами были получены данные о наличии значимой прямой корреляции между степенью легочной гипертензии и уровнем IL-6 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 ( $r = 0,765$ ,  $p = 0,004$ ,  $n = 12$ ). Подобной корреляции у пациентов с ХОБЛ не определялось ( $r = -0,570$ ,  $p = 0,833$ ,  $n = 16$ ). По данным А. Chaouat и соавт. уровень IL-6 в плазме коррелировал со значением давления в легочной артерии по данным катетеризации правых отделов сердца, кроме того, этой же группой исследователей установлены связь более высоких уровней давления в легочной артерии с генотипом GG IL-6 [84].

Далее рассмотрим вопрос возможного влияния проведенной терапии на концентрацию IL-6 в сыворотке крови у обследованных больных. Уровни IL-6 в сыворотке крови у пациентов в обследованных группах в зависимости от вида глюкокортикостероидной терапии отображены в таблице 3.20, в зависимости от получаемой небулайзерной терапии — в таблице 3.21, в зависимости от применения антибиотиков — в таблице 3.22.

Таблица 3.20 — Уровни IL-6 в сыворотке крови в зависимости от типа применяемой глюкокортикостероидной терапии

Группа	Уровень IL-6, пг/мл	p-value
ХОБЛ, не получающие ГКС, n = 12 (1)	0,01 (0,01–10,87)	$p_{1-2-3} = 0,999$
ХОБЛ, получающие иГКС, n = 5 (2)	0,01 (0,01–15,15)	$p_{4-5-6} = 0,829$
ХОБЛ получающие сГКС, n = 23 (3)	0,01 (0,01–8,81)	$p_{1-4} = 0,352$

Продолжение таблицы 3.20

Группа	Уровень IL-6, пг/мл	p-value
ХОБЛ+СД2, не получающие ГКС, n = 12 (4)	0,01 (0,01–4,16)	p <sub>2-5</sub> = 0,601 p <sub>3-6</sub> = 0,774
ХОБЛ+СД2, получающие иГКС, n = 5 (5)	0,38 (0,01–4,08)	
ХОБЛ+СД2 получающие сГКС, n = 10 (6)	0,01 (0,01–2,79)	
П р и м е ч а н и е — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *		

Как мы видим из таблицы 3.20, значимых различий между группами в зависимости от вида применяемой глюкокортикостероидной терапии не было выявлено. При этом, в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем IL-6 и полученной дозой дексаметазона ( $r = 0,802$ ,  $p = 0,030$ ). Были выявлены значимые различия при оценке небулайзерной терапии, которая использовалась как отдельно, так и в сочетании с системными глюкокортикостероидами. Сравнение проводилось только между группами получавших и не получавших небулайзерную терапию (Таблица 3.21). Один пациент, получавший беклометазон, не включен в анализ.

Таблица 3.21 — Уровни IL-6 у пациентов, получавших и не получавших терапию небулайзерную терапию с будесонидом

Терапия	Уровень IL-6, пг/мл	
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2
Без терапии иГКС	4,14 (0,01–14,25), n = 12	0,01 (0,01–4,83), n = 18
Будесонид через небулайзер	0,01 (0,01–2,50), n = 34	0,01 (0,01–1,73), n = 18
p-value	0,046*	0,673
П р и м е ч а н и е — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.		

Полученные данные отражают более высокие значения ИЛ-6 у пациентов с ХОБЛ, не получавших небулайзерную терапию будесонидом в сравнении с больными, кому данная терапия проводилась. Следует отметить, что подобных различий в группе с сочетанной патологией не отмечалось.

В отношении оценки влияния антибактериальной терапии в анализ были включены пациенты, которые были госпитализированы более 2-х суток на момент забора крови (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 — Уровни ИЛ-6 в зависимости от проведенной антибактериальной терапии

Терапия	Уровень ИЛ-6, пг/мл	
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2
Отсутствие антибиотиков	8,05 (3,75–21,79), n = 4	2,02 (0,01–7,81), n = 6
Назначены антибиотики	0,01 (0,01–0,01), n = 12	2,62 (0,01–11,44), n = 7
p-value	0,004*	1,000
<p>П р и м е ч а н и е — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.</p>		

Как видно из таблицы 3.22 в группе пациентов с ХОБЛ отмечались различия в среди пациентов, получивших и не получивших антибактериальную терапию. Подобных различий в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 не было выявлено. Таким образом, можно заключить, что у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 имеет место разный характер цитокинового дисбаланса, и в группе ХОБЛ характер воспаления, в частности определяемого ИЛ-6, может быть скорректировано антибактериальной терапией и ингаляционными глюкокортикостероидами.

Далее рассмотрим результаты исследования концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови в обследованных группах с учетом его роли ИЛ-17 в патогенезе как ХОБЛ, так и СД2. По результатам нашего исследования положительные пробы (концентрация цитокина выше порога определения метода) отмечались

менее чем в 70 % случаев. Повышенные уровни IL-17 (выше 3,8 пг/мл) определялись у 1 (12,5 %) пациента в контрольной группе, 3 (6,2 %) пациентов с ХОБЛ, 9 (24,3 %) пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, 5 (14,7 %) пациентов с СД2 ( $p = 0,196$ ). Следует обратить внимание на тот факт, что в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 чаще встречались повышенные уровни IL-17 ( $p = 0,05$ ). Также следует отметить, что повышенные уровни IL-17 чаще отмечались у пациентов с СД2 и сочетанием ХОБЛ и СД2, что, возможно, отображает выраженность системного воспаления у пациентов с СД2. Согласно литературным данным у пациентов с ХОБЛ уровни IL-17 значительно выше у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с группами со стабильным течением ХОБЛ и контрольной группой [185], у пациентов с СД2 было выявлено повышение уровней Th17 и IL-17A [85, 117], однако количество Th17 и концентрация IL-17A в мононуклеарах периферической крови снижалась по мере прогрессирования заболевания [85].

Нами проводилось исследование уровней IL-17 в зависимости от степени тяжести ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2. Данные о количестве пациентов с повышенными уровнями IL-17 при разной степени тяжести ХОБЛ отображены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 — Встречаемость повышенных уровней IL-17 в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Течение ХОБЛ	ХОБЛ, n = 41	ХОБЛ+СД2, n = 37	p-value
Легкое	0 (0 %)	4 (10,8 %)	0,228
Среднее	2 (4,8 %)	4 (10,8 %)	0,110
Тяжелое	1 (2,4 %)	1 (2,7 %)	0,284
Крайне тяжелое	0 (0 %)	0 (0 %)	—
Примечание — Указано количество пациентов, использован точный критерий Фишера.			

Исходя из полученных данных следует отметить, что высокие уровни IL-17 не встречались у пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ как в группе с ХОБЛ, так и при сочетании ХОБЛ и СД2. Данная тенденция подтверждается наличием значимой отрицательной корреляционной связи между уровнем IL-17 и степенью тяжести ХОБЛ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 ( $r = -0,339$ ,  $p = 0,043$ ,  $n = 37$ ), однако такой же связи не отмечалось у пациентов в группе ХОБЛ ( $r = -0,042$ ,  $p = 0,792$ ,  $n = 41$ ).

Далее нами проводилась оценка встречаемости повышенных уровней IL-17 в зависимости от фазы ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 — Встречаемость уровней IL-17 в зависимости от фазы ХОБЛ

Фаза	IL-17 < 3,8 пг/мл	IL-17 ≥ 3,8 пг/мл	p-value
ХОБЛ			
Стабильное течение	16 (94,1 %)	1 (5,9 %)	1,000
Обострение	22 (91,7 %)	2 (8,3 %)	
ХОБЛ+СД2			
Стабильное течение	5 (71,4 %)	6 (28,6 %)	0,700
Обострение	13 (81,3 %)	3 (18,7 %)	
Примечание — Указано количество пациентов, использован точный критерий Фишера.			

Из данных таблицы 3.24 можно отметить отсутствие достоверных различий уровней IL-17 от фазы течения ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2.

Нами проводился корреляционный анализ между уровнями IL-17 в сыворотке крови и полученными результатами лабораторных исследований. Наиболее значимые корреляционные связи представлены в таблице 3.25.

Таблица 3.25 — Корреляционный анализ между уровнем IL-17 и результатами лабораторного обследования

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
Креатинин, ммоль/л	$r = 0,045,$ $p = 0,77, n = 46$	$r = -0,296,$ $p = 0,06, n = 41$	$r = -0,267,$ $p = 0,11, n = 37$
СКФ, мл/мин	$r = 0,014,$ $p = 0,93, n = 46$	$r = 0,060,$ $p = 0,71, n = 41$	$r = 0,281,$ $p = 0,09, n = 38$
Протеинурия, г/л	$r = -0,086,$ $p = 0,60, n = 40$	$r = 0,373,$ $p = 0,04*, n = 32$	$r = -0,130,$ $p = 0,53, n = 26$
Эозинофилы мокроты, кл. в п/зр	—	$r = 0,523,$ $p = 0,02*, n = 19$	—
<p>П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.</p>			

Интерес представляет обнаруженная достоверная положительная корреляционная связь между уровнем IL-17 и значением протеинурии, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, однако значимых корреляций между IL-17 и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), а также уровнем креатинина не выявлялось. В группах пациентов с СД2 и с ХОБЛ подобных связей не наблюдалось.

Нами проводилось исследование уровней IL-17 в зависимости от проведенной терапии. В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, которые получали терапию системными глюкокортикостероидами выявлена значимая положительная корреляционная связь между уровнем IL-17 сыворотки крови и начальной дозой системных глюкокортикостероидов ( $r = 0,584, p = 0,046$ ), в группе пациентов с ХОБЛ такой связи не определялось ( $r = 0,155, p = 0,567$ ).

Одним из ключевых медиаторов воспаления при многих заболеваниях является TNF- $\alpha$ . Учитывая описанную ранее роль TNF- $\alpha$  в патогенезе ХОБЛ и СД2, рассмотрим уровни данного цитокина среди обследованных больных. Медиана концентрации TNF- $\alpha$  в обследованных группах составляла: в

контрольной группе — 0,00 (0,00–1,4) пг/мл, в группе ХОБЛ — 1,04 (0,00–4,14) пг/мл, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 — 0,11 (0,00–2,88) пг/мл, в группе СД2 — 0,00 (0,00–1,76) пг/мл. Несмотря на отсутствие значимых различий ( $p = 0,14$ ) у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 медианы уровней TNF- $\alpha$  были выше по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с СД2. По данным литературы было продемонстрировано повышение уровня TNF- $\alpha$  у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с пациентами без сопутствующего СД2 [9]. Повышение уровней TNF- $\alpha$  в крови (использовался метод проточной цитометрии) у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой было показано в исследовании [36]. А. Williams и соавт. выявили более высокие уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пациенток с повышенными уровнями HbA1c по сравнению с пациентками с ожирением и нормальным уровнем HbA1c [187]. Ряд авторов предполагают, что моноциты пациентов с СД2 секретируют повышенные уровни IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [67].

Рассмотрим более подробно уровни TNF- $\alpha$  в зависимости от тяжести течения ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 (Таблица 3.26).

Таблица 3.26 — Уровни TNF- $\alpha$  в зависимости от тяжести течения ХОБЛ

Течение ХОБЛ	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
Легкое	0,10 (0,01–), n = 2	0,48 (0,14–2,22), n = 6	0,193
Среднее	1,22 (0,01–5,57), n = 20	0,01 (0,01–4,11), n = 12	0,393
Тяжелое	1,71 (0,01–3,74), n = 15	0,08 (0,01–5,65), n = 9	0,770
Крайне тяжелое	0,92 (0,06–3,80), n = 6	0,01 (0,01–2,3), n = 5	0,429
p-value	0,377	0,811	
Примечание — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

Исходя из данных таблицы 3.26 значимых различий в концентрации TNF- $\alpha$  в зависимости от степени тяжести ХОБЛ в группах с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 не выявлено. Однако отмечается тенденция к снижению уровня TNF- $\alpha$  у пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ. Результаты анализа уровня TNF- $\alpha$  в

сыворотке крови в зависимости от фазы течения ХОБЛ представлены в таблице 3.27.

Таблица 3.27 — Уровни TNF- $\alpha$  в зависимости от фазы течения ХОБЛ

Фаза ХОБЛ	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
Стабильное течение	0,63 (0,01–6,27), n = 14	0,18 (0,01–1,67), n = 15	0,252
Обострение	1,67 (0,01–3,94), n = 29	0,05 (0,01–4,04), n = 16	0,518
p-value	0,948	0,770	–
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

Исходя из данных таблицы 3.27 различий уровня TNF- $\alpha$  от фазы течения ХОБЛ между исследуемыми группами не было выявлено. Однако по результатам исследования Н. И. Кубышева у пациентов с ХОБЛ уровень TNF- $\alpha$  коррелировал с тяжестью и фазой заболевания [24].

При анализе анамнестических данных в группе ХОБЛ у пациентов с наличием профессиональных вредностей в анамнезе медиана TNF- $\alpha$  составляла 2,93 (0,39–6,71) пг/мл и была значимо выше ( $p = 0,014$ ) по сравнению с пациентами без профессиональных вредностей, у которых медиана TNF- $\alpha$  составляла 0,45 (0,01–1,71) пг/мл. При этом, аналогичных различий в группах с сочетанием ХОБЛ и СД2 ( $p = 0,498$ ) и СД2 ( $p = 0,983$ ) не было выявлено.

Также нами были выявлены значимые корреляционные связи у пациентов с ХОБЛ между уровнем TNF- $\alpha$  и рядом лабораторных показателей (Таблица 3.28).

Таблица 3.28 — Корреляционный анализ между уровнями TNF- $\alpha$  и данными лабораторных исследований

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
Нейтрофилы крови, $10^9$ /мл	$r = 0,314$ , $p = 0,040^*$ , n = 43	$r = -0,123$ , $p = 0,482$ , n = 35	$r = 0,139$ , $p = 0,397$ , n = 39

Продолжение таблицы 3.28

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
Базофилы крови, $10^9$ /мл	$r = -0,394$ , $p = 0,014^*$ , $n = 38$	$r = -0,400$ , $p = 0,029^*$ , $n = 30$	$r = -0,079$ , $p = 0,637$ , $n = 38$
СРБ, мг/л	$r = 0,332$ , $p = 0,045^*$ , $n = 37$	$r = 0,215$ , $p = 0,229$ , $n = 33$	$r = -0,084$ , $p = 0,584$ , $n = 44$
Эозинофилы мокроты, кл. в п/зр	$r = -0,397$ , $p = 0,036^*$ , $n = 28$	$r = 0,523$ , $p = 0,022^*$ , $n = 19$	—
П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

По данным таблицы 3.28 обращает на себя внимание наличие у пациентов с ХОБЛ значимой положительной корреляционной связи между уровнем TNF- $\alpha$  и абсолютным количеством нейтрофилов в крови и достоверная отрицательная корреляционная связь с количеством базофилов в крови и количеством эозинофилов в мокроте, что, возможно, отображает тесную связь повышения данного цитокина с нейтрофильным характером воспаления у пациентов данной группы. В свою очередь, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечается значимая отрицательная корреляционная связь с количеством базофилов в крови и значимая положительная корреляционная связь с количеством эозинофилов в мокроте, что, вероятно, отображает иной тип воспаления у пациентов при сочетании ХОБЛ и СД2. Корреляции между концентрацией TNF- $\alpha$  и уровнем СРБ положительные в обеих группах, однако статистически значимыми являются в группе ХОБЛ.

Как известно, IFN- $\gamma$  обладает плеiotропными эффектами. Роль данного цитокина при ХОБЛ и СД2, как правило, в отдельности для каждого из заболеваний, таким образом, представляет интерес изучение данного цитокина при сочетании ХОБЛ и СД2. IFN- $\gamma$  является цитокином, характерным для Th1

иммунного ответа, значимого в патогенезе ХОБЛ. При СД2 описано снижение уровня данного цитокина.

Нами проводилась оценка уровней IFN- $\gamma$  в рассматриваемых группах. Поскольку в менее 70 % проб уровень IFN- $\gamma$  находился ниже порога чувствительности метода, то сравнение количественных уровней цитокина нецелесообразно. Уровни IFN- $\gamma$  выше 10 пг/мл определялись у 6 (16,2 %) пациентов с ХОБЛ, у 1 (3,7 %) пациента с сочетанием ХОБЛ и СД2, у 3 (10,0 %) пациентов с СД2 ( $p = 0,419$ ). В контрольной группе не выявлялись уровни IFN- $\gamma$  выше 10 пг/мл. Рассмотрим уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести ХОБЛ (Таблица 3.29).

Таблица 3.29 – Уровни IFN- $\gamma$  в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Течение ХОБЛ	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
Легкое	0,01 (0,01–0,01), n = 4	0,01 (0,01–0,01), n = 8	1,000
Средней степени	0,01 (0,01–0,01), n = 17	0,01 (0,01–0,01), n = 8	0,798
Тяжелое	0,01 (0,01–0,01), n = 11	0,01 (0,01–0,01), n = 5	0,583
Крайне тяжелое	14,77 (0,01–55,98), n = 5	0,01 (0,01–0,01), n = 5	0,151
p-value	0,045*	0,522	
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни.			

Как можно видеть, у пациентов в группе ХОБЛ с крайне тяжелым течением отмечались наиболее высокие уровни IFN- $\gamma$ . Согласно литературным данным [116] сывороточные уровни IFN- $\gamma$  не были статистически значимо выше в группе курящих или пациентов с ХОБЛ. В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа с данными общеклинических лабораторных показателей значимых связей выявлено не было.

Далее рассмотрим уровни еще одного цитокина, роль которого в патогенезе ХОБЛ и СД2 в настоящее время активно изучается, однако трактуется зачастую противоречиво. Кроме того, при изучении эффектов данного цитокина часто оценивается ось IL-33/ST2 (ST2 является одним из рецепторов для IL-33).

Результаты исследования IL-33 в сыворотке крови в обследованных группах представлены в таблице 3.30.

Таблица 3.30 — Уровни IL-33 в сыворотке крови в обследованных группах

Группа	Уровень IL-33, пг/мл	p-value
Контроль (1), n = 26	10,76 (1,35–22,62)	p < 0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*
ХОБЛ (2), n = 47	0,01 (0,01–4,30)	
ХОБЛ+СД2 (3), n = 38	1,68 (0,01–11,58)	
СД2 (4), n = 22	8,07 (5,11–13,71)	
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферони. Статистически значимые различия отмечены знаком *.		

Результаты исследования уровня IL-33 в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения ХОБЛ у пациентов в группах ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 отображены в таблице 3.31.

Таблица 3.31 — Уровни IL-33 в зависимости от тяжести течения ХОБЛ

Тяжесть ХОБЛ	Уровень IL-33, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
Легкое	3,23 (1,08–50,91), n = 5	11,3 (0,10–37,74), n = 7	0,876
Средней степени	0,33 (0,01–5,22), n = 18	3,56 (0,01–22,39), n = 16	0,251
Тяжелое	0,01 (0,01–1,67), n = 19	0,01 (0,01–4,00), n = 10	0,910
Крайне тяжелое	2,23 (0,01–5,42), n = 5	1,67 (0,01–7,9), n = 5	0,841
p-value	0,305	0,186	–
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применены критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни.			

Как видно из таблицы 3.36, значимых различий по уровню IL-33 в зависимости от тяжести течения ХОБЛ, а также между группами ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2. Нами было выявлено, что при длительности ХОБЛ менее 5 лет уровни IL-33 были значимо выше ( $p = 0,016$ ), 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. Нами также рассматривались уровни IL-33 в разные фазы ХОБЛ (Таблица 3.32).

Таблица 3.32 — Уровни IL-33 в зависимости от фазы ХОБЛ

Фаза	Уровень IL-33, пг/мл		p-value
	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	
Обострение	0,01 (0,01–3,26), n = 20	1,67 (0,01–9,14), n = 27	0,141
Стабильное течение	1,13 (0,01–7,32), n = 26	7,53 (0,01–24,65), n = 11	0,244
p-value	0,121	0,323	—
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применены критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни.			

Как видно из таблицы 3.32, не обнаружено значимых различий по уровню IL-33 в зависимости от фазы ХОБЛ, а также между группами ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 в разные фазы ХОБЛ. По данным ряда авторов уровень IL-33 был значительно повышен в периферической крови пациентов с ХОБЛ [120, 190]. Согласно другому исследованию уровни IL-33 у пациентов с ХОБЛ были ниже, чем у пациентов с ХОБЛ при обострении и наличии хронического легочного сердца [178]. В исследовании Н. Јоо и соавт. показали, экспрессия IL-33 в легочной ткани (у прооперированных пациентов) при ХОБЛ была выше, чем в контрольной группе, а также, что более частые обострения отмечались у пациентов с ХОБЛ с высокими уровнями IL-33. Авторы связывают повышение данного цитокина с курением и вирусной инфекцией, которая также приводит к

повышению эпителиальных клеток-предшественников, запрограммированных к повышенной экспрессии IL-33 [121].

Нами проводился корреляционный анализ между уровнями IL-33 и результатами лабораторного обследования (Таблица 3.33).

Таблица 3.33 — Корреляционный анализ между уровнями IL-33 и результатами лабораторного обследования

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
IL-17, пг/мл	$r = 0,529,$ $p = 0,001*, n = 38$	$r = 0,402,$ $p = 0,017*, n = 35$	$r = 0,428,$ $p = 0,06, n = 20$
Моноциты, $10^9/мл$	$r = -0,297,$ $p = 0,045*, n = 46$	$r = -0,324,$ $p = 0,058, n = 35$	$r = 0,252,$ $p = 0,258, n = 22$
Креатинин, ммоль/л	$r = 0,059,$ $p = 0,018*, n = 44$	$r = -0,142,$ $p = 0,400, n = 37$	$r = 0,355,$ $p = 0,114, n = 21$
СРБ, мг/л	$r = -0,354,$ $p = 0,018*, n = 44$	$r = -0,296,$ $p = 0,08, n = 36$	$r = -0,503,$ $p = 0,020, n = 21$
Примечание — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как следует из данных таблицы 3.33, у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ уровни IL-33 положительно коррелировали с уровнем IL-17, что возможно отражает взаимосвязь данных цитокинов. Интересным наблюдением представляется наличие достоверной отрицательной корреляционной связи между уровнями IL-33 и креатинином крови у пациентов с ХОБЛ, поскольку известно о роль IL-33 и оси IL-33/ST2 в развитии фиброза разных органов, в том числе и почек [176].

Завершая данный раздел рассмотрим ряд клинических примеров:

1. Пациентка А., 71 год. Клинический диагноз: ХОБЛ, тяжелого течения, GOLD III ст., клиническая группа D, фаза обострения. Осложнения: Дыхательная недостаточность 2 ст. Страдает ХОБЛ в течение 5 лет. Получает тройную

ингаляционную терапию (будесонид, аклидиния бромид/формотерол). Курила, отказ от курения в течение 6 месяцев, индекс курильщика составляет 13 пачка/лет. Профессиональные вредности в анамнезе (крановщик на стройке). ИМТ — 24,67 кг/м<sup>2</sup>. По данным лабораторного обследования обращает на себя внимание наличие лейкоцитоза за счет абсолютного нейтрофилиза, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 32 мм/ч, СРБ 35,5 мг/л. Выполнено исследование ФВД: ОФВ<sub>1</sub> после пробы — 49,72 %, индекс Тиффно 35,06 %, бронхоспазм не выявлен. Концентрация IL-6 — 11,25 пг/мл, TNF-α — 9,61 пг/мл, IFN-γ — 568 пг/мл. У пациентки с ХОБЛ в фазе обострения на фоне базисной терапии отмечается повышение цитокинов с провоспалительным действием (IL-6, TNF-α, IFN-γ).

2. Пациент О., 50 лет. Клинический диагноз: ХОБЛ легкой степени тяжести, GOLD 1 ст, клиническая группа А, стабильное течение. Сахарный диабет 2-го типа. Целевые значения HbA1c менее 7,5 %. Ожирение 1 ст. Страдает СД2 в течение 5 лет с неудовлетворительным уровнем гликемии на терапии. Диагноз ХОБЛ установлен впервые в ходе госпитализации. Регулярной ингаляционной терапии не получает. Курит, индекс курильщика составляет 15 пачка/лет. Наличие профессиональных вредностей отрицает. ИМТ — 31,64 кг/м<sup>2</sup>. По данным лабораторных исследований обращает на себя внимание наличие лейкоцитоза за счет повышения всех видов лейкоцитов, СОЭ — 9 мм/ч, СРБ — 1,86 мг/л, глюкоза — 7,5 ммоль/л. Выполнено исследование ФВД: рестриктивных нарушений нет, умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, бронхоспазм не выявлен. Нами проведено исследование уровней цитокинов в сыворотке крови. Концентрация IL-6 — 18,65 пг/мл, IL-17 — 13,04 пг/мл, TNF-α — 1,67 пг/мл. Таким образом у пациента с впервые выявленной ХОБЛ на фоне СД2 отмечается высокий уровень IL-6 и IL-17, что согласуется с полученными нами результатами о повышении IL-6 у пациентов с небольшой продолжительностью ХОБЛ и выявленной отрицательной корреляционной связью между уровнем IL-17 и тяжестью ХОБЛ.

3. Пациентка Б., 56 лет. Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа, целевой HbA<sub>1c</sub> менее 7,5%. Ожирение 1 ст. Осложнения: Диабетическая полинейропатия. Страдает СД2 в течение 2 лет. Получает терапию метформином 850 мг 1 раз в сутки. Не курила. Наличие профессиональных вредностей в анамнезе отрицает. ИМТ — 33,15 кг/м<sup>2</sup>. Уровень глюкозы — 5,98 ммоль/л, уровень HbA<sub>1c</sub> 6,1%, что соответствует целевым значениям. Выполнено исследование ФВД: ОФВ<sub>1</sub> после пробы — 102,96 %, индекс Тиффно 83,16 %, бронхоспазм не выявлен. Концентрация IL-4 — 6,54 пг/мл, IL-6 — 6,0 пг/мл, TNF-α — 1,24 пг/мл, IFN-γ — 16,67 пг/мл. Повышение уровня IL-4 может отражать наличие инсулинорезистентности и связанной с ней резистентности к IL-4.

Подводя итоги раздела 3.2, остановимся на следующих выводах:

1. Повышенные уровни IL-1β в нашей выборке отмечались только в группах ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с СД2, причем у пациентов с ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>, что может отображать вклад ожирения и системного воспаления в цитокиновый дисбаланс.

2. Выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-6 и длительностью ХОБЛ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Кроме того, отмечалась достоверная положительная корреляционная связь между уровнем IL-6 и дозой дексаметазона у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, и дозой ингаляционного глюкокортикостероида, полученного через небулайзер, у пациентов с ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ более низкие уровни IL-6 отмечались у пациентов с ХОБЛ, получивших антибактериальную терапию по сравнению с пациентами, которые не получали антибиотиков. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ, вероятно, характер воспаления ассоциирован с IL-6, что может быть скорректировано проводимой терапией.

3. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечались значимые положительные корреляционные связи между уровнем IL-17 и уровнем протеинурии у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, которые не были значимыми в других группах. Кроме того, у пациентов группе с сопутствующим

СД2 обнаружены положительные корреляционные связи между уровнем IL-17 и начальной дозой системных глюкокортикостероидов, что может отражать вклад данного цитокина в воспаление при коморбидной патологии.

4. У пациентов в группе ХОБЛ с наличием профессиональных вредностей в анамнезе обнаружены более высокие уровни TNF- $\alpha$  по сравнению с пациентами без профессиональных вредностей, однако у пациентов с сопутствующим СД2 подобной закономерности не выявлено.

5. В отношении IL-33 было выявлено снижение уровней IL-33 в сыворотке крови в следующей последовательности: контрольная группа  $\rightarrow$  СД2  $\rightarrow$  ХОБЛ+СД2  $\rightarrow$  ХОБЛ.

### 3.3. Особенности показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа

Исследование ФВД является необходимым для установления диагноза, определения степени тяжести, а также контроля эффективности терапии ХОБЛ. Комплексное исследование ФВД включает в себя спирометрию с бронхолитической пробой, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, газов крови, капнографию, и позволяет всесторонне оценить функциональное состояние бронхолегочной системы. Как хорошо известно, при ХОБЛ имеют место обструктивные нарушения вентиляционной способности легких. Характерная для ХОБЛ необратимая обструкция дыхательных путей обусловлена их ремоделированием. Кроме того, у ряда пациентов с ХОБЛ может выявляться бронхоспазм. Наличие гиперинфляции по данным ФВД может быть определено с помощью индекса гиперинфляции, который представляет собой соотношение емкости вдоха к общей емкости легких ( $E_{вд} / ОЕЛ$ ). Снижение данного индекса отображает увеличение функциональной остаточной емкости (ФОЕ), поскольку  $E_{вд}$  представляет собой разницу между ОЕЛ и ФОЕ. Известно, что значение индекса гиперинфляции менее 25 % является предиктором летальности больных ХОБЛ от всех причин смерти [79].

Исследование ФВД у пациентов с СД2 не относится к рутинным методам обследования. Однако следует отметить наличие литературных данных о функциональных нарушениях, как обструктивных, так и рестриктивных, у данной группы пациентов [125, 131, 198]. Кроме того, имеются сведения о снижении  $DL_{CO}$  при СД2 [198]. Таким образом, представляет интерес исследование показателей ФВД у пациентов с коморбидной патологией. Результаты проведенного нами сравнения показателей ФВД в обследованных группах представлены в таблицах 3.34–3.36.

Таблица 3.34 — Результаты спирометрии в исследуемых группах

Показатель	Контроль, n = 30	ХОБЛ, n = 66	ХОБЛ+СД2, n = 44	СД2, n = 53	p-value
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы, %	83 (74–87)*, **	53 (38–65)##	62 (47–71)###	78 (74–81)	<0,001
ЖЕЛ после пробы, %	108 (99–128)	91 (81–103)##	83 (67–105)###	109 (101–128)	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> до пробы, %	106 (98–115)	53 (37–81)##	59 (37–84)###	103 (93–117)	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> после пробы, %	108 (101–120)	60 (44–84)##	67 (42–89)###	108 (101–118)	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % прироста	3,3 (0,8–4,3)	10,0 (3,7–20,2)##	9,4 (3,3–19,8)###	4,8 (1,1–9,6)	0,001
ПОС <sub>выд</sub> после пробы, %	106 (98–118)	60 (43–85)##	73 (48–91)###	108 (99–119)	<0,001
МОС <sub>75выд</sub> после пробы, %	81 (62–96)	16 (12–27)##	19 (10–28)###	52 (36–71)	<0,001
СОС <sub>25–75выд</sub> после пробы, %	90 (75–109)	20 (12–32)##	28 (9–39)###	67 (55–89)	<0,001

П р и м е ч а н и я – 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 СД2 и контрольной группой, # между группой ХОБЛ и группой ХОБЛ+СД2, ## - между группой ХОБЛ и группой СД2, ### - между группой СД2 и группой с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Как следует из таблицы 3.34 скоростные показатели ФВД (такие как ОФВ<sub>1</sub>, ПОС<sub>выд</sub>, МОС<sub>75выд</sub>, СОС<sub>25–75</sub>) в группах с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с СД2 были значимо ниже в сравнении с контрольной группой и группой СД2.

Таблица 3.35 — Результаты бодиплетизмографии в исследуемых группах

Показатель	Контроль, n = 21	ХОБЛ, n = 60	ХОБЛ+СД2, n = 33	СД2, n = 33	p-value
PO <sub>вд</sub> до пробы, л	1,9 (1,7–2,4)*	1,5 (1,1–1,9)##	1,5 (1,0–2,2)	1,8 (1,5–2,4)	0,024
PO <sub>выд</sub> после пробы, л	1,5 (1,0–1,9)*, **, ***	0,7 (0,5–1,1) #	0,5 (0,2–0,9)	0,4 (0,3–0,7)	<0,001
E <sub>вд</sub> после пробы, л	2,8 (2,1–3,6)	2,4 (2,0–3,2)	2,8 (1,8–3,2)	2,7 (2,4–3,3)	0,528
Raw до пробы, смH <sub>2</sub> O/л/с	1,7 (1,2–2,4)*, **	2,1 (3,4–6,4)##	4,7 (2,8–8,0)###	2,5 (1,8–3,2)	<0,001
SGaw до пробы, 1/смH <sub>2</sub> O 1/с	0,17 (0,14– 0,25)*, **	0,06 (0,03– 0,11)##	0,04 (0,02– 0,11)###	0,11 (0,09– 0,17)	<0,001
ОЕЛ после пробы, %	101 (92–106)	113 (102– 125)	109 (96–119)	103 (96–118)	0,227
ООЛ после пробы, %	84 (70–95)	128 (110– 188)##	136 (103– 175) ###	95 (84–106)	<0,001
ФОЕ после пробы, %	100 (84–119)	125 (102–163) ##	116 (102–146) ###	94 (85–105)	<0,001
E <sub>вд</sub> /ОЕЛ после пробы, %	52 (43–57)	38 (28–45) ##	40 (34–49) ###	51 (48–54)	<0,001
<p>П р и м е ч а н и я – Указаны Me (Q1–Q3), использован критерий Краскела-Уоллиса. Статистически значимые различия отмечены знаками: * между ХОБЛ и группой контроля, ** между ХОБЛ+СД2 и группой контроля, *** между СД2 и группой контроля, # - между ХОБЛ и ХОБЛ+СД2, ## - между ХОБЛ и СД2, ### - между СД2 и ХОБЛ+СД2.</p>					

В группах с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 определялись повышение Raw и снижение SGaw, что подтверждает наличие значимых обструктивных нарушений в данных группах. Объемные показатели ФВД (ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ) были повышены в группах с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 и значимо отличались от контрольной группы и группы СД2. Индекс гиперинфляции был снижен в этих группах, в то время как в группе с СД2 этот индекс имеет бóльшие значения, что отображает бóльшую выраженность гиперинфляции в группах больных с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2. Интерес представляет и значимое снижение такого показателя как  $PO_{\text{выд}}$  в группах с ХОБЛ и ХОБЛ с СД2 по сравнению с контрольной группой, что может подтверждать наличие как рестриктивных, так и обструктивных нарушений в данных группах. В то же время значимых различий показателей ФВД между группой контроля и группой СД2 нами не было выявлено. Однако, следует обратить внимание на то, что медиана всех скоростных показателей у пациентов с СД2 была ниже, чем медиана аналогичных показателей в контрольной группе, что может отображать тенденцию к формированию обструктивных изменений у пациентов с СД2.

Таблица 3.36 — Результаты капнографии, исследования диффузионной способности легких в обследуемых группах

Показатель	Контроль, n = 19	ХОБЛ, n = 17	ХОБЛ+СД2, n = 11	СД2, n = 11	p- value
$PaO_2$ , мм.рт.ст.	85,6 ± 5,49	74,4 ± 8,3	73,9 ± 8,6	79,4 ± 7,2	0,012
$PaCO_2$ , мм.рт.ст.	37,7 ± 2,6	37,8 ± 3,0	39,0 ± 3,8	38,5 ± 2,7	0,178
pH	7,39 (7,38–7,41)	7,39 (7,37–7,40)	7,38 (7,36–7,40)	7,38 (7,37–7,39)	0,244
$DL_{CO}$ , %	83 (72–90)	62 (45–83)	58 (30–82)	71 (66–92)	0,103
KCO, %	86 (75–99)	79 (56–88)	71 (59–87)	85 (68–97)	0,302
$V_{a\text{eff}}$ , %	97 (88–104)	87 (76–98)	86 (77–94)	90 (79–105)	0,395
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), использован критерий Краскела-Уоллиса.					

С целью выявления влияния контроля гликемии на показатели ФВД, у пациентов с известным значением уровня HbA1c, проводился корреляционный анализ между показателями ФВД и уровнем HbA1c. Результаты отображены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 — Корреляционный анализ между HbA1c и показателями ФВД

Показатель	ХОБЛ, n = 14	ХОБЛ+СД2, n = 57	СД2, n = 13
ОФВ <sub>1</sub> после пробы, %	r = -0,621, p = 0,041*	r = 0,019, p = 0,889	r = -0,154, p = 0,311
ПОС <sub>выд</sub> после пробы, %	r = -0,671, p = 0,024*	r = -0,001, p = 0,995	r = -0,071, p = 0,644
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы, %	r = -0,699, p = 0,017*	r = 0,095, p = 0,483	r = -0,201, p = 0,186
РО <sub>вд</sub> до пробы, л	r = -0,680, p = 0,021*	r = 0,064, p = 0,670	r = 0,286, p = 0,082
МОС <sub>50выд</sub> после пробы, л/с	r = -0,651, p = 0,030*	r = 0,104, p = 0,445	r = -0,191, p = 0,208
Е <sub>вд</sub> до пробы, л	r = -0,893, p = 0,007*	r = 0,206, p = 0,197	r = 0,312, p = 0,121
МОС <sub>75выд</sub> после пробы, л/с	r = -0,584, p = 0,036*	r = 0,422, p = 0,025*	r = -0,034, p = 0,833
СОС <sub>25-75выд</sub> до пробы, л/с	r = -0,542, p = 0,056	r = 0,422, p = 0,021*	r = -0,103, p = 0,521
Е <sub>вд</sub> /ОЕЛ до пробы, %	r = -0,546, p = 0,102	r = 0,435, p = 0,034*	r = 0,524, p = 0,026*
ФОЕ после пробы, л	r = 0,220, p = 0,515	r = -0,087, p = 0,599	r = -0,570, p = 0,042*
Примечание — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Выявленные нами значимые отрицательные корреляционные связи между уровнями HbA1c и скоростными показателями ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ПОС<sub>выд</sub>, МОС<sub>50выд</sub>, индекс Тиффно) у пациентов с ХОБЛ могут указывать на влияние процессов гликирования на функциональные показатели легких, даже в отсутствии сахарного диабета. По результатам эпидемиологических исследований сформировалась гипотеза, что ХОБЛ является риском развития СД2. Механизмы данной зависимости окончательно не установлены. Интересно, что в нашей выборке у пациентов с ХОБЛ и сопутствующим СД2 подобные корреляции отсутствуют, а имеют место положительные корреляции ряда скоростных показателей (МОС<sub>75выд</sub> и СОС<sub>25-75</sub>) и уровнями HbA1c. Также нами выявлены положительные корреляционные связи между уровнем HbA1C и индексом гиперинфляции у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2, а также в группе СД2, что, возможно, свидетельствует о меньшей выраженности гиперинфляции у пациентов с плохо контролируемым течением СД2.

Учитывая роль системного воспаления в патогенезе ХОБЛ и СД2, нами проводился корреляционный анализ между уровнем СРБ и показателями ФВД в обследованных группах больных (Таблица 3.38).

Таблица 3.38 — Корреляционный анализ между уровнем СРБ 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 <sub>выд</sub> после пробы, л	r = -0,304, p = 0,029*	r = -0,398, p = 0,027*	r = -0,498, p = 0,022*
ФЖЕЛ до пробы, л	r = -0,267, p = 0,043*	r = -0,373, p = 0,006*	r = -0,099, p = 0,502

Продолжение таблицы 3.38

ФЖЕЛ до пробы, %	$r = -0,402,$ $p = 0,001^*$	$r = -0,187,$ $p = 0,175$	$r = -0,312,$ $p = 0,047^*$
ОФВ <sub>1</sub> до пробы, %	$r = -0,317,$ $p = 0,015^*$	$r = -0,356,$ $p = 0,033^*$	$r = -0,118,$ $p = 0,424$
ОФВ <sub>1</sub> после пробы, %	$r = -0,321,$ $p = 0,012^*$	$r = -0,188,$ $p = 0,169$	$r = -0,323,$ $p = 0,039^*$
ПОС <sub>выд</sub> после пробы, %	$r = -0,320,$ $p = 0,012^*$	$r = -0,196,$ $p = 0,155$	$r = -0,363,$ $p = 0,023^*$
ОФВ <sub>1</sub> /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 *.			

Как следует из таблицы 3.38, между уровнем СРБ и скоростными, а также объемными показателями ФВД выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи во всех группах, что может отражать ухудшение вентиляционных нарушений на фоне нарастания выраженности системного воспаления.

В связи с наличием сведений о возможном участии IL-4 в развитии гиперреактивности бронхов, а также наличие литературных сведений о наличии корреляционных связей между уровнем IL-4 и рядом скоростных показателей ФВД, остановимся более детально на корреляционном анализе уровня IL-4 с показателями бронхолегочной функции по результатам спирометрии с бронхолитической пробой, плетизмографии и исследования диффузионной способности легких (Таблицы 3.39–3.41).

Таблица 3.39 — Корреляционные связи между уровнем IL-4 и показателями спирометрии

Показатель	Контроль, n = 13	ХОБЛ, n = 43	ХОБЛ+СД2, n = 33	СД2, n = 24
ЖЕЛ после пробы, л	r = -0,393, p = 0,184	r = 0,352, p = 0,015*	r = -0,080, p = 0,659	r = -0,048, p = 0,823
ФЖЕЛ после пробы, л	r = -0,261, p = 0,388	r = 0,310, p = 0,034*	r = -0,145, p = 0,419	r = 0,000, p = 1,000
ФЖЕЛ после пробы, %	r = -0,363, p = 0,223	r = 0,113, p = 0,450	r = -0,367, p = 0,036*	r = 0,278, p = 0,179
ОФВ/ЖЕЛ после пробы	r = 0,681, p = 0,010*	r = 0,019, p = 0,897	r = 0,076, p = 0,674	r = 0,411, p = 0,041*
МОС <sub>50выд</sub> до пробы, %	r = 0,192, p = 0,529	r = 0,113, p = 0,450	r = 0,007, p = 0,969	r = 0,466, p = 0,019*
МОС <sub>50выд</sub> после пробы, %	r = 0,143, p = 0,642	r = 0,065, p = 0,667	r = -0,042, p = 0,818	r = 0,444, p = 0,026*
МОС <sub>75выд</sub> до пробы, %	r = 0,275, p = 0,364	r = 0,126, p = 0,410	r = -0,440, p = 0,013*	r = 0,163, p = 0,301
МОС <sub>75выд</sub> после пробы, %	r = 0,604, p = 0,029*	r = -0,159, p = 0,296	r = -0,053, p = 0,775	r = 0,448, p = 0,025*
МОС <sub>75выд</sub> , % прироста	r = 0,407, p = 0,168	r = -0,395, p = 0,007*	r = 0,029, p = 0,879	r = 0,117, p = 0,459
СОС <sub>25-75выд</sub> после пробы, %	r = 0,440, p = 0,133	r = 0,01, p = 0,946	r = -0,197, p = 0,279	r = 0,412, p = 0,041*
Примечание — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

Таблица 3.40 — Корреляционные связи между уровнем IL-4 и показателями плетизмографии

Показатель	Контроль, n = 6	ХОБЛ, n = 35	ХОБЛ+СД2, n = 26	СД2, n = 18
SGaw после пробы, 1/смH <sub>2</sub> O 1/с	r = 0,900, p = 0,037*	r = 0,097, p = 0,557	r = 0,170, p = 0,407	r = -0,121, p = 0,632
E <sub>вд</sub> до пробы, л	r = -0,257, p = 0,623	r = 0,339, p = 0,033*	r = -0,208, p = 0,308	r = 0,064, p = 0,800
Raw <sub>вд</sub> после пробы, смH <sub>2</sub> O/л/с	r = -0,200, p = 0,704	r = -0,331, p = 0,052	r = -0,100, p = 0,627	r = -0,086, p = 0,735
ОЕЛ после пробы, %	r = -0,486, p = 0,329	r = 0,013, p = 0,938	r = -0,410, p = 0,843	r = 0,518, p = 0,028*
ОЕЛ до пробы, л	r = -0,200, p = 0,704	r = 0,343, p = 0,044*	r = -0,151, p = 0,472	r = 0,203, p = 0,331
П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

Таблица 3.41 — Корреляционные связи между IL-4 и показателей диффузионной способности легких, газов крови

Показатель	ХОБЛ, n = 13	ХОБЛ+СД, n = 11	СД2, n = 9
Va <sub>eff</sub> до пробы, %	r = 0,640, p = 0,010*	r = 0,042, p = 0,897	r = 0,750, p = 0,052
DL <sub>CO</sub> до пробы, мл/мин/мм.рт.ст.	r = 0,589, p = 0,021*	r = 0,150, p = 0,660	r = -0,722, p = 0,067
DL <sub>CO</sub> % от долж до пробы	r = 0,589, p = 0,021*	r = 0,188, p = 0,602	r = -0,286, p = 0,535
PaCO <sub>2</sub> до пробы, мм.рт.ст.	r = -0,401, p = 0,019*, n = 34	r = 0,132, p = 0,521, n = 17	r = -0,108, p = 0,692, n = 19
П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

При проведении корреляционного анализа между уровнем IL-4 и показателями ФВД в группах были выявлены положительные корреляции между уровнем IL-4 и индексом Тиффно у пациентов с СД2, что может косвенно свидетельствовать в пользу развития рестриктивных изменений ФВД, и также подтверждается наличием отрицательных корреляций между IL-4 и ЖЕЛ. Кроме того, у пациентов с СД2 присутствовали положительные корреляционные связи между IL-4 и  $MOC_{50\text{выд}}$  и  $MOC_{75\text{выд}}$ , также интересным представляется тот факт, что значимость этой связи у пациентов с ХОБЛ не прослеживается. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 похожая тенденция отмечается в отношении таких показателей ФВД как  $MOC_{75\text{выд}}$  и ФЖЕЛ. Уровень IL-4 у пациентов с ХОБЛ положительно коррелировал с ЖЕЛ, ФЖЕЛ,  $E_{\text{вд}}$ ,  $DL_{CO}$  и отрицательно коррелировал с Raw, что возможно, свидетельствует о наличии противовоспалительного эффекта данного цитокина у пациентов данной группы. По литературным данным, уровень IL-4 в плазме крови положительно коррелирует с  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  [114], однако имеются сведения о наличии у пациентов с ХОБЛ слабых отрицательных корреляционных связей между уровнем IL-4 и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , а также  $ОФВ_1$  [155].

С учетом того, что в некоторых группах коэффициент корреляции имел противоположную направленность и значимость корреляции зависела от градации уровня IL-4, нами проводилось сравнение показателей ФВД в зависимости от уровня IL-4 для детальной оценки возможной связи между IL-4 и состоянием функции легких. Результат анализа в группе ХОБЛ представлен в таблицах 3.42–3.43.

Таблица 3.42 — Показатели ФВД при пороговом уровне IL-4 (5 пг/мл) у пациентов с ХОБЛ

Показатель	IL-4 < 5 пг/мл, n = 27	IL-4 ≥ 5 пг/мл, n = 16	p-value
ДО, л	0,89 ± 0,20	1,08 ± 0,39	0,007*

Продолжение таблицы 3.42

Показатель	IL-4 < 5 пг/мл, n = 27	IL-4 ≥ 5 пг/мл, n = 16	p-value
ЖЕЛ после пробы, л	3,14 ± 0,91	3,79 ± 0,84	0,027*
PO <sub>вд</sub> до пробы, л	1,45 ± 0,58	1,86 ± 0,74	0,054
ФЖЕЛ после пробы, л	2,82 ± 0,87	3,41 ± 0,83	0,047*
ОЕЛ до пробы, л	6,76 ± 1,45	7,90 ± 1,40	0,045*
E <sub>вд</sub> до пробы, л	2,24 ± 0,71	2,96 ± 0,97	0,034*
Raw после пробы, смН <sub>2</sub> О/л/с	3,92 (2,19–5,95)	1,89 (1,55–3,14)	0,034*
Raw <sub>вд</sub> после пробы, смН <sub>2</sub> О/л/с	3,36 (2,19–5,67)	2,10 (1,71–3,26)	0,053
DL <sub>CO</sub> , %	51,0 ± 19,9	88,1 ± 23,5	0,011*
Va <sub>eff</sub> , %	77,8 ± 9,4	97,9 ± 12,0	0,011*
Примечание — указаны Me (Q1–Q3) и M ± σ, применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Таблица 3.43 — Показатели ФВД при пороговом уровне IL-4 (10 пг/мл) у пациентов с ХОБЛ.

Показатель	IL-4 < 10 пг/мл, n = 30	IL-4 ≥ 10 пг/мл, n = 11	p-value
ДО после пробы, л	0,93 ± 0,23	1,21 ± 0,43	0,039*
Raw после пробы, смН <sub>2</sub> О/л/с	3,5 (2,1–6,1)	1,9 (1,7–3,6)	0,086
МОС <sub>75выд</sub> , % прироста	12,1 (–6,7–34,1)	–21,2 (–27,9–26,7)	0,029*
СОС <sub>25-75выд</sub> , % прироста	11,1 (3,8–31,4)	0,0 (–5,2–9,5)	0,057
DL <sub>CO</sub> , %	55,5 ± 20,8	97,9 ± 24,9	0,028*
Va <sub>eff</sub> % от долж	79,8 ± 10,2	104,6 ± 6,5	0,007*
Примечание — указаны Me (Q1–Q3) и M ± σ, применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как следует из таблиц 3.42–3.43 у пациентов с более высокими уровнями IL-4 отмечались более высокие значения показателей ФВД, как скоростных (кроме Raw) и объемных, так и диффузионной способности легких, что возможно отображает противовоспалительное действия цитокина. Далее рассмотрим показатели ФВД у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при разном уровне IL-4 (Таблицы 3.44–3.45).

Таблица 3.44 — Показатели ФВД при пороговом уровне IL-4 (5 пг/мл) у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2

Показатель	IL-4 < 5 пг/мл, n = 21	IL-4 ≥ 5 пг/мл, n = 10	p-value
МОС <sub>75выд</sub> до пробы, л/с	0,33 (0,16–0,40)	0,18 (0,12–0,23)	0,056
РаО <sub>2</sub> после пробы, мм.рт.ст.	76,0 ± 9,7	70,4 ± 12,1	0,038*
pH до пробы	7,40 ± 0,03	7,37 ± 0,02	0,064
ФЖЕЛ после пробы, %	88,9 ± 24,0	70,8 ± 24,2	0,059
МОС <sub>75выд</sub> до пробы, %	20,6 (12,5–36,0)	10,0 (7,8–18,3)	0,019*
ЖЕЛ до пробы, %	93,6 ± 27,0	76,5 ± 25,9	0,087
Примечание — указаны Ме (Q1–Q3) и М ± σ, применены критерии Манна-Уитни и критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Таблица 3.45 — Показатели ФВД при пороговом уровне IL-4 (10 пг/мл) у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2

Показатель	IL-4 < 10 пг/мл, n = 27	IL-4 ≥ 10 пг/мл, n = 4	p-value
МОС <sub>50выд</sub> после пробы, л/с	0,97 (0,34–1,37)	2,14 (1,3–2,96)	0,033*
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы, %	52,0 ± 16,9	69,7 ± 4,0	0,023*
ООЛ до пробы, л	4,0 ± 1,7	2,3 ± 0,2	0,052
ОФВ <sub>1</sub> после пробы, %	60,2 ± 28,5	89,6 ± 13,9	0,021*
ПОСвыд до пробы, %	57,3 ± 29,1	87,4 ± 8,0	0,039*

## Продолжение таблицы 3.45

Показатель	IL-4 < 10 пг/мл, n = 27	IL-4 ≥ 10 пг/мл, n = 4	p-value
МОС <sub>50выд</sub> после пробы, %	24,6 (8,8–34,5)	50,7 (38,6–69,0)	0,010*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после пробы, %	62,0 (40,4–69,9)	76,4 (72,4–79,6)	0,014*
П р и м е ч а н и е — указаны Ме (Q1–Q3) и М ± σ, применены критерии Манна-Уитни и критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при пороговом уровне IL-4, равного 5 пг/мл, более высокие уровни цитокина были ассоциированы с более низкими значениями показателей ФВД. При этом, начиная с уровня IL-4 (10 пг/мл), отмечались более высокие значения показателей ФВД, что отличается от группы ХОБЛ, и возможно, отображает наличие резистентности у пациентов с сопутствующим СД2, и необходимость более высоких уровней IL-4 для реализации противовоспалительного эффекта у пациентов данной группы.

Особенности ФВД у пациентов с СД2 при разных уровнях IL-4 отображены в таблицах 3.46–3.47.

Таблица 3.46 — Показатели ФВД при пороговом уровне IL-4 (5 пг/мл) у пациентов с СД2

Показатель	IL-4 < 5 пг/мл, n = 15	IL-4 ≥ 5 пг/мл, n = 13	p-value
МОС <sub>50выд</sub> после пробы, %	73,6 ± 23,4	95,4 ± 18,0	0,013*
МОС <sub>75выд</sub> после пробы, %	47,0 ± 13,1	62,7 ± 17,8	0,019*
СОС <sub>25-75выд</sub> после пробы, %	64,1 ± 16,2	79,8 ± 17,1	0,037*
ОЕЛ после пробы, %	100,4 ± 10,9	112,0 ± 15,2	0,056
ООЛ/ОЕЛ, %	94,0 ± 10,0	86,5 ± 7,0	0,067
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы, %	74,4 ± 5,3	78,6 ± 3,3	0,010*
П р и м е ч а н и е — Указаны М ± σ, использован критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Таблица 3.47 — Показатели ФВД при пороговом уровне ПЛ-4 (10 пг/мл) у пациентов с СД2

Показатель	ПЛ-4 < 10 пг/мл, n = 22	ПЛ-4 ≥ 10 пг/мл, n = 6	p-value
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы, %	75,6 ± 5,0	79,4 ± 2,3	0,045*
ФЖЕЛ, % прироста	3,6 (0,0–8,1)	–2,5 (–4,2–3,2)	0,045*
МОС <sub>50выд</sub> до пробы, %	70,0 ± 19,0	83,2 ± 12,0	0,059
МОС <sub>75выд</sub> после пробы, %	49,3 ± 14,0	72,5 ± 16,3	0,004*
СОС <sub>25-75выд</sub> после пробы, %	67,7 ± 17,1	84,8 ± 16,8	0,039*
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3) и М ± σ, применены критерии Манна-Уитни и критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

У пациентов с СД2, как видно из таблицы 3.46, при превышении уровня ПЛ-4, равного 5 пг/мл, отмечалось повышение показателей бронхолегочной функции, которое сохранялось при более высоких значениях ПЛ-4 (таблица 3.47).

Нами проводился корреляционный анализ между уровнями ПЛ-6 и показателями ФВД в исследуемых группах больных (Таблица 3.48).

Таблица 3.48 — Корреляционный анализ между уровнями ПЛ-6 и показателями ФВД

Показатель	Контроль, n = 15	ХОБЛ, n = 47	ХОБЛ+СД2, n = 34	СД2, n = 26
ФЖЕЛ, % прироста	r = 0,166, p = 0,554	r = –0,422, p = 0,003*	r = –0,186, p = 0,271	r = –0,058, p = 0,710
ОФВ <sub>1</sub> , % прироста	r = 0,334, p = 0,223	r = –0,387, p = 0,007*	r = –0,061, p = 0,721	r = 0,013, p = 0,934
ДО до пробы, л	r = 0,598, p = 0,019*	r = –0,194, p = 0,177	r = –0,403, p = 0,018*	r = 0,415, p = 0,035*

Продолжение таблицы 3.48

Показатель	Контроль, n = 15	ХОБЛ, n = 47	ХОБЛ+СД2, n = 34	СД2, n = 26
ОЕЛ до пробы, л	r = 0,405, p = 0,319	r = -0,089, p = 0,565	r = -0,425, p = 0,034*	r = -0,230, p = 0,258
ОЕЛ после пробы, л	r = -0,592, p = 0,122	r = -0,084, p = 0,587	r = -0,414, p = 0,04*	r = -0,307, p = 0,127
ЖЕЛ до пробы, %	r = 0,197, p = 0,483	r = 0,115, p = 0,426	r = 0,353, p = 0,040*	r = -0,174, p = 0,265
ФЖЕЛ, после пробы %	r = 0,283, p = 0,306	r = 0,063, p = 0,662	r = 0,346, p = 0,045*	r = -0,160, p = 0,306
МОС <sub>75выд</sub> до пробы, %	r = -0,041, p = 0,885	r = -0,071, p = 0,632	r = 0,455, p = 0,010*	r = -0,105, p = 0,504
СОС <sub>25-75выд</sub> до пробы, %	r = -0,018, p = 0,950	r = 0,002, p = 0,987	r = 0,382, p = 0,034*	r = -0,179, p = 0,251
РО <sub>вд</sub> до пробы, л	r = -0,133, p = 0,637	r = -0,079, p = 0,588	r = 0,028, p = 0,877	r = -0,741, p = 0,001*
РО <sub>выд</sub> после пробы, л	r = -0,133, p = 0,637	r = -0,046, p = 0,757	r = 0,196, p = 0,266	r = -0,515, p = 0,008*
ООЛ/ОЕЛ до пробы, %	r = 0,733, p = 0,039*	r = 0,069, p = 0,657	r = -0,025, p = 0,903	r = 0,289, p = 0,023*
Примечание — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

Как видно из таблицы 3.48, у пациентов с ХОБЛ отмечаются отрицательные корреляционные связи с показателями прироста ФЖЕЛ и прироста ОФВ<sub>1</sub>, что, видимо, может быть обусловлено местным воспалением в дыхательных путях и гиперсекрецией мокроты, препятствующей связыванию бронхолитика с рецепторами. Согласно литературным данным, у пациентов с ХОБЛ без активации системы цитокинов, в частности, IL-6, определялись менее

выраженные нарушения бронхиальной проходимости, чем у больных с активацией системы цитокинов [39].

Стоит обратить внимание на отрицательный характер корреляции между IL-6 и объемными показателями ФВД (ДО, ОЕЛ, ЖЕЛ) в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2, что может отражать тенденцию к развитию рестриктивных изменений, что не наблюдалось у пациентов с ХОБЛ. Наличие рестриктивных изменений у пациентов с СД2 по литературным данным может быть связано с опосредованным гипергликемией гликированием коллагена и снижением эластической тяги легких, вкладом ожирения в механику дыхания, снижением мышечной силы и невропатией диафрагмального нерва [40, 131, 152, 153, 161]. Однако следует отметить противоположный характер корреляций со скоростными показателями у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, что может быть объяснено наличием в данной группе пациентов с небольшой продолжительностью течения ХОБЛ и менее выраженными обструктивными изменениями, а также повышением уровня IL-6 у пациентов с меньшей продолжительностью ХОБЛ (было продемонстрировано нами ранее в разделе 3.2), что объясняет наличие положительных корреляционных связей.

По данным исследований [46, 129] гипергликемия и неадекватный гликемический контроль у пациентов с СД2 ассоциированы с наличием обструктивных изменений. В свою очередь, в нашем исследовании у пациентов с СД2 определялись разнонаправленные корреляционные связи IL-6 с показателями ФВД, что, возможно, отражает, как положительные, так и отрицательные эффекты данного цитокина. Известно,  $PO_{\text{выд}}$  снижается как при рестриктивных, так и при обструктивных нарушениях вентиляции, таким образом, отрицательная корреляция между уровнем IL-6 и данным показателем может свидетельствовать о нарушении бронхолегочной функции при нарастании системного воспаления.

Нами проводился корреляционный анализ между уровнем IL-17 и показателями ФВД в обследованных группах (Таблица 3.49).

Таблица 3.49 — Корреляционный анализ между уровнем IL-17 и показателями ФВД

Показатель	Контроль, n = 16	ХОБЛ, n = 41	ХОБЛ+СД2, n = 33	СД2, n = 28
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы	r = 0,187, p = 0,489	r = -0,059, p = 0,713	r = 0,415, p = 0,016*	r = 0,185, p = 0,345
РаСО <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	—	r = 0,020, p = 0,905	r = -0,442, p = 0,024*	r = 0,577, p = 0,134
ЖЕЛ до пробы, л	r = 0,031, p = 0,910	r = 0,109, p = 0,498	r = 0,018, p = 0,92	r = 0,517, p = 0,847
ЖЕЛ после пробы, л	r = 0,031, p = 0,910	r = 0,102, p = 0,524	r = -0,460, p = 0,799	r = 0,466, p = 0,014*
РО <sub>вд</sub> до пробы, л	r = -0,018, p = 0,948	r = -0,085, p = 0,608	r = 0,076, p = 0,701	r = 0,439, p = 0,025*
ФЖЕЛ, л	r = 0,069, p = 0,799	r = 0,072, p = 0,655	r = 0,012, p = 0,949	r = 0,540, p = 0,004*
ОФВ <sub>1</sub> до пробы, л/с	r = 0,253, p = 0,344	r = 0,001, p = 0,999	r = 0,154, p = 0,393	r = 0,538, p = 0,004*
МОС <sub>50выд</sub> до пробы, л/с	r = 0,047, p = 0,862	r = -0,093, p = 0,565	r = 0,317, p = 0,072	r = 0,463, p = 0,015*
МОС <sub>75выд</sub> до пробы, л/с	r = 0,422, p = 0,104	r = 0,018, p = 0,912	r = 0,251, p = 0,159	r = 0,431, p = 0,025*
СОС <sub>25-75выд</sub> , л/с	r = 0,220, p = 0,413	r = -0,580, p = 0,723	r = 0,093, p = 0,612	r = 0,431, p = 0,025*
Пр и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

Исходя из данных таблицы 3.49 отмечаются преимущественно положительные корреляционные связи между уровнем IL-17 и показателями ФВД в группах СД2 и сочетания ХОБЛ и СД2. Однако, у пациентов с ХОБЛ

отсутствуют значимые корреляционные связи между IL-17 и показателями ФВД, что возможно объясняется сложными взаимодействиями между цитокинами и возможностью Th17 клеток дифференцироваться в патогенный или Treg подтипы. Представляет интерес исследование В. Wei и соавт., которые продемонстрировали повышение Th1, Th2 и Th17 у пациентов с обострением ХОБЛ, но с разным соотношением между этими типами клеток. Авторы установили, что у пациентов с обострением ХОБЛ и соотношением IL-17/IgE < 0,82 отмечалось больше госпитализаций в отделение интенсивной терапии, более длительное пребывание в больнице, более высокие показатели смертности и больше повторных госпитализаций через 30 и 90 дней [185].

Также нами проводился корреляционный анализ между уровнем TNF- $\alpha$  и показателями ФВД в обследованных группах (Таблица 3.50).

Таблица 3.50 — Корреляционный анализ между уровнем TNF- $\alpha$  и показателями ФВД

Показатель	Контроль, n = 26	ХОБЛ, n = 42	ХОБЛ+СД2, n = 19	СД2, n = 24
ФЖЕЛ после пробы, л	r = -0,131, p = 0,523	r = -0,327, p = 0,034*	r = -0,148, p = 0,404	r = 0,217, p = 0,172
ПОС <sub>выд</sub> ,	r = -0,118, p = 0,566	r = -0,332, p = 0,032*	r = 0,045, p = 0,802	r = -0,713, p = 0,009*
МОС <sub>75выд</sub> после пробы,	r = 0,309, p = 0,124	r = -0,322, p = 0,043*	r = 0,027, p = 0,883	r = 0,297, p = 0,093
ЖЕЛ после пробы, л	r = -0,137, p = 0,505	r = -0,361, p = 0,030*	r = 0,470, p = 0,042*	r = 0,227, p = 0,154
СОС <sub>25-75выд</sub> , %	r = 0,190, p = 0,354	r = -0,349, p = 0,027*	r = -0,081, p = 0,658	r = 0,236, p = 0,137
ФОЕ после пробы, л	r = -0,105, p = 0,689	r = -0,049, p = 0,751	r = -0,471, p = 0,042*	r = -0,062, p = 0,773

Продолжение таблицы 3.50

Показатель	Контроль, n = 26	ХОБЛ, n = 42	ХОБЛ+СД2, n = 19	СД2, n = 24
pH	r = -0,060, p = 0,831	r = 0,072, p = 0,652	r = -0,117, p = 0,570	r = -0,528, p = 0,035*
DL <sub>CO</sub> , %	r = -0,284, p = 0,304	r = -0,071, p = 0,758	r = 0,096, p = 0,793	r = -0,725, p = 0,027*
П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

Как видно из данных таблицы 3.50 у пациентов с ХОБЛ имеют место значимые отрицательные корреляционные связи между скоростными и объемными показателями ФВД, что может свидетельствовать в пользу ухудшения бронхолегочной функции на фоне нарастания интенсивности системного воспаления. По данным литературы [114, 155] при ХОБЛ определялись отрицательные корреляционные связи между уровнем TNF- $\alpha$  и такими показателями, как ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> [114]. Согласно полученным нами данным у пациентов с СД2 отмечались отрицательные корреляционные связи с ПОС<sub>выд</sub>, что может отражать тенденцию к формированию обструктивных нарушений у пациентов с СД2 на фоне выраженного системного воспаления. Кроме того, обращает на себя внимание наличие значимой отрицательной корреляционной связи между TNF- $\alpha$  и DL<sub>CO</sub> у пациентов с СД2. В исследовании R. J. Dennis и соавт. было продемонстрировано снижение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и повышение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у больных СД2 с высокими уровнями глюкозы по сравнению с пациентами с адекватным контролем гликемии. Причем определялась ассоциация функциональных нарушений с повышенными уровнями маркеров воспаления, в том числе с TNF- $\alpha$  [91].

Результаты корреляционного анализа уровней IFN- $\gamma$  в сыворотке крови с показателями ФВД в обследованных группах отображены в таблице 3.51.

Таблица 3.51 — Корреляционный анализ между уровнем IFN- $\gamma$  и показателями ФВД

Показатель	Контроль, n = 29	ХОБЛ, n = 35	ХОБЛ+СД2, n = 37	СД2, n = 39
ЖЕЛ после пробы, л	r = 0,252, p = 0,187	r = -0,415, p = 0,013*	r = -0,246, p = 0,143	r = -0,037, p = 0,823
ДО после пробы, л	r = -0,075, p = 0,699	r = -0,336, p = 0,048*	r = -0,232, p = 0,168	r = 0,489, p = 0,004*
ФЖЕЛ после пробы, л	r = 0,284, p = 0,135	r = -0,353, p = 0,037*	r = -0,207, p = 0,220	r = 0,145, p = 0,371
ОФВ <sub>1</sub> до пробы, л	r = 0,282, p = 0,139	r = -0,341, p = 0,045*	r = -0,061, p = 0,721	r = 0,239, p = 0,138
ОФВ <sub>1</sub> после пробы, л	r = 0,311, p = 0,101	r = -0,340, p = 0,046*	r = -0,061, p = 0,722	r = 0,245, p = 0,127
ПОС <sub>выд</sub> после пробы, л	r = 0,390, p = 0,036*	r = -0,355, p = 0,036*	r = 0,079, p = 0,643	r = 0,467, p = 0,025*
Raw после пробы, смН <sub>2</sub> О/л/с	r = 0,257, p = 0,288	r = 0,369, p = 0,045*	r = -0,078, p = 0,694	r = 0,299, p = 0,115
ПОС <sub>выд</sub> до пробы, %	r = 0,237, p = 0,215	r = -0,414, p = 0,014*	r = 0,145, p = 0,391	r = -0,127, p = 0,435
МОС <sub>50выд</sub> до пробы, л	r = 0,078, p = 0,686	r = -0,152, p = 0,313	r = 0,184, p = 0,277	r = 0,422, p = 0,045*
<p>П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.</p>				

Как видно из таблицы 3.51 у пациентов с ХОБЛ имеют место значимые отрицательные корреляционные связи между скоростными и объемными показателями ФВД, что может указывать на ухудшение бронхолегочной функции на фоне повышенных уровней циркулирующего IFN- $\gamma$ . В то же время следует отметить, что у пациентов с СД2 отмечается разнонаправленный характер

корреляционных связей, что может подтверждать меньшее участие данного цитокина в патогенезе нарушений функции легких у пациентов с СД2. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 рассматриваемые корреляционные связи не были статистически значимыми. По литературным данным у пациентов с ХОБЛ определялись отрицательные корреляционные связи между уровнем IFN- $\gamma$  и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ [155].

При дальнейшем проведении анализа данных ФВД пациенты с сочетанием ХОБЛ и СД2 были разделены на две подгруппы, в зависимости от заболевания диагноз или симптомы которого появились ранее другого (Таблица 3.52).

Таблица 3.52 — Сравнение показателей ФВД в зависимости от первоначально установленного диагноза у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2

Показатель	Первым установлен ХОБЛ, n = 18	Первым установлен СД2, n = 10	p-value
ФОЕ после пробы, л	4,2 (3,7–4,8)	3,0 (2,6–3,7)	0,030*
ООЛ после пробы, л	3,5 (3,0–4,1)	2,4 (2,2–2,7)	0,043*
Raw до пробы, смН <sub>2</sub> О/л/с	5,3 (3,9–8,2)	2,6 (2,0–8,4)	0,036*
SGaw после пробы, л/смН <sub>2</sub> О л/с	0,06 (0,03–0,11)	0,16 (0,06–0,24)	0,043*
ОФВ <sub>1</sub> , % прироста	13,7 (5,8–20,3)	4,2 (–0,2–8,1)	0,027*
МОС <sub>75выд</sub> до пробы, %	15,4 (9,6–20,6)	29,7 (17,7–36,5)	0,033*
СОС <sub>25-75выд</sub> до пробы, %	20,6 (10,4–26,3)	42,0 (32,5–50,5)	0,008*
ФОЕ после пробы, %	127,8 (105,9–139,5)	96,4 (88,9–111,9)	0,036*
Е <sub>вд</sub> /ОЕЛ, %	38,9 (31,6–43,4)	48,6 (35,5–50,1)	0,030*
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

По данным таблицы 3.52 пациенты, у которых симптомы ХОБЛ дебютировали ранее СД2 характеризовались более выраженными

обструктивными изменениями, что, вероятно отражает бóльшую продолжительность ХОБЛ в данной подгруппе. При анализе внутри подгруппы пациентов, у которых проявления ХОБЛ предшествовали дебюту СД2, было обнаружено, что увеличение разницы между первыми проявлениями ХОБЛ и СД2 (в годах) имело достоверную обратную корреляционную связь с уровнями IFN- $\gamma$  ( $r = -0,569$ ,  $p = 0,017$ ,  $n = 17$ ). В свою очередь, у пациентов с СД2, у которых проявления ХОБЛ возникли после установленного СД2, отмечались противоположные корреляционные связи ( $r = 0,722$ ,  $p = 0,005$ ,  $n = 13$ ) между уровнем IFN- $\gamma$  и разностью между установленными диагнозами СД2 и ХОБЛ. Для уточнения связи характера функциональных нарушений и разницей (количеством лет) между установлением диагнозов ХОБЛ и СД2 проводился корреляционный анализ (Таблица 3.53).

Таблица 3.53 — Корреляционный анализ между разницей дебютов ХОБЛ и СД2 (в годах) и показателями ФВД

Показатель	Первым установлен ХОБЛ, n = 20	Первым установлен СД2, n = 14
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ до пробы	$r = -0,504$ , $p = 0,024^*$	$r = 0,141$ , $p = 0,630$
ЖЕЛ до пробы, л	$r = -0,025$ , $p = 0,911$	$r = 0,814$ , $p = 0,014^*$
Е <sub>вд</sub> после пробы, л	$r = 0,157$ , $p = 0,548$	$r = 0,778$ , $p = 0,023^*$
ОЕЛ после пробы, %	$r = 0,622$ , $p = 0,023^*$	$r = -0,156$ , $p = 0,713$
ФОЕ до пробы, л	$r = 0,703$ , $p = 0,007^*$	$r = -0,192$ , $p = 0,649$
ООЛ после пробы, %	$r = 0,631$ , $p = 0,021^*$	$r = -0,611$ , $p = 0,108$
Е <sub>вд</sub> /ОЕЛ до пробы, %	$r = -0,420$ , $p = 0,153$	$r = 0,847$ , $p = 0,016^*$
МОС <sub>50выд</sub> до пробы, %	$r = -0,511$ , $p = 0,021^*$	$r = 0,309$ , $p = 0,282$
СОС <sub>25-75выд</sub> до пробы, %	$r = -0,522$ , $p = 0,022^*$	$r = 0,164$ , $p = 0,629$
ОФВ <sub>1</sub> , % прироста	$r = 0,620$ , $p = 0,005^*$	$r = 0,398$ , $p = 0,159$
П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.		

По данным таблицы 3.53, бóльшая разница между дебутом ХОБЛ и СД2 напрямую коррелировала с выраженностью обструктивных изменений встречались в данной подгруппе, что, вероятно, обусловлено прогрессированием ХОБЛ с течением времени. У пациентов с предшествовавшим СД2 имеют место значимые отрицательные корреляционные связи между ЖЕЛ разницей в дебюте рассматриваемых заболеваний, что может отражать тенденцию к развитию рестриктивных изменений при длительном течении диабета, а связи между  $E_{вд}$  и  $E_{вд}/OЕЛ$  указывают на меньшую выраженность гиперинфляции в данной группе. Следует отметить, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечались корреляционные связи между продолжительностью (в годах) СД2 и ФОЕ (л) как до ( $r = -0,425$ ,  $p = 0,034$ ,  $n = 25$ ), так и после пробы ( $r = -0,408$ ,  $p = 0,043$ ,  $n = 25$ ).

Завершая раздел 3.3, на основании полученных данных остановимся на следующих выводах:

1. При анализе показателей ФВД у больных с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечалось снижение ряда скоростных и увеличение объемных показателей ФВД, что обусловлено преимущественно вкладом обструктивных вентиляционных нарушений при ХОБЛ. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2  $RO_{вд}$  был ниже, чем у пациентов с ХОБЛ.

2. По результатам корреляционного анализа были выявлены значимые отрицательные корреляционные связи между уровнями  $HbA1c$  и скоростными показателями ФВД ( $OФВ_1$ ,  $ПОС_{вд}$ ,  $МОС_{50вд}$ , индекс Тиффно) в группе ХОБЛ и положительные корреляционные связи между уровнем  $HbA1C$  и индексом гиперинфляции у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2, а также в группе СД2.

3. Выявленные значимые отрицательные корреляционные связи между уровнями  $СРБ$  и  $TNF-\alpha$ , с одной стороны, и скоростными, а также объемными показателями ФВД, с другой стороны, у пациентов с ХОБЛ, с СД2, с сочетанием ХОБЛ и СД2 могут отражать ухудшение вентиляционных нарушений на фоне нарастания выраженности системного воспаления.

4. Нами выявлено пороговое значение уровня  $IL-4$ , равное 5 пг/мл, у пациентов в группах ХОБЛ и СД2, при превышении которого отмечалось

повышение ряда скоростных показателей ФВД, а у пациентов с ХОБЛ еще и объемных показателей, а также диффузионной способности легких. В то время как у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 данное пороговое значение составляло 10 пг/мл, что возможно, отображает формирование резистентности к данному цитокину и необходимость более высоких уровней IL-4 для реализации противовоспалительного эффекта у пациентов данной группы.

5. Разнонаправленный характер корреляционных связей между, с одной стороны, уровнями IL-6, IL-17, IFN- $\gamma$  и, с другой стороны, показателями ФВД у пациентов с ХОБЛ, с СД2, с сочетанием ХОБЛ и СД2, может указывать на преобладание разных типов иммунного ответа в разных группах больных.

6. Пациенты, у которых развитие ХОБЛ предшествовало возникновению СД2, характеризовались более выраженными обструктивными нарушениями ФВД, что может быть связано с более длительным течением ХОБЛ в этой группе. При этом, у пациентов с СД2, у которых впоследствии развилась ХОБЛ, отмечались значимые корреляционные связи между продолжительностью СД2 и индексом гиперинфляции, что может отображать тенденцию к развитию рестриктивных изменений и меньшую выраженность гиперинфляции при длительном течении диабета.

### **3.4. Особенности компьютерно-томографической картины органов грудной полости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа**

Согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [37], компьютерная томография не является первичным методом диагностики ХОБЛ. Компьютерная томография применяется для уточнения вида эмфиземы, оценки протяженности эмфизематозной перестройки легочной ткани, выявления изменений в крупных и мелких бронхах, с последующим определением лучевого фенотипа ХОБЛ, что имеет значение для определения тактики ведения, как терапевтической так и хирургической.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости имеет значительные преимущества перед рентгенографией: возможность проведения инспираторно-экспираторным маневров для выявления бронхиальной обструкции, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, выявления бронхоэктазов, а также дает возможность визуализации изменений на уровне ацинусов и бронхиол [14, 15, 33]. С точки зрения практического аспекта ведения пациентов с ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD от 2023 года [55] интерес представляет признание роли разных методов лабораторного и инструментального обследования, в том числе компьютерной томографии органов грудной полости при оценке прогноза, сопутствующем скрининге рака легкого, планировании хирургических вмешательств.

В свою очередь, компьютерная томография органов грудной полости у больных СД2 практически не используется в клинической практике. Несмотря на имеющиеся литературные сведения о морфологических изменениях в легочной ткани у пациентов с СД2 [56] и рассмотрении легких в качестве органа-мишени при диабете [181], единой методики исследования легких у данной группы пациентов не разработано, более того, не достаточно изучены изменения микроциркуляции в легких у этой группы пациентов.

Исходя из вышеизложенного представляет интерес изучение особенностей компьютерно-томографической картины органов грудной полости у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. В современной литературе имеются сведения о преобладании бронхитического фенотипа ХОБЛ у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без диабета [111]. Согласно другим авторам у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, по данным компьютерной томографии, выявлялись расширенные сосуды паренхимы легких субсегментарного уровня, что свидетельствовало о наличии нарушений микроциркуляции, с развитием микроангиопатии и нарушением перфузии периферических отделов легких [48]. В нашей работе были проанализированы лучевые признаки поражения паренхимы легких у пациентов с ХОБЛ и СД2, результаты сравнивались с лучевыми изменениями у пациентов с ХОБЛ без СД2, с СД2, с контрольной группой. Результаты проведенного исследования встречаемости разных компьютерно-томографических признаков в обследованных группах приведены в таблице 3.54.

Таблица 3.54 — Частота встречаемости различных компьютерно-томографических признаков среди обследуемых групп

Признак	Контроль, n = 9	ХОБЛ, n = 72	ХОБЛ+СД2, n = 54	СД2, n = 48	p- value
Признаки патологических изменений в бронхах различного калибра					
Изменения в сегментарных и субсегментарных бронхах (Бронхоэктазы)	0 (0 %)	29 (40,8 %)	11 (20,8 %)	10 (19,6 %)	0,029*
Мозаичность пневматизации легочной ткани	0 (0 %)	30 (42,9 %)	26 (49,1 %)	14 (18,1 %)	0,052

Продолжение таблицы 3.54

Признак	Контроль, n = 9	ХОБЛ, n = 72	ХОБЛ+СД2, n = 54	СД2, n = 48	p- value
Проявления патологических изменений в паренхиме легких					
Участки эмфизематозной перестройки	1 (11,1 %)	57 (79,2 %)	36 (63,2 %)	11 (22,9 %)	<0,001 *
Буллы	0 (0 %)	24 (35,3 %)	9 (26,5 %)	1 (2,9 %)	<0,001 *
Плевроапикальные и плевродиафрагмальные спайки	2 (22,2 %)	39 (54,2 %)	24 (45,3 %)	19 (41,3 %)	0,395
Ретикулярные изменения (утолщенные внутридольковые перегородки)	0 (0 %)	5 (7,2 %)	7 (13,2 %)	5 (11,4 %)	0,631
<p>Примечание — В таблице указано количество больных. Для сравнения переменных применен точный критерий Фишера. Статистически значимые различия отмечены знаком *.</p>					

Как видно из таблицы 3.54, компьютерно-томографические признаки воздушных ловушек чаще встречались в группах ХОБЛ и сочетания ХОБЛ и СД2, что закономерно в связи с наличием бронхообструктивной патологии. Мозаичность пневматизации также чаще встречалась в группах больных ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2, поскольку в большом количестве случаев данные изменения были связаны с нарушениями вентиляции легочной ткани. Выявленные фиброзные изменения не являются специфическими для ХОБЛ и могут встречаться при разных состояниях, быть последствием воспалительных процессов. Согласно литературным данным перибронхиальный и

периваскулярный фиброз у пациентов с ХОБЛ встречается часто, но может быть и следствием инфекционного обострения ХОБЛ или левожелудочковой сердечной недостаточности [33]. Встречаемость бронхоэктазов также различалась среди групп и превалировала среди пациентов с ХОБЛ. Наличие буллезных изменений также чаще выявлялось у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2. Однако буллы почти в 1,5 раза реже выявлялись в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с группой больных с ХОБЛ.

Поскольку одним из наиболее интересных наблюдений в данной группе пациентов являлись схожие показатели ФВД при различной протяженности эмфизематозной перестройки легочной ткани, мы применили классификацию, предложенную J.-H. Lee и соавт. [134] для определения преобладающего клинико-функционального субтипа среди пациентов с ХОБЛ, результаты анализа представлены в таблице 3.55.

Таблица 3.55 — Встречаемость клинико-функциональных субтипов ХОБЛ

Клинико-функциональный субтип	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
Преимущественно эмфизематозный вариант	11 (16,2 %)	0 (0 %)	<0,001*
Легкий смешанный вариант	38 (55,9 %)	43 (78,2 %)	
Тяжелый смешанный вариант	16 (23,5 %)	5 (9,1 %)	
Преимущественно бронхитический вариант	3 (4,4 %)	7 (12,7 %)	
Примечание — Указано количество больных, применен точный критерий Фишера. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как показано в таблице 3.55 эмфизематозный субтип без выраженной бронхиальной обструкции не определялся ни у одного из пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. При этом в обеих группах преобладал легкий смешанный вариант. Именно для этой группы пациентов характерна эмфизематозная перестройка легочной ткани за счет центриацинарной эмфиземы. Согласно классификации

Флейшнеровского общества [144] выделяют 5 типов центриацинарной эмфиземы легких: 1) тип а — единичные участки повышения прозрачности легочной ткани на уровне ацинуса, занимающие менее 0,5 % от площади легочной зоны; 2) тип b — множественные участки повышения прозрачности легочной ткани, занимающие часть ацинуса, занимающие не более 0,5–5 % площади легочной зоны; 3) тип с — множественные, четко очерченные участки повышения прозрачности легочной ткани на уровне ацинуса, занимающие более 5 % от площади любой легочной зоны; 4) тип d — сливающиеся центрилобулярные и панлобулярные участки эмфиземы, с формированием полностью измененных вторичных легочных долек; 5) тип e — панлобулярные участки вздутия легочной ткани с увеличением объема легочной долики и нарушением архитектоники легочной ткани. Распределение типов эмфиземы легких согласно консенсусу Флейшнеровского общества в обследованных группах пациентов представлены в таблице 3.56.

Таблица 3.56 — Распределение типов центриацинарной эмфиземы

Тип эмфиземы	ХОБЛ, n = 59	ХОБЛ+СД2, n = 28	СД2, n = 20	p-value
Тип а	6 (9,2 %)	4 (12,5 %)	16 (44,4 %)	<0,001*
Тип b	20 (30,8 %)	10 (32,3 %)	11 (30,6 %)	1,000
Тип с	24 (36,9 %)	13 (41,9 %)	2 (5,6 %)	<0,001*
Тип d	9 (13,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,006*
Тип e	4 (6,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,182

П р и м е ч а н и е — Указано количество больных, применен точный критерий Фишера. Статистически значимые различия отмечены знаком \*.

Как показано в таблице 3.56 среди пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, а также СД2 не встречались типы d и e эмфиземы легких, которые характеризуются сливающимися и деструктивными панлобулярными эмфизематозными изменениями, занимающими бóльшую площадь легочной ткани. Данные результаты, в целом, согласуются с имеющимися литературными данными о

преимущественно бронхитическом фенотипе ХОБЛ у пациентов с сопутствующим СД2 [111], и преобладании у этих пациентов участков центриацинарной эмфиземы.

Перейдем теперь к рассмотрению разных видов эмфизематозной перестройки в легочной ткани среди обследованных групп (Таблица 3.57).

Таблица 3.57 — 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. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

Как видно из таблицы 3.57 различий распространенность центриацинарной эмфиземы, достоверно не отличалась во всех группах обследованных пациентов. Однако, присутствуют различия по распространенности панлобулярной и парасептальной эмфиземы. Так, в группе с ХОБЛ — наиболее часто встречаются данные типы эмфизематозной перестройки, в группе СД2 — эти изменения были выявлены достоверно реже, а группа с сочетанием ХОБЛ и СД2 занимает промежуточное положение. Данные результаты также подтверждают большую распространенность эмфиземы легких у больных с ХОБЛ по сравнению с группой ХОБЛ в сочетании с СД2. Крайне редко у всех этих групп обследованных наблюдалась перицикатрическая (или рубцовая) эмфизема, с участками повышенной воздушности вокруг участков пневмофиброза.

На основании полученных компьютерно-томографических данных, в т.ч. с помощью программ цифровой обработки изображения — построение «маски плотности», нами проводился количественный анализ распространенности

участков повышенной воздушности, с оценкой преимущественной локализации эмфизематозных изменений, результат представлен в таблице 3.58.

Таблица 3.58 — Локализация эмфизематозных изменений легочной ткани

Локализация	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2	p-value
Верхнедолевая	12 (17,6 %)	9 (27,3 %)	2 (5,6 %)	0,050
Нижнедолевая	20 (29,9 %)	9 (28,1 %)	15 (41,7 %)	0,418
Диффузная	31 (46,3 %)	12 (37,5 %)	13 (36,1 %)	0,566

Примечание — Указано количество больных, применен точный критерий Фишера.

Как видно из таблицы 3.58, преимущественно верхнедолевая локализация изменений преобладала у пациентов с ХОБЛ и с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Результат количественной оценки протяженности эмфизематозных изменений в разных отделах легких у пациентов в обследованных группах отображен на рисунке 3.1.

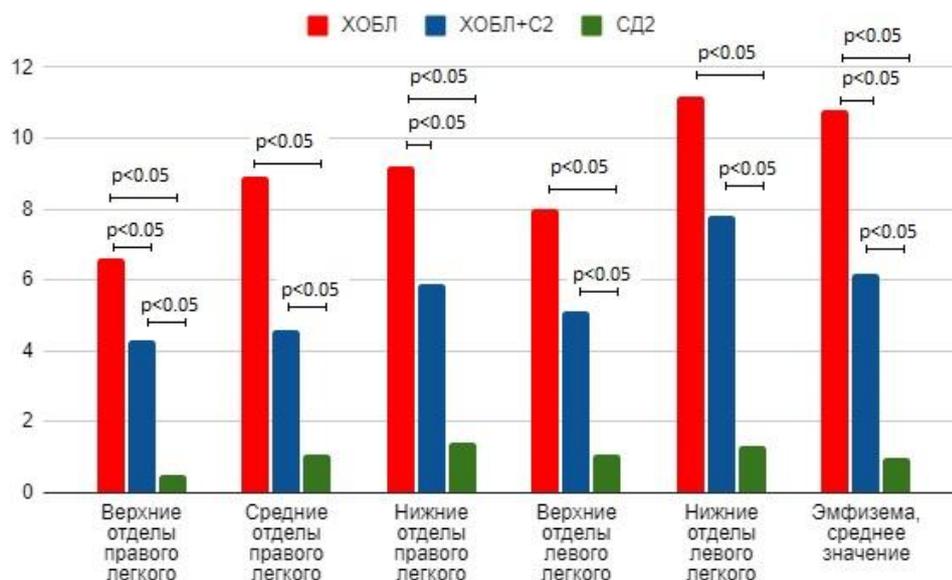


Рисунок 3.1 — Процент эмфизематозной перестройки легочной ткани

Примечание — Использован критерий Шапиро-Уилка, указаны Me, применен критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферони.

По данным рисунка 3.1 видно, что в группе с СД2 отмечались минимальные и умеренные эмфизематозные изменения, значительно различающиеся от групп с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2, в которых отмечалась бóльшая протяженность эмфизематозных изменений. При этом, во всех легочных полях у пациентов с ХОБЛ отмечается бóльший процент эмфизематозных изменений по сравнению с группой с сочетанием ХОБЛ и СД2. Исходя из полученных данных, можно заключить, что для пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 более характерно наличие бронхитического фенотипа ХОБЛ с отсутствием сливающихся и деструктивных форм эмфиземы легких. Широкая распространенность бронхитического фенотипа ХОБЛ у пациентов с сопутствующим СД2 может быть обусловлена преимущественными изменениями в мелких дыхательных путях, развитием микроангиопатии, а также инфекционным фактором, поскольку пациенты с СД2, в целом, более восприимчивы к инфекциям, включая респираторные. Имеются сведения о нарушении хемотаксической, фагоцитирующей, бактерицидной активности полиморфноядерных лейкоцитов при диабете [153], что способствует бактериальной инвазии и колонизации дистальных отделов дыхательных путей [13]. В свою очередь, именно инфекция часто обуславливает обострение ХОБЛ, которое может приводить к гипергликемии, и тем самым, замыкать порочный круг патогенеза [149].

Рассмотрим основные компьютерно-томографические характеристики пациентов с разными фенотипами ХОБЛ на клинических примерах.

Пациент М., 75 лет, с тяжелым течением ХОБЛ, GOLD III ст., клинической группой D. Симптомы заболевания появились около 5 лет назад. По данным компьютерной томографии органов грудной полости отмечается повышение воздушности легочной ткани за счет центриацинарной, панлобулярной и парасептальной эмфиземы в разных отделах обоих легких с формированием множества крупных булл в апикальных отделах правого легкого. На одном из срезов, представленных на рисунке 3.2, обращает на себя внимание панлобулярная и парасептальная эмфизема, а также парамедиастинальная булла в нижней доле

правого легкого. Стенки сегментарных бронхов утолщены, просветы не расширены. Определяется преобладание эмфизематозного фенотипа ХОБЛ.

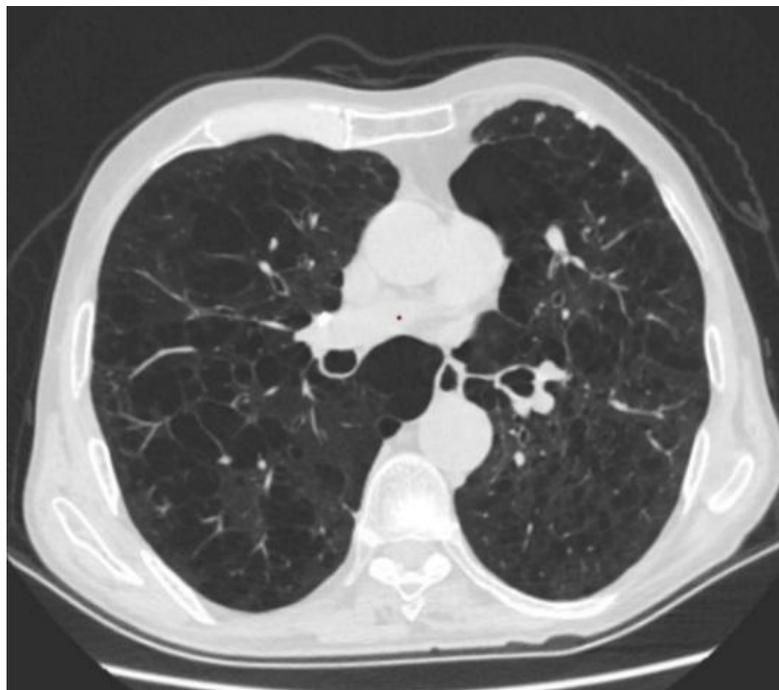


Рисунок 3.2 — КТ-картина тяжелого смешанного субтипа ХОБЛ у пациента в группе ХОБЛ

Следующий пример, пациент Ш., 47 лет, с наличием метаболического синдрома и сочетанием впервые выявленной ХОБЛ и СД2, хорошо контролируемого диетой. По результатам компьютерной томографии органов грудной полости (Рисунок 3.3) визуализируется компьютерно-томографическая картина участков центриацинарной эмфиземы легких (А) в сочетании с изменениями в крупных бронхах (Б), мелких бронхах (Б), с формированием воздушных ловушек (стрелка) в момент завершеного выдоха (Г). При цифровой оценке объема пораженной ткани (В), определяется диффузное распределение выявленных изменений с 2,4 % эмфизематозно измененной ткани в правом легком и 2,3 % эмфизематозно измененной ткани в левом легком .

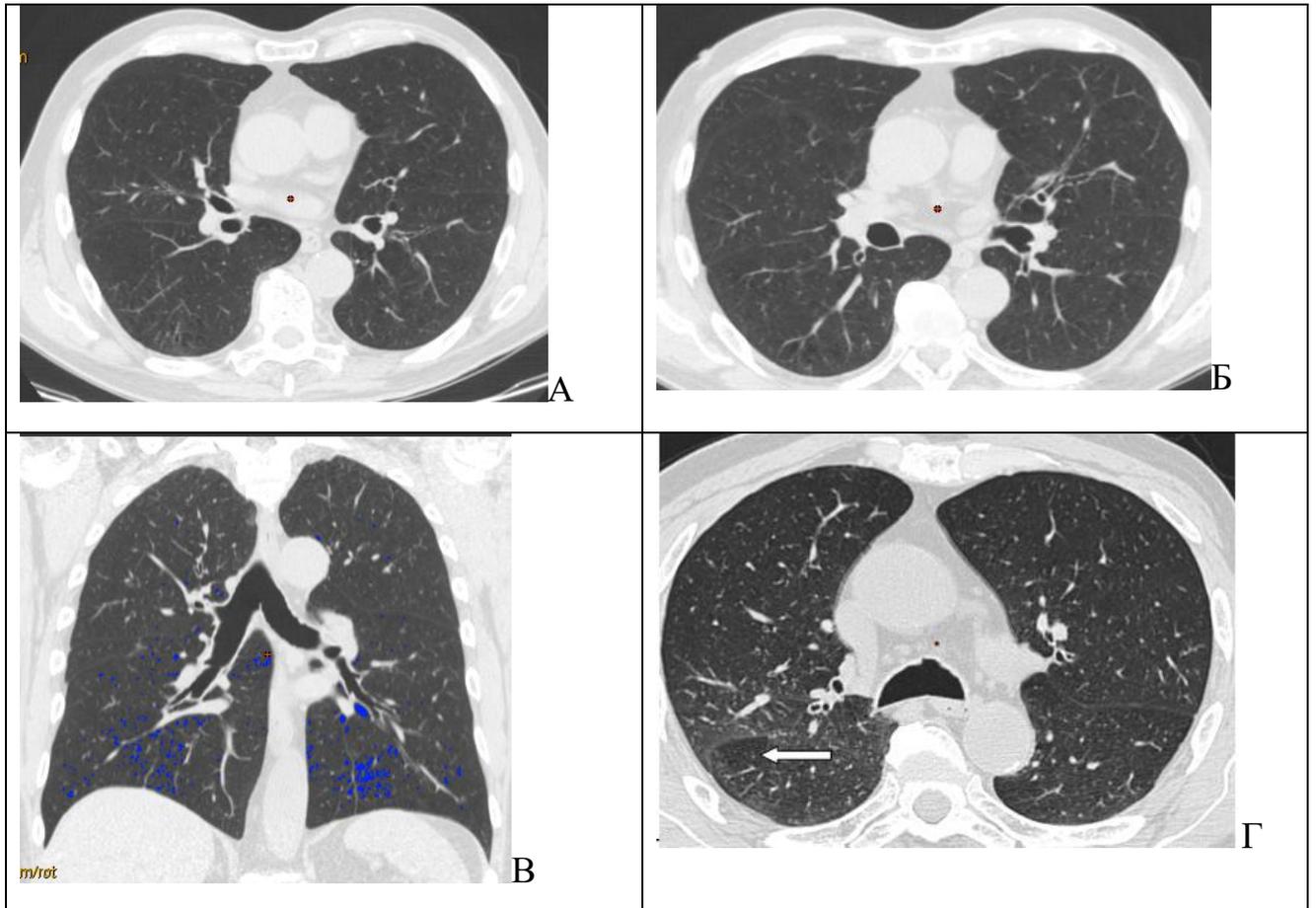


Рисунок 3.3 — КТ-картина легкого смешанного субтипа ХОБЛ у пациента с сочетанием ХОБЛ и СД2

В качестве примера компьютерно-томографических характеристик больного с коморбидной патологией рассмотрим также случай пациента Б., 73 лет, страдающего ХОБЛ крайне тяжелого течения, GOLD IV ст., клинической группой D, в сочетании с СД2. Страдает ХОБЛ в течение 19 лет, СД2 — в течение 20 лет. Данные компьютерно-томографического исследования приведены на рисунке 3.3, где продемонстрировано наличие повышенной пневматизации легких и центрилобулярных очагов, которые свидетельствуют о поражении мелких дыхательных путей. На рисунке 3.4 изображена компьютерно-томографическая картина участков панлобулярной и центриацинарной эмфиземы легких в сочетании с изменениями в крупных бронхах (Г), мелких бронхах (Б), с формированием картины дерева в почках (стрелка) у пациента (А). При цифровой оценке объема пораженной ткани (В), определяется диффузное распределение

выявленных изменений с 14 % эмфизематозно измененной ткани в правом легком, 16,8 % эмфизематозно измененной ткани в левом легком. Обращает на себя внимание увеличение объема жировой клетчатки в переднем средостении.

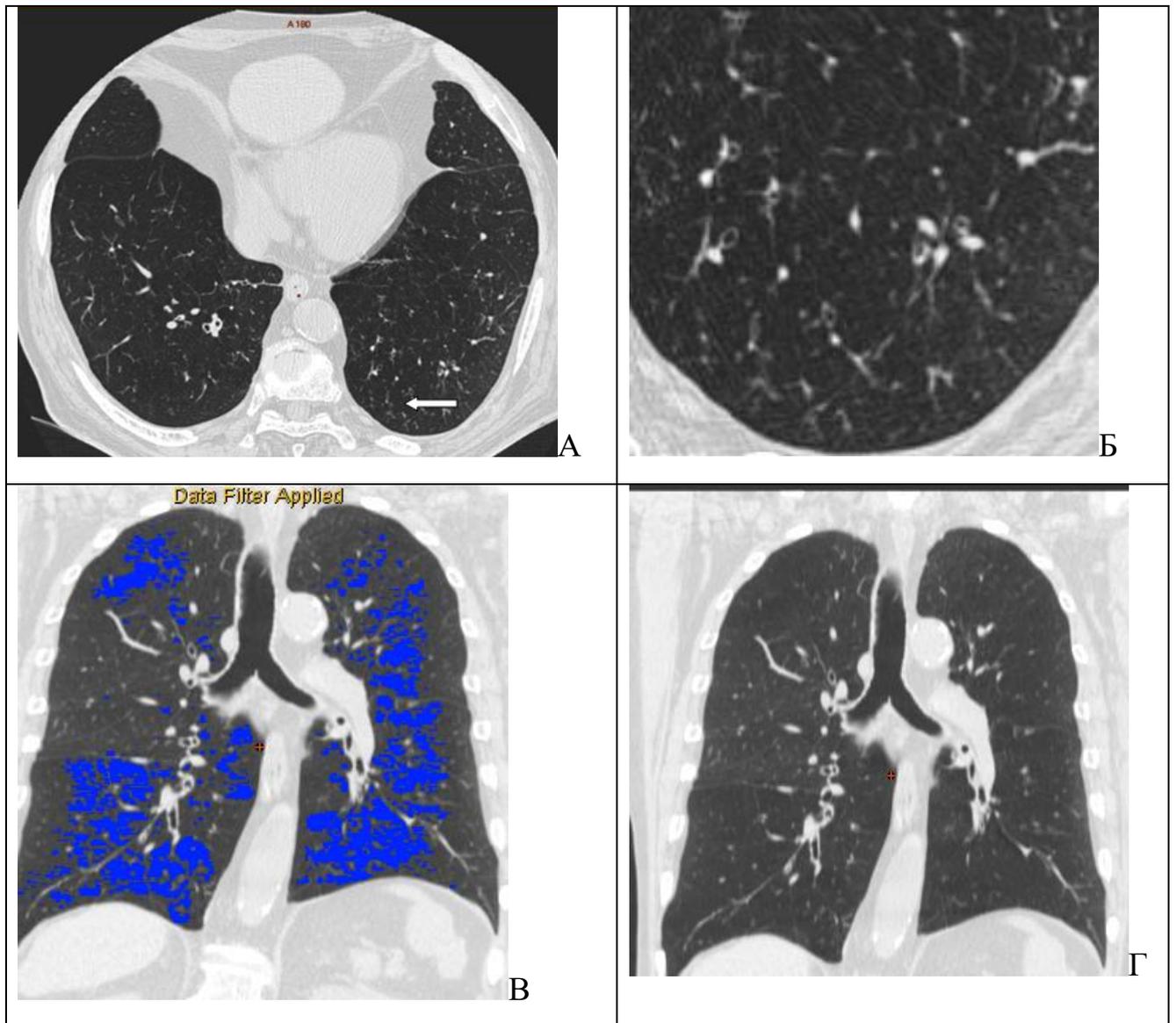


Рисунок 3.4 — КТ-картина преимущественно бронхитического субтипа ХОБЛ у пациента с сочетанием ХОБЛ и СД2

Учитывая значимую роль системного воспаления в патогенезе как ХОБЛ, так и СД2, нами был проведен корреляционный анализ между протяженностью эмфизематозных изменений в легочной ткани и маркерами воспаления в обследованных группах. Результаты представлены в таблице 3.59.

Таблица 3.59 — Корреляционный анализ между протяженностью эмфизематозной перестройки легких (%) и уровнями цитокинов

ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
TNF- $\alpha$ (Ig), пг/мл		
$r = 0,338, p = 0,047^*,$ $n = 35$	$r = -0,011, p = 0,966,$ $n = 17$	$r = 0,068, p = 0,803,$ $n = 16$
IL-33, пг/мл		
$r = 0,136, p = 0,408,$ $n = 39$	$r = -0,182, p = 0,363,$ $n = 27$	$r = 0,575, p = 0,040^*,$ $n = 13$
IFN- $\gamma$ , пг/мл		
$r = 0,101, p = 0,513,$ $n = 44$	$r = -0,397, p = 0,036^*,$ $n = 28$	$r = -0,102, p = 0,696,$ $n = 17$
П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком * .		

Как видно из таблицы 3.59 между уровнями TNF- $\alpha$  и протяженностью эмфизематозной перестройки имеется статистически значимая положительная корреляционная связь, которая не прослеживается в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2, а также в группе пациентов с СД2. Наличие этой связи может указывать на вклад TNF- $\alpha$  в развитии эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, который чаще встречается у пациентов с ХОБЛ и, в меньшей степени, отмечается у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2. Роль TNF- $\alpha$  в развитии эмфиземы легких было продемонстрировано в экспериментальных условиях [72]. Уровни IL-33 положительно коррелируют с протяженностью эмфиземы у пациентов с СД2, ХОБЛ, однако следует отметить изменение характера корреляционной связи на положительную в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, что может отображать влияние разного цитокинового профиля на формирование морфологических изменений у пациентов с ХОБЛ с и без сопутствующего СД2. В то же время, между уровнями IFN- $\gamma$  и распространенностью эмфизематозных изменений в группе ХОБЛ прослеживаются положительные корреляционные

связи, а в группах с сочетанием ХОБЛ и СД2, а также группе с СД2 данные связи становятся отрицательными и значимыми в группе ХОБЛ с сопутствующим СД2. IFN- $\gamma$  представляет собой цитокин с провоспалительной активностью, концентрация которого резко повышается в ответ на инфекционные агенты, что может играть роль в обострении ХОБЛ. Полученные нами данные, возможно, отображают разные изменения легочной паренхиме и мелких дыхательных путях в ответ на инфекцию у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2.

Нами также проводился корреляционный анализ между протяженностью эмфизематозных изменений в легких и показателями лабораторного исследования (клинический и биохимический анализ крови) в обследованных группах. Наиболее значимые результаты приведены в таблице 3.60.

Таблица 3.60 — Корреляционный анализ между протяженностью эмфизематозной перестройки легких (%) и данными лабораторного исследования

ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$		
$r = 0,379, p = 0,002^*,$ $n = 65$	$r = 0,174, p = 0,357,$ $n = 30$	$r = 0,042, p = 0,810,$ $n = 35$
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$		
$r = -0,324, p = 0,008^*,$ $n = 65$	$r = -0,407, p = 0,032^*,$ $n = 28$	$r = -0,229, p = 0,186,$ $n = 35$
Общий белок сыворотки крови, г/мл		
$r = -0,298, p = 0,021^*,$ $n = 60$	$r = 0,009, p = 0,964,$ $n = 31$	$r = -0,032, p = 0,869,$ $n = 29$
HbA1c, %		
$r = 0,558, p = 0,038^*,$ $n = 14$	$r = 0,020, p = 0,919,$ $n = 29$	$r = -0,357, p = 0,049^*,$ $n = 31$
<p>П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.</p>		

Как видно из таблицы 3.60, протяженность эмфизематозных изменений в легких во всех группах положительно коррелировали с уровнем нейтрофилов (статистически значимо в группе ХОБЛ) и отрицательно — с уровнем эозинофилов (статистически значимо в группах ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2). Вероятно, нейтрофильное воспаление, которое, в целом, более характерно для ХОБЛ, ассоциировано с развитием эмфиземы легких. Интересным представляется наличие отрицательной корреляционной связи между концентрацией общего белка и процентом эмфизематозных изменений у пациентов с ХОБЛ, что может указывать на усиление катаболических процессов и развитие кахексии у пациентов с выраженным эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Следует отметить, что подобных корреляций в других группах больных не отмечалось. Кроме того, обращает на себя внимание противоположный характер значимых корреляционных связей между протяженностью эмфизематозной перестройки и уровнем HbA1c у пациентов с ХОБЛ и с СД2, и промежуточное положение пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, у которых данные связи не достигли статистической значимости и также носят разнонаправленный характер. Эти данные, вероятно, подтверждают роль гликирования белков в легких, что может отображаться на морфологических изменениях в легких, которые впоследствии могут быть визуализированы с помощью компьютерной томографии.

У пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 был проведен корреляционный анализ между показателями общего анализа мокроты и протяженностью эмфизематозных изменений (Таблица 3.61).

Таблица 3.61 — Корреляционный анализ между протяженностью эмфизематозной перестройки легких (%) и данными общего анализа мокроты

ХОБЛ, n = 12	ХОБЛ+СД2, n = 8
Нейтрофилы мокроты, %	
$r = 0,646, p = 0,017^*$	$r = 0,060, p = 0,887$

Продолжение таблицы 3.62

ХОБЛ, n = 12	ХОБЛ+СД2, n = 8
Лимфоциты мокроты, %	
$r = -0,686, p = 0,014^*$	$r = -0,755, p = 0,031^*$
Бактерии (полуколичественно)	
$r = -0,387, p = 0,008^*, n = 46$	$r = -0,318, p = 0,184, n = 19$
Примечание — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.	

Как видно из таблицы 3.61, количество нейтрофилов по данным общего анализа мокроты положительно коррелировало с объемом легких у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и с протяженностью эмфиземы легкого у пациентов с ХОБЛ, что частично повторяет полученные нами результаты о наличии прямой корреляции между уровнем нейтрофилов в сыворотке крови и процентом эмфизематозной перестройки легочной ткани. Известно, что нейтрофилы способствуют повреждению тканей посредством выброса протеолитических ферментов, таких как нейтрофильная эластаза, нейтрофильная протеиназа, катепсин G [33], что влияет на дисбаланс в системе протеаз-антипротеаз, и приводит к развитию эмфиземы легких [38]. Выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи между содержанием лимфоцитов в мокроте и распространенностью эмфизематозной перестройки легких в обеих группах. Однако, по данным общего анализа мокроты невозможно идентифицировать субпопуляцию лимфоцитов. Следует отметить также наличие значимых отрицательных корреляционных связей между бактериальной обсемененностью мокроты и протяженностью эмфизематозных изменений, что может подтверждать роль инфекционного фактора в формировании бронхитического фенотипа ХОБЛ.

Нами проводился анализ между типами эмфизематозных изменений и данными лабораторного исследования, наиболее значимые результаты отображены в таблице 3.62.

Таблица 3.62 — Уровни цитокинов при разных типах эмфизематозных изменений

Показатели	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2
IL-33, пг/мл		
Нет панлобулярной эмфиземы	0,01 (0,01–5,18), n = 18	3,10 (0,01–16,32), n = 18
Есть панлобулярная эмфизема	0,01 (0,01–3,29), n = 25	0,01 (0,01–1,39), n = 9
p-value	p = 0,99	p = 0,05
IL-6, пг/мл		
Нет парасептальной эмфиземы	0,01 (0,01–3,05), n = 20	2,77 (0,01–8,52), n = 12
Есть парасептальная эмфизема	0,01 (0,01–3,49), n = 30	0,01 (0,01–0,48), n = 15
p-value	p = 0,94	p = 0,05
<p>Примечание — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. В таблице не приведена группа СД2 в связи с малым количеством пациентов в подгруппах.</p>		

Как видно из таблицы 3.62 уровень IL-33 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при наличии признаков панлобулярной эмфиземы был ниже по сравнению с подгруппой с присутствием панлобулярной эмфиземы. У пациентов с ХОБЛ уровни IL-33 не различались в подгруппах с без наличия компьютерно-томографических признаков панлобулярной эмфиземы. Уровень IL-6 у пациентов в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 был выше у пациентов без признаков парасептальной эмфиземы, что может являться отражением малой продолжительности ХОБЛ, поскольку ранее нами было показано, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при недавно возникшей ХОБЛ были повышены уровни IL-6.

Нами проводился анализ связи между локализацией эмфизематозных изменений и показателями лабораторного исследования, результаты которого отображены в таблице 3.63.

Таблица 3.63 — Уровни цитокинов при разной локализации эмфизематозных изменений

Показатели	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
IL-6, пг/мл			
Не верхняя локализация	0,01 (0,01–0,84), n = 41	0,01 (0,01–0,36), n = 20	–
Верхняя локализация	4,49 (0,0–13,58), n = 10; p = 0,057	2,62 (1,43–8,13), n = 7; p = 0,026*	–
TNF-α, пг/мл			
Не нижняя локализация	1,17 (0,01–2,66), n = 31	0,01 (0,01–4,27), n = 18	0,21 (0,01–1,40), n = 10
Нижняя локализация	2,73 (0,01–7,70), n = 17; p = 0,230	4,22 (1,94–9,74), n = 6; p = 0,022*	1,62 (0,01–5,37), n = 7; p = 0,230
Не диффузная эмфизема	1,94 (0,01–4,53), n = 27	3,47 (0,01–6,33), n = 14	2,15 (0,10–5,15), n = 8
Диффузная эмфизема	1,31 (0,19–4,22), n = 21; p = 0,792	0,01 (0,01–0,79), n = 10; p = 0,031*	0,01 (0,01–1,08), n = 9; p = 0,114
П р и м е ч а н и е — Указаны Me(Q1–Q3, применен критерий Манна-Уитни (непараметрическая статистика).			

Как видно из таблицы 3.63, более высокие уровни IL-6 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечались у пациентов с локализацией эмфизематозных изменений в верхних отделах легких. У пациентов с ХОБЛ отмечалась подобная тенденция к повышению уровней IL-6 при преимущественной локализации эмфиземы в верхних долях. В то же время уровни TNF-α были выше у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и преимущественной локализацией эмфизематозных изменений в нижних отделах легких, и более низкие уровни при диффузной эмфизематозной перестройке легочной ткани. У пациентов в группах ХОБЛ и СД2 отмечалась схожая тенденция относительно TNF-α.

Нами проведен корреляционный анализ между протяженностью эмфизематозной перестройки легких и показателями ФВД, результаты которого представлены в таблице 3.64.

Таблица 3.64 — Корреляционный анализ между процентом эмфизематозной перестройки легочной ткани и показателями ФВД

Показатели	Контроль, n = 8	ХОБЛ, n = 62	ХОБЛ+СД2, n = 32	СД2, n = 24
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы	r = -0,095 p = 0,823	r = -0,794 p < 0,001*	r = -0,753 p < 0,001*	r = -0,341 p = 0,103
Raw <sub>выд</sub> после пробы	r = -0,400 p = 0,600	r = 0,519 p < 0,001*	r = 0,507 p = 0,010*	r = -0,779 p = 0,001*
ФЖЕЛ после пробы, % от долж	r = -0,429 p = 0,289	r = -0,302 p = 0,015*	r = -0,187 p = 0,307	r = 0,042 p = 0,845
ОФВ <sub>1</sub> после пробы, % от долж	r = -0,643 p = 0,086	r = -0,693 p < 0,001*	r = -0,449 p = 0,010*	r = 0,249 p = 0,240
ПОС <sub>выд</sub> после пробы, % от долж	r = -0,048 p = 0,911	r = -0,643 p < 0,001*	r = -0,659 p < 0,001*	r = 0,452p = 0,026*
СОС <sub>25-75выд</sub> после пробы, % от долж	r = 0,190 p = 0,651	r = -0,658 p < 0,001*	r = -0,213 p = 0,258	r = -0,027 p = 0,899
ОЕЛ после пробы, % от долж	r = -0,800 p = 0,200	r = 0,615 p < 0,001*	r = 0,544 p = 0,005*	r = 0,321 p = 0,263
ООЛ после пробы, % от долж	r = -0,800 p = 0,200	r = 0,663 p < 0,001*	r = 0,558 p = 0,004*	r = 0,484 p = 0,079
ФОЕ после пробы, % от долж	r = -0,800 p = 0,200	r = 0,725 p < 0,001*	r = 0,586 p = 0,002*	r = 0,427 p = 0,128
П р и м е ч а н и е — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

По данным таблицы 3.64, в группах пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечаются значимые отрицательные корреляционные связи между скоростными показателями ( $\text{ОФВ}_1$ ,  $\text{ПОС}_{\text{выд}}$ ,  $\text{СОС}_{25-75}$ ) и достоверные положительные — с объемными показателями (ОЕЛ, ООЛ, ФОЕ), что характеризует нарастание обструктивных изменений и гиперинфляции у пациентов с распространенной эмфиземой легких. Однако у пациентов с СД2 отмечается противоположный характер корреляционной связи между процентом эмфизематозной перестройки и  $\text{ПОС}_{\text{выд}}$  и Raw.

Рассмотрим особенности клинической картины и результатов обследования у пациентов с лучевым эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (по данным компьютерной томографии органов грудной полости) в группах ХОБЛ и сочетания ХОБЛ и СД2. У пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ при сопутствующем СД2 чаще встречались хроническая сердечная недостаточность ( $p = 0,049$ ), хроническая болезнь почек ( $p = 0,008$ ), по данным эхокардиографии отмечалась бóльшая толщина стенки правого желудочка ( $p = 0,015$ ). Особенности показателей ФВД у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ в группах с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 приведены в таблице 3.65.

Таблица 3.65 — Показатели ФВД у пациентов с лучевым эмфизематозным фенотипом ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ, n = 27	ХОБЛ+СД2, n = 5	p-value
Raw <sub>выд</sub> после пробы	8,8 (5,5–11,4)	23,5 (11,49–)	0,018*
ПОС <sub>выд</sub> до пробы, %	43,5 (34,9–54,3)	34,9 (26,6–40,8)	0,035*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после пробы	43,3 (35,6–51,3)	31,6 (27,9–33,1)	0,002*
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как видно из таблицы 3.65, у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ в сочетании с СД2 по сравнению с группой ХОБЛ отмечаются

статистически значимо снижены  $PO_{\text{выд}}$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  и повышено  $Raw_{\text{выд}}$ , что свидетельствует о бóльшей выраженности обструктивных нарушений ФВД.

Рассмотрим теперь особенности данных клинического и лабораторного обследования пациентов с лучевым бронхитическим фенотипом ХОБЛ в группах ХОБЛ и сочетания ХОБЛ и СД2. Так у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 характеризовалась меньшим ИМТ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой ХОБЛ. Значимые различия по данным обследования у пациентов с лучевым бронхитическим фенотипом ХОБЛ приведены в таблице 3.66.

Таблица 3.66 — Результаты обследования у пациентов с лучевым бронхитическим фенотипом ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
IL-6 (lg)	2,4 ± 0,2, n = 8	1,3 ± 0,3, n = 13	0,018*
IL-33, пг/мл	0,01 (0,01–1,67), n = 23	1,67 (0,01–10,77), n = 26	0,037*
$PO_{\text{выд}}$ , после	0,66 (0,47–1,05), n = 36	0,52 (0,23–0,83), n = 45	0,006*
$Raw$ до пробы	2,9 (1,8–4,7), n = 35	4,0 (2,4–7,7), n = 36	0,036*
$Raw_{\text{вд}}$ до пробы	2,8 (1,9–4,5), n = 35	3,9 (2,7–6,5), n = 36	0,012*
Примечание — Указаны $M \pm \sigma$ , $Me$ (Q1–Q3), применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как видно из таблицы 3.66, уровни IL-33 были выше, а IL-6 — ниже у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и сочетанием с СД2 по сравнению с ХОБЛ. Кроме того, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 с бронхитическим фенотипом характеризовалась повышением  $Raw$  и снижением  $PO_{\text{выд}}$  по сравнению с ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что может отражать бóльшую выраженность обструктивных нарушений у пациентов с коморбидной патологией.

В соответствии с ранее описанной методикой лучевого обследования пациентов после оценки распространенности эмфизематозной перестройки легочной ткани, проводилась оценка патологии мелких бронхов. Результаты

сопоставления ряда компьютерно-томографических признаков с данными лабораторного обследования отображены в таблице 3.67.

Таблица 3.67 — Анализ КТ-признаков бронхиолита с данными лабораторных исследований

Показатели	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$		
Нет бронхиолита	8,4 (6,4–9,6), n = 61	8,5 (7,4–10,6), n = 39
Есть бронхиолит	7,4 (6,7–11,4), n = 13	6,2 (5,0–8,6), n = 11
p-value	p = 0,473	p = 0,031*
Лейкоциты мокроты, кл. в п/зр		
Нет бронхиолита	9,0 (3,0–50,0), n = 37	12,0 (5,25–49,5), n = 16
Есть бронхиолит	15,0 (2,8–81,2), n = 12	40,0 (27,2–167,5), n = 6
p-value	p = 0,807	p = 0,049*
Макрофаги альвеолярные, кл. в п/зр		
Нет бронхиолита	5,0 (1,0–16,0), n = 27	3,0 (0,0–12,5), n = 14
Есть бронхиолит	5,0 (1,25–47,0), n = 4;	19,0 (13,3–36,0), n = 4
p-value	p = 1,000	p = 0,035*
<p>П р и м е ч а н и е — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *. В таблице не приведена группа СД2 в связи с малым количеством пациентов с КТ-признаками бронхиолита.</p>		

Как видно из таблицы 3.67, в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и наличием КТ-признаков бронхиолита отмечались достоверно более низкие уровни лейкоцитов сыворотки крови, но значимо более высокое содержание лейкоцитов и альвеолярных макрофагов в мокроте, что отображает выраженность местного воспалительного ответа у пациентов с коморбидной патологией. У пациентов в группе ХОБЛ подобной связи не прослеживается.

Относительно связи такого лучевого признака, как воздушные ловушки, с данными лабораторных исследований, при анализе нами были получены статистически значимые результаты, отображенные в таблице 3.68.

Таблица 3.68 — Анализ КТ-признаков воздушных ловушек с данными лабораторных исследований

Показатели	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$		
Нет воздушных ловушек	0,13 (0,00–0,27), n = 49	0,17 (0,02–0,25), n = 33
Есть воздушные ловушки	0,12 (0,01–0,22), n = 21	0,01 (0,00–0,15), n = 14
p-value	p = 0,689	p = 0,045*
IL-33 (lg)		
Нет воздушных ловушек	0,78 (-1,9–1,7), n = 12	2,02 (0,51–3,34), n = 11
Есть воздушные ловушки	2,2 (1,4–3,1), n = 7	2,22 (1,55–3,77), n = 4
p-value	p = 0,005*	p = 0,412
СРБ, мг/л		
Нет воздушных ловушек	4,4 (3,0–15,9), n = 46	3,0 (1,5–6,5), n = 32
Есть воздушные ловушки	6,7 (3,0–19,6) n = 20	10,0 (3,4–21,9), n = 14
p-value	p = 0,573	p = 0,027*
<p>П р и м е ч а н и е — Указаны Me(Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *. В таблице не приведена группа СД2 в связи с малым количеством пациентов с КТ-признаками воздушных ловушек.</p>		

Как следует из таблицы 3.68 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и наличием воздушных ловушек по данным компьютерной томографии органов грудной полости отмечаются достоверно более низкие уровни эозинофилов по сравнению с пациентами этой же группы, но без признаков воздушных ловушек. Данные результаты, а также выявленные ранее отрицательные корреляционные связи между уровнем эозинофилов и протяженностью эмфизематозной перестройки могут отражать меньшую роль эозинофилов в развитии

гиперинфляции и эмфиземы легких. Интересными представляются данные о значимо более высоком содержании IL-33 у пациентов с ХОБЛ и наличием воздушных ловушек по сравнению с пациентами с ХОБЛ, но без воздушных ловушек. Кроме того, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 различий в подгруппах с и без воздушных ловушек различий по уровню IL-33 не отмечалось, что, возможно, указывает на вклад данного цитокина в развитие гиперинфляции легких у пациентов с ХОБЛ без диабета. Однако, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, у которых по данным компьютерной томографии органов грудной полости выявлялись признаки воздушных ловушек, отмечались более высокие уровни СРБ по сравнению с пациентами без воздушных ловушек.

Далее перейдем к рассмотрению фиброзных изменений в легких. Анализ компьютерно-томографических признаков пневмофиброза и результатами лабораторного обследования отображен в таблице 3.69.

Таблица 3.69 — Анализ встречаемости КТ-признаков пневмофиброза с данными лабораторных исследований

Показатели	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
IL-33 (lg)			
Нет пневмофиброза	0,90 (-2,30–1,33), n = 10	1,09 (-0,50–2,72), n = 6	2,58 (-0,26–4,24), n = 9
Есть пневмофиброз	1,96 (0,96–2,66), n = 12; p = 0,017*	2,07 (1,01–3,78), n = 10; p = 0,263	2,09 (0,88–2,51), n = 6; p = 0,388
Соотношение IFN-γ/IL-4			
Нет пневмофиброза	0,00 (0,00–1,00), n = 19	0,01 (0,00–2,27), n = 7	0,01 (0,00–4,05), n = 14
Есть пневмофиброз	1,0 (0,00–2,00), n = 17; p = 0,030*	0,00 (0,00–0,55), n = 9; p = 0,681	0,00 (0,00–0,01), n = 5; p = 0,298
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как видно, из таблицы 3.69, у пациентов с ХОБЛ и наличием пневмофиброза по данным КТ отмечались достоверно более высокие уровни IL-33, у пациентов с СД2 и сочетанием ХОБЛ и СД2 не выявлено подобной связи. У пациентов с ХОБЛ и наличием линейного пневмофиброза отмечалась большая величина соотношения  $IFN-\gamma/IL-4$ , что говорит о сдвиге дифференцировки Т-клеток в сторону Th1 у данной подгруппы пациентов.

Нами также были проанализированы изменения в бронхах и бронхиолах с данными лабораторных исследований (Таблица 3.70).

Таблица 3.70 — Анализ КТ-признаков бронхоэктазов с данными лабораторных исследований

Показатели	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
HbA1c, %			
Нет бронхоэктазов	5,4 ± 0,5, n = 9	6,3 (5,8–6,8), n = 35	6,7 (6,0–7,7), n = 32
Есть бронхоэктазы	5,9 ± 0,3, n = 6; p = 0,050*	6,4 (5,7–7,2), n = 10; p = 0,080	6,2 (5,5–6,9), n = 8; p = 0,485
TNF-α, пг/мл			
Нет бронхоэктазов	1,31 (0,01–4,14), n = 31	0,08 (0,00–4,27), n = 21	0,35 (0,01–1,43), n = 13
Есть бронхоэктазы	1,17 (0,01–6,32), n = 19; p = 0,801	4,44 (2,88–6,78), n = 6; p = 0,015*	0,01 (1,89–4,21), n = 5; p = 0,503
Примечание — Указаны Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как видно из таблицы 3.70, у пациентов с ХОБЛ и наличием бронхоэктазов определяются более высокие уровни гликемии HbA1c, что, возможно, указывает на роль даже незначительных нарушений углеводного обмена в поддержании воспалительного процесса в дыхательных путях. Уровни TNF-α были выше в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при наличии бронхоэктазов по

сравнению с подгруппой без бронхоэктазов. При этом уровни TNF- $\alpha$  среди пациентов с бронхоэктазами между группами ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 ( $p = 0,400$ ), а также СД2 и сочетанием ХОБЛ и СД2 ( $p = 0,329$ ) значимо не различались.

В группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 было выявлено, что у пациентов с наличием КТ-признаков бронхиолита отмечалось значимо ( $p = 0,02$ ) более длительное течение СД2, чем у пациентов без признаков бронхиолита, медианы продолжительности СД2 (в годах) составляли 11,5 (7,8–18,3) и 3,5 (2,0–8,8) лет, соответственно.

Нами проводилась оценка показателей исследования диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$  и КСО) в зависимости от наличия компьютерно-томографических признаков пневмофиброза. Наиболее значимые результаты отображены в таблице 3.71.

Таблица 3.71 — Уровни  $DL_{CO}$  и КСО в зависимости от наличия фиброзных изменений в обследованных группах

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2	p-value
$DL_{CO}$ , %				
Нет пневмофиброза	62,3 $\pm$ 28,4, n = 10	69,2 $\pm$ 10,4, n = 5	78,1 $\pm$ 13,2, n = 6	0,311
Есть пневмофиброз	54,5 $\pm$ 19,6, n = 22*	48,9 $\pm$ 18,7, n = 15**	77,3 $\pm$ 10,2, n = 6	0,010*
КСО% от долж.				
Нет пневмофиброза	64,6 (52,7–82,0), n = 10	87,0 (81,4–88,5), n = 5	85,3 (58,5– 101,5), n = 6	0,119
Есть пневмофиброз	59,0 (52,9–83,7), n = 22*	64,1 (51,2–74,5), n = 15**	82,5 (69,9– 102,7), n = 6	0,065
Примечание — Статистически значимые различия обозначены знаками: * — между ХОБЛ и СД2, ** — между ХОБЛ+СД2 и СД2.				

Как видно из таблицы 3.71 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при наличии разных типов фиброзных изменений в легких отмечались более низкие значения  $DL_{CO}$  и КСО по сравнению с подгруппой без фиброзных изменений.

Подводя итоги раздела 3.2, остановимся на следующих выводах:

1. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 не встречался преимущественно эмфизематозный субтип по классификации J.-H. Lee и соавт. При этом у пациентов с ХОБЛ, а также с сочетанием ХОБЛ и СД2 превалировал легкий смешанный вариант ХОБЛ, для которого характерна эмфизематозная перестройка легочной ткани за счет центриацинарной эмфиземы. Панлобулярная и парасептальная эмфизема достоверно чаще встречались у пациентов с ХОБЛ.

2. Распространенность эмфизематозной перестройки легочной ткани, проведенная с помощью программ цифровой обработки изображения, была достоверно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами с сочетанием ХОБЛ и СД2 в разных отделах легких.

3. Протяженность эмфизематозной перестройки легочной ткани коррелировала: в группе ХОБЛ — с  $TNF-\alpha$ , количеством нейтрофилов в крови и мокроте,  $HbA1c$ , (положительно), количеством эозинофилов (отрицательно), в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 — с  $IFN-\gamma$ , количеством эозинофилов (отрицательно), в группе СД2 — с  $IL-33$  (положительно),  $HbA1c$  (отрицательно). У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 различались уровни  $IL-6$  и  $TNF-\alpha$  у пациентов с разной преимущественной локализацией эмфиземы (верхняя, нижняя, диффузная).

4. Среди пациентов с лучевым бронхитическим фенотипом ХОБЛ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с ХОБЛ уровни  $IL-33$  были выше, а  $IL-6$  ( $Ig$ ) — ниже, а в функциональном отношении отмечалось повышение  $Raw$  и снижением  $PO_{\text{выд}}$ , что может отражать большую выраженность обструктивных нарушений у пациентов с коморбидной патологией.

5. У пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 нами было выявлено наличие значимых связей между рядом компьютерно-томографических признаков (наличие воздушных ловушек, бронхиолита, фиброзных изменений) и

результатами лабораторных исследований (количество эозинофилов в крови, количество лейкоцитов в крови и мокроте, количество макрофагов в мокроте, уровни IL-33, TNF- $\alpha$ , СРБ, соотношение IFN- $\gamma$ /IL-4), что может отображать влияние разных патогенетических аспектов воспаления на формирование структурных изменений в легочной ткани).

### 3.5. Особенности сцинтиграфической картины по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа

По данным сцинтиграфии даже при легком течении ХОБЛ могут выявляться диффузные нарушения перфузии в верхних и плещевых отделах легких, при этом нарушения перфузии имеют бóльшую протяженность по сравнению и компьютерно-томографическими изменениями [14]. При выполнении вентиляционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии у пациентов с ХОБЛ определялось двустороннее увеличение апикально-базального градиента перфузии и замедление альвеолярно-капиллярной проницаемости [15]. В свою очередь, у пациентов с СД2 радиологические методы не используются в рутинной клинической практике. Показания для выполнения сцинтиграфии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у больных СД2 не отличаются от показаний для общей популяции. Имеющиеся в литературе сведения о наличии морфологических изменений в легких, макро- и микроангиопатии, а также изменениях в системе гемостаза у пациентов с СД2, создают предпосылки для изучения особенностей сцинтиграфической картины у данной группы больных и пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Результаты оценки наиболее распространенных сцинтиграфических признаков в обследованных группах приведены в таблице 3.72.

Таблица 3.72 — Встречаемость сцинтиграфических признаков в группах

Признаки	ХОБЛ, n = 35	ХОБЛ+СД2, n = 39	СД2, n = 32	p-value
Дефекты перфузии треугольной формы	23 (65,7 %)	19 (48,7 %)	17 (53,1 %)	0,315

Продолжение таблицы 3.72

Признаки	ХОБЛ, n = 35	ХОБЛ+СД2, n = 39	СД2, n = 32	p-value
Дефекты перфузии линейной формы	15 (42,9 %)	19 (48,7 %)	22 (68,8 %)	0,091
Участки нарушения перфузии долькового и субсегментарного уровня	32 (91,4 %)	27 (69,2 %)	11 (34,4 %)	<0,001
Примечание — Указано количество человек. Для сравнения переменных применен точный критерий Фишера. Статистически значимые различия отмечены знаком *.				

Изменения неспецифического характера были выявлены у трех пациентов в группе ХОБЛ, в остальных группах подобных изменений не отмечалось. Данные различия оказались статистически не значимыми ( $p = 0,06$ ). В группе ХОБЛ уровни Д-димера не различались между пациентами с и без признаков тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или ее последствий ( $p > 0,05$ ), в то время как уровень фибриногена у пациентов с признаками ТЭЛА был выше ( $p = 0,033$ ). Среди пациентов с ХОБЛ, которым во время госпитализации был поставлен диагноз ТЭЛА мелких ветвей — у 6 (85,7%) больных были выявлены скинтиграфические признаки ТЭЛА и ее последствий; среди пациентов, у которых отмечался эпизод ТЭЛА в анамнезе — у 10 (66,7%) больных; среди пациентов с рецидивирующей ТЭЛА — у 3 (100,0%). У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 скинтиграфические признаки ТЭЛА были выявлены у 3 (100,0 %) пациентов с ТЭЛА мелких ветвей, 12 (70,6 %) пациентов с присутствием эпизода ТЭЛА в анамнезе.

Скинтиграфические поствоспалительные могут иметь различный морфологический субстрат. В группе ХОБЛ скинтиграфическим поствоспалительным изменениям соответствовали следующие компьютерно-томографические признаки (находки): участки пневмофиброза (8 пациентов), участки мозаичности пневматизации (4 пациента), в частности за счет

неравномерности перфузии (1 пациент), очаговые изменения (2 пациента), дисковидные ателектазы (2 пациента), бронхоэктазы (2 пациента). В группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 в участках, соответствующих поствоспалительным изменениям, по результатам компьютерной томографии выявлялись: участки пневмофиброза (10 пациентов), участки неравномерной пневматизации (6 пациентов), в том числе за счет неравномерной перфузии (2 пациента), дисковидные ателектазы (3 пациента), изменения в мельчайших бронхах по типу бронхиолита (2 пациента), изменения по типу матового стекла (2 пациента), бронхо- и бронхиолоэктазы (3 пациента), ретикулярные изменения (2 пациента). При этом у пациентов с СД2 при наличии скintiграфических поствоспалительных изменений у части пациентов не выявлялись изменения в легочной ткани по данным компьютерной томографии, у 4 пациентов отмечались неравномерность вентиляции, в частности за счет нарушения перфузии (1 пациент), у 6 пациентов — участки пневмофиброза, у 3 пациентов — изменения по типу матового стекла, у 4 пациентов — дисковидные ателектазы, у 1 пациента — ретикулярные изменения. У пациентов с СД2 имеющиеся участки нарушения микроциркуляции неправильной формы, при отсутствии изменений легочной паренхимы по данным компьютерной томографии могут отображать развитие микроангиопатии. Несоответствие анамнестических и радиологических данных может быть объяснено тем, что пациенты могли не обращаться за медицинской помощью при заболевании, или изменения в легочной ткани могли полностью регрессировать без остаточных явлений.

Исходя из данных таблицы 3.72 можно сделать вывод о предпочтительном проведении двух методов, а именно мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с последующим совмещением полученных результатов или совмещенного ОФЭКТ/КТ у пациентов, поскольку, таким образом, нивелируются недостатки каждого метода в отдельности, что позволяет наиболее полно оценивать значимость имеющихся рентгенологических находок, и также заподозрить

наличие изменений на уровне микроциркуляции в тот момент времени, когда структурные изменения не сформировались.

Нами проводилось изучение показателей ФВД и результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких (Таблицы 3.73 и 3.74).

Таблица 3.73 —  $DL_{CO}$  при наличии субсегментарных дефектов перфузии

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
Нет субсегментарных дефектов перфузии	$16,0 \pm 7,3, n = 10$	$14,2 \pm 4,7, n = 10$	0,912
Есть субсегментарные дефекты перфузии	$7,7 \pm 5,6, n = 4$	$9,2 \pm 2,9, n = 4$	1,000
p-value	0,076	0,047*	—
Примечание — Указаны $M \pm \sigma$ , применен критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как следует из таблицы 3.73 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при наличии субсегментарных дефектов перфузии по однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких была снижена  $DL_{CO}$ , что дополнительно подтверждается наличием отрицательной корреляционной связи между количеством субсегментарных дефектов перфузии и  $DL_{CO}$  в данной группе (Таблица 3.74).

Таблица 3.74 — Корреляционный анализ между показателями ФВД и количеством сегментов с дефектами перфузии разной формы

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
Количество сегментов с дефектами перфузии треугольной формы			
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы	$r = -0,312,$ $p = 0,077$	$r = -0,441,$ $p = 0,021^*$	$r = -0,584,$ $p = 0,022^*$

Продолжение таблицы 3.74

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
Количество субсегментарных дефектов перфузии			
DL <sub>CO</sub> , %	r = -0,438, p = 0,117	r = -0,566, p = 0,035*	r = 0,393, p = 0,441
Количество дефектов перфузии неправильной формы			
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	r = -0,205, p = 0,259	r = -0,415, p = 0,031*	r = -0,182, p = 0,517
Количество сегментов с нарушениями микроциркуляции			
PaO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	r = -0,569, p = 0,014*	r = 0,103, p = 0,793	r = 0,200, p = 0,800
Примечание — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Исходя из данных таблицы 3.74 интерес представляет наличие значимой отрицательной корреляционной связи между количеством дефектов перфузии треугольной формы и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ в группе пациентов с СД2, что может являться следствием развития бронхообструкции у пациентов на фоне ТЭЛА, в частности из-за нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения. Количество дефектов перфузии неправильной формы достоверно отрицательно коррелировало с ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, чего не наблюдалось в других группах. Интерес представляет наличие значимой отрицательной корреляционной связи между количеством сегментов с выявленными нарушениями микроциркуляции и PaO<sub>2</sub> у пациентов с ХОБЛ, в то время как в других группах, данная связь был не значимой, однако в данном контексте следует упомянуть о внутрилегочном шунтировании крови, которое направлено на восстановление вентиляционно-перфузионного соотношения и на определенном этапе не приводит к изменению газового состава крови.

Кроме того, нами проводился анализ внутри групп для выявления связи радиологических признаков с клинико-лабораторными данными. В группе ХОБЛ у пациентов с поствоспалительными изменениями был выше уровень TNF- $\alpha$  ( $p = 0,048$ ) по сравнению с пациентами без выявленных признаков поствоспалительных изменений по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. У пациентов с выявленными изменениями микроциркуляции в верхних долях легких (косвенные признаки бронхообструкции) отмечались более высокие уровни СРБ ( $p = 0,025$ ). Более выраженные нарушения микроциркуляции отмечались у пациентов с длительным течением ХОБЛ ( $p = 0,023$ ) и более низким ИМТ ( $p = 0,020$ ). Сцинтиграфические признаки снижения микроциркуляции чаще встречались у пациентов с фибрилляцией предсердий ( $p = 0,023$ ).

В группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 у пациентов с сцинтиграфическими признаками ТЭЛА или ее последствий отмечались более высокие уровни СОЭ ( $p = 0,016$ ) и СРБ ( $p = 0,008$ ), а также отмечался меньший ИМТ ( $p = 0,037$ ) по сравнению с пациентами без данных сцинтиграфических признаков. Дефекты перфузии неправильной формы чаще определялись у пациентов без ожирения ( $p = 0,025$ ).

Рассмотрим клинические примеры, иллюстрирующие некоторые изложенные ранее положения.

Пациент П., 67 лет. Клинический диагноз: ХОБЛ тяжелого течения, GOLD III ст., клиническая группа D, фаза обострения. Рецидивирующая ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии, вне рецидива. Осложнения: Дыхательная недостаточность II ст. Легочная гипертензия II ст. Хроническое легочное сердце, компенсированное. Результаты функционального и компьютерно-томографического исследований позволяют говорить о наличии тяжелого смешанного субтипа ХОБЛ (по классификации J.-H. Lee и соавт.). По результату однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (Рисунок 3.5) данных за "свежие" очаги ТЭЛА не получены, отмечается снижение микроциркуляции. Выявлены множественные зоны значительного снижения накопления

радиофармпрепарата во всех отделах правого легкого и в проекции верхушечно-заднего и заднего базального сегментов левого легкого. При компьютерном расчете изменений микроциркуляции по программе LungSpect определяются участки диффузного снижения микроциркуляции (синий цвет) обоих легочных полей с минимальным накоплением радиофармпрепарата — 33,9 % от нормы. Данные изменения, в целом, соответствуют тяжести течения имеющейся бронхообструктивной патологии.

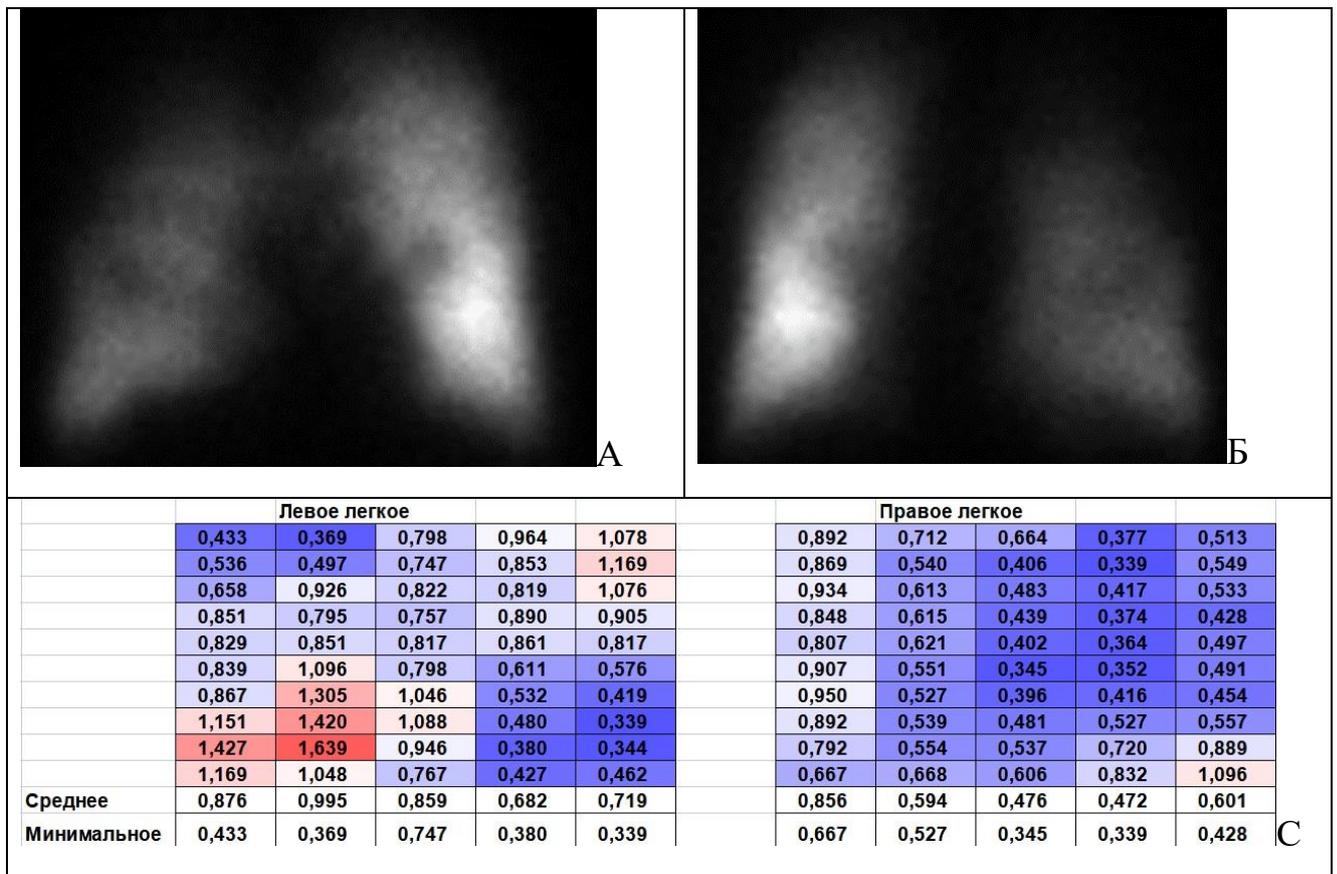


Рисунок 3.5 — Результаты ОФЭКТ легких у пациента с ХОБЛ

П р и м е ч а н и е — Дефекты перфузии округлой и неправильной формы в передней (А) и задней (Б) проекциях. Компьютерный расчет изменений микроциркуляции по задней проекции по программе LungSpect (С).

Пациент К., 65 лет. Клинический диагноз: ХОБЛ, тяжелого течения, GOLD III ст., клиническая группа D, фаза обострения. ТЭЛА мелких ветвей, неизвестной давности. Осложнение: Дыхательная недостаточность II ст. Результаты функционального и компьютерно-томографического исследований

позволяют говорить о наличии преимущественно бронхитического субтипа ХОБЛ (по классификации J.-H. Lee и соавт.). По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (Рисунок 3.6) определяются выраженные нарушения микроциркуляции, в том числе дефекты перфузии треугольной формы в обоих легких. При компьютерном расчете изменений микроциркуляции по программе LungSpect выявлены участки снижения микроциркуляции (синий цвет) обоих легочных полей с минимальным накоплением радиофармпрепарата в левом легком — 30,9 % от нормы, в правом легком — 56,1 %.

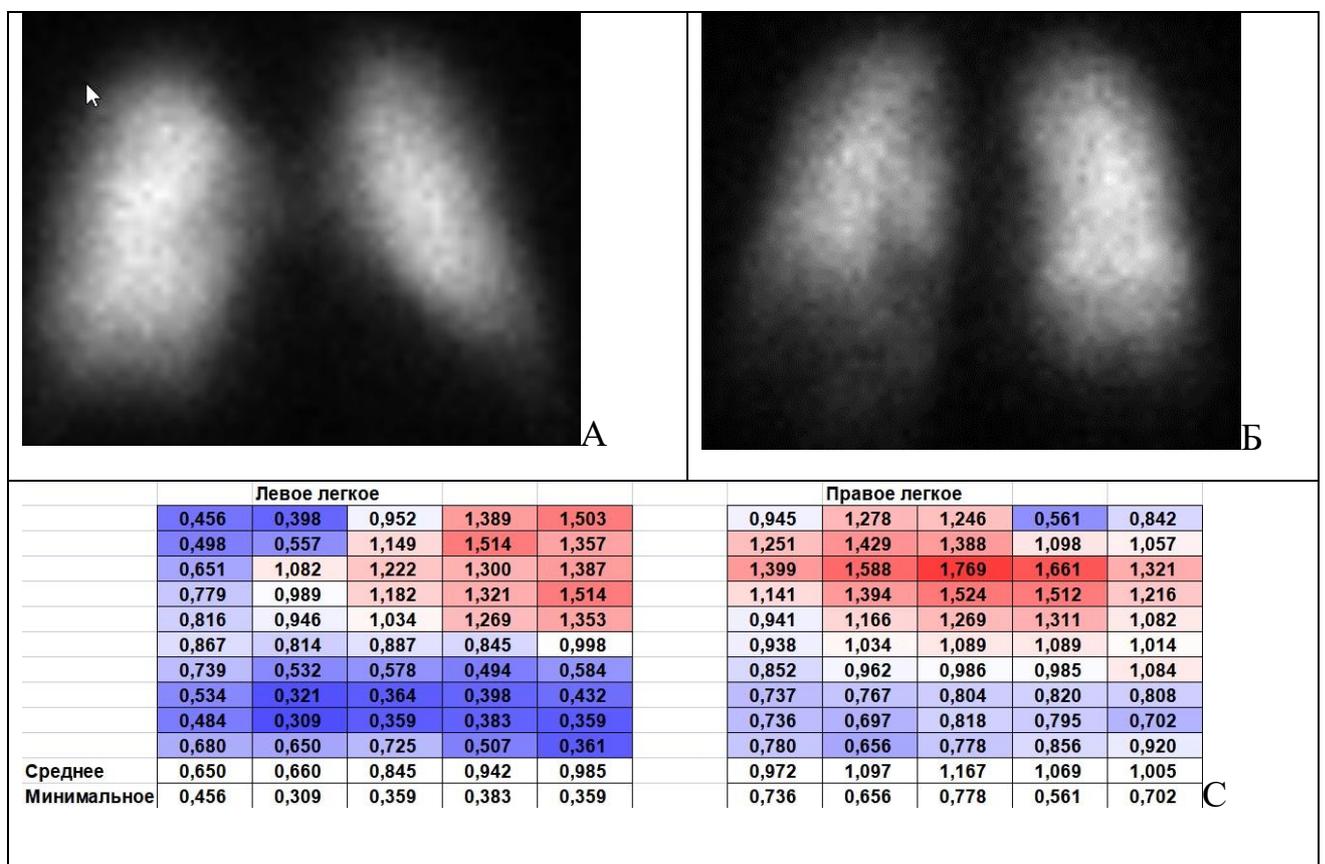


Рисунок 3.6 — Результаты ОФЭКТ легких у пациента с сочетанием ХОБЛ и СД2

**П р и м е ч а н и е** — Дефекты перфузии неправильной формы небольших размеров, расположенные в плащевом отделе верхних долей легких и в наддиафрагмальном отделе правого легкого; неправильной формы дефект субсегментарного уровня в проекции задне-базального сегмента левого легкого и близкий треугольной форме с частично восстановленным кровотоком в проекции переднего базального сегмента в передней (А) и задней (Б) проекциях. Компьютерный расчет изменений микроциркуляции по задней проекции по программе LungSpect (С).

Таким образом, у данного пациента с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с пациентом из предыдущего примера при аналогичной степени дыхательной недостаточности и выраженности обструктивных изменений по данным ФВД, но меньшей протяженностью эмфизематозной перестройки и отсутствием легочной гипертензии и хронического легочного сердца отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции, минимальные значения которых у обоих пациентов 30,9 % и 33,9 % от нормы, соответственно. Данные иллюстрации подчеркивают необходимость включения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких в план обследования пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и отсутствием выраженных эмфизематозных изменений.

Пациентка О., 67 лет. Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек 2 ст. При исследовании ФВД выявлено снижение  $DL_{CO}$  в отсутствии рестриктивных и обструктивных нарушений. Обращает на себя внимание отсутствие структурных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости (Рисунок 3.7) . Эмфизематозная перестройка правого легкого составляет 0,17 %, левого легкого — 0,42 %.



Рисунок 3.7. КТ-картина органов грудной полости без свежих очаговых и инфильтративных изменений

Однако по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с последующим компьютерным расчетом изменений микроциркуляции по программе LungSpect выявлены участки снижения микроциркуляции (синий цвет) обоих легочных полей с минимальным накоплением радиофармпрепарата в левом легком — 27,1 % от нормы, в правом легком — 20,5 % (Рисунок 3.8).

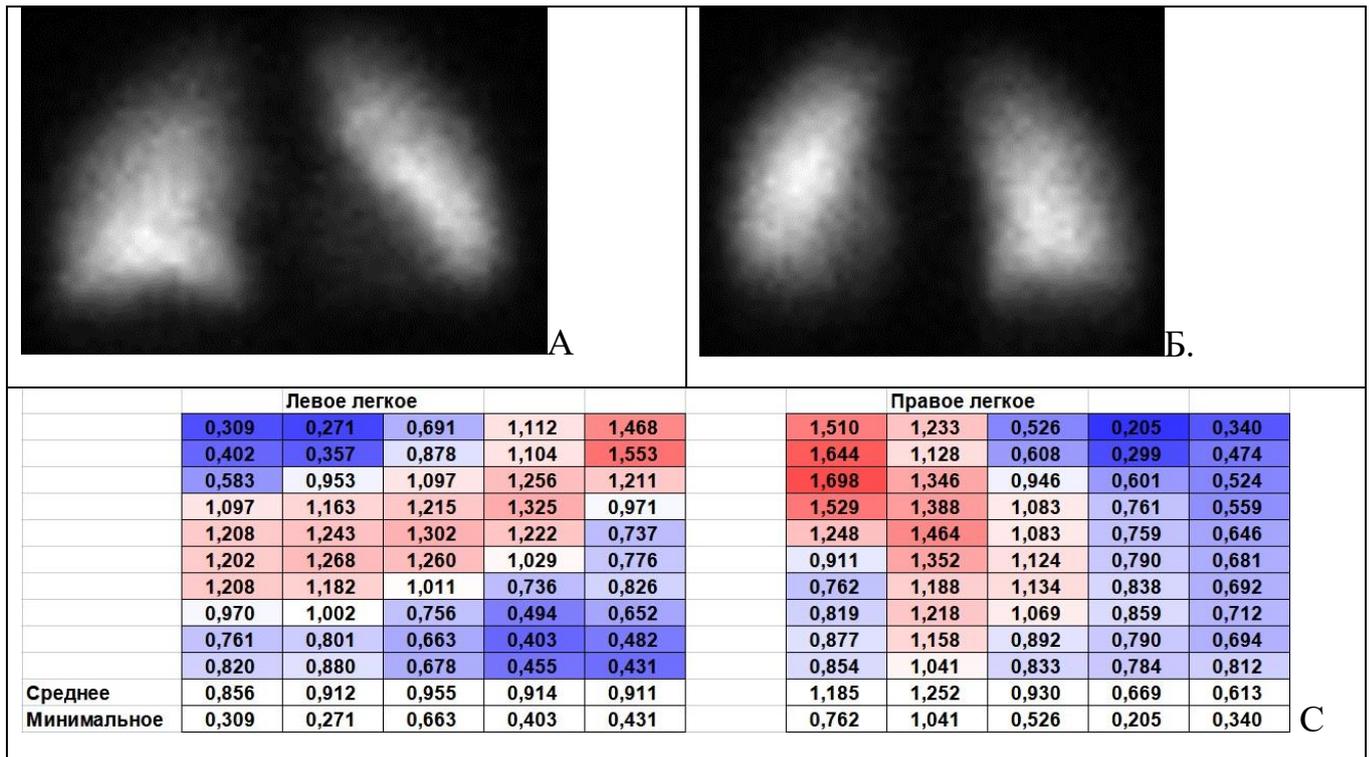


Рисунок 3.8 - Результаты ОФЭКТ легких у пациентки с СД2

**Примечание** — Дефекты перфузии неправильной формы небольших размеров, расположенные в проекции верхушечного и верхушечно-заднего сегментов и задне-базальных сегментов в передней (А) и задней (Б) проекциях. Компьютерный расчет изменений микроциркуляции по задней проекции по программе LungSpect (С).

Таким образом, при отсутствии бронхолегочной патологии и изменений легочной паренхимы по данным компьютерной томографии у пациентки с СД2 по результату однофотонной эмиссионной компьютерной томографии выявлены участки с выраженными нарушениями микроциркуляции, что может являться отражением микроангиопатии при диабете. Кроме того, следует обратить внимание, что показатели ФВД у данной пациентки соответствовали должным

величинам, однако было выявлено снижение диффузионной способности легких, что также может являться следствием поражения сосудистого русла при сахарном диабете.

С учетом рассмотренных нами ранее связей между цитокиновым спектром и особенностями КТ-картины у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2 нами был разработан алгоритм проведения лучевых методов обследования (Рисунок 3.9) у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 для наиболее точной оценки структурных и функциональных нарушений в легких. Таким образом, пациентам с сочетанием ХОБЛ и СД2 при повышении уровня IL-6 рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной полости, и при отсутствии или минимальных эмфизематозных изменениях в легочной ткани дополнить план обследования проведением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.



Рисунок 3.9 — Алгоритм проведения лучевых методов обследования легких у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2

На основании полученных результатов комплексного обследования (лабораторного, функционального, лучевого) рассмотрим особенности течения ХОБЛ между группами ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и с СД2 с целью выявления вклада СД2 в течение бронхообструктивной патологии.

Рассмотрим особенности легкого течения ХОБЛ среди обследованных групп. Наиболее значимые результаты представлены в таблице 3.75.

Таблица 3.75 — Особенности результатов обследования у пациентов с легким течением ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ, n = 5	ХОБЛ+СД2, n = 12	p-value
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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 <sub>выд</sub> 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 <sub>вд</sub> 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 <sub>выд</sub> после пробы	2,0 ± 0,6	3,8 ± 2,0	0,040*
<p>П р и м е ч а н и е — Указаны М ± σ, Ме (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.</p>			

Как видно из таблицы 3.75 у пациентов с легким течением ХОБЛ значимо ниже были как скоростные (ПОС<sub>выд</sub>), так и объемные показатели (ЖЕЛ, ООЛ, ОЕЛ) ФВД, 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 на функциональное состояние бронхолегочной системы.

Нами проведен анализ особенностей ХОБЛ средней степени тяжести среди пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 (Таблица 3.76). По данным анамнеза значимо чаще встречались сопутствующая хроническая сердечная недостаточность (p = 0,005), хроническая болезнь почек (p < 0,001) в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Таблица 3.76 — Особенности результатов обследования у пациентов ХОБЛ средней степени тяжести

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 (22,9–30,6), n = 39	31,1 (29,0–31,1), n = 33	<0,001*
СКФ, мл/мин	79,2 ± 14,7, n = 38	67,3 ± 20,9, n = 35	0,006*
Эмфизема легких, %	5,2 (2,0–11,0), n = 30	2,1 (0,4–5,8), n = 24	0,018*
RO <sub>выд</sub> после пробы, л	0,9 (0,8–1,1), n = 37	0,4 (0,3–0,8), n = 27	0,002*
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы, %	60,4 ± 11,8, n = 39	66,9 ± 9,8, n = 30	0,016*
Raw <sub>выд</sub> до пробы	4,2 (2,9–6,1), n = 36	5,4 (4,3–8,7), n = 18	0,026*
МОС75 <sub>выд</sub> после пробы	1,3 (0,8–2,3), n = 39	1,5 (1,1–2,4), n = 30	0,030*
Примечание — Указаны M ± σ, Me (Q1–Q3), применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

У пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с ХОБЛ отмечались значимо более высокий ИМТ, и снижение СКФ, достоверно меньшая протяженность эмфизематозной перестройки легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с использованием программы обработки изображения, а в отношении функциональных показателей — отмечалась разнонаправленная динамика (снижение RO<sub>выд</sub>, и повышение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, Raw<sub>выд</sub>, МОС75<sub>выд</sub>).

Далее перейдем к рассмотрению тяжелого течения ХОБЛ в группах с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2, результаты сравнения отображены в таблице 3.77. При анализе анамнестических сведений в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 среди пациентов с тяжелым течением ХОБЛ чаще встречались ишемическая болезнь сердца (p = 0,003), хроническая болезнь почек (p = 0,030) по сравнению с группой ХОБЛ.

Таблица 3.77 — Особенности результатов обследования у пациентов тяжелым течением ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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*
Эмфизема легких, %	24,6 (9,2–38,2), n = 26	5,9 (3,7–20,9), n = 17	0,033*
Толщина миокарда передней стенки правого желудочка, мм	5,1 ± 0,8, n = 21	5,6 ± 0,3, n = 10	0,039*
RO <sub>выд</sub> после пробы, л	0,7 ± 0,4, n = 39	0,4 ± 0,3, n = 20	0,012*
ЖЕЛ до пробы, %	86,1 (79,2–92,2), n = 32	69,7 (61,3–79,5), n = 23	0,063
Примечание — Указаны M ± σ, Me (Q1–Q3), применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как видно из данных таблицы 3.77, 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 органов грудной полости, бóльшая толщина миокарда передней стенки правого желудочка (по данным эхокардиографии), а изменения по данным ФВД между группам сглаживаются (определяются достоверные различия RO<sub>выд</sub>). При этом при рассмотрении крайне тяжелого течения ХОБЛ различий между группами с ХОБЛ и с сочетанием ХОБЛ и СД2 в отношении показателей ФВД не было выявлено, но сохранялись достоверные различия в протяженности эмфизематозной перестройки легких, преимущественно правого легкого (p = 0,017).

Подводя итоги раздела 3.5, остановимся на следующих выводах:

1. Дополнение плана лучевого обследования пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 (кроме мультиспиральной компьютерной томографии) проведением

однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с последующим совмещением полученных результатов или совмещенного ОФЭКТ/КТ является важным этапом диагностики, позволяющим наиболее полно оценивать значимость имеющихся рентгенологических находок, и также выявить наличие нарушений микроциркуляции при отсутствии структурных изменений.

2. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 определялась связь между снижением  $DL_{CO}$  и наличием субсегментарных дефектов перфузии. Кроме того, количество дефектов неправильной формы достоверно отрицательно коррелировало с  $O_{FV_1}/ЖЕЛ$  у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, что, вероятно, является проявлением нарушений перфузии, вызванных бронхиальной обструкцией с сопутствующим нарушением микроциркуляции у пациентов данной группы.

3. Во всех группах пациентов с легким течением ХОБЛ на фоне различий функциональных показателей, лучевые проявления заболевания достоверно не отличались. У пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с ХОБЛ отмечались меньшая протяженность эмфизематозной перестройки легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости, а в отношении функциональных показателей — отмечалась разнонаправленная динамика. При тяжелом течении ХОБЛ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с группой ХОБЛ отмечается достоверно меньшая протяженность эмфизематозной перестройки легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости, а разница изменений по данным ФВД между группам сглаживалась. При этом при рассмотрении крайне тяжелого течения ХОБЛ различий между группами ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 в отношении показателей ФВД не было выявлено, но определялись достоверные различия в протяженности эмфизематозной перестройки легочной ткани.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По современным представлениям ХОБЛ и СД2 представляют собой коморбидные заболевания, объединенными общими звеньями патогенеза. Данные эпидемиологических и фундаментальных научных исследований указывают на наличие сложных и многосторонних взаимоотношений между ХОБЛ и СД2, которые включают как общие факторы риска, так и системное воспаление и окислительный стресс, а также влияние проводимой терапии на развитие и течение рассматриваемых заболеваний. В этой связи, изучение особенностей (клинико-лабораторных, функциональных и лучевых) представляет не только фундаментальный научный, но и практический интерес с целью индивидуализации тактики ведения и определения прогноза для больных.

Цитокиновая теория воспаления, безусловно, находит отражение в патогенезе как ХОБЛ, так и СД2. Следует отметить существование порочных кругов патогенеза (Рисунок 4.1) при сочетании ХОБЛ и СД2, которые приводят к поддержанию постоянного цитокинового дисбаланса во времени, что может способствовать нарастанию метаболических нарушений и утяжелению течения рассматриваемых заболеваний. Таким образом, можно предполагать существование иммуно-воспалительного континуума, который обсуждался ранее в отношении бронхиальной астмы и СД2 [42]. Системное воспаление, характеризующееся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов при ХОБЛ приводит к нарастанию обструктивных нарушений ФВД и прогрессированию заболевания, с другой стороны, при СД2 способствует поддержанию инсулинорезистентности, усилению процессов гликирования и развитию осложнений. Изменения, возникающие на молекулярном и клеточном уровне, при их взаимодействии приводят к проявлениям на уровне органов и систем органов, что может отражаться на клиническом течении рассматриваемых заболеваний.



Рисунок 4.1 — Схема иммуно-метаболического континуума при сочетании ХОБЛ и СД2

Как ранее упоминалось в обзоре литературы и обсуждении результатов, в патогенезе ХОБЛ участвуют ряд цитокинов, в частности изучаемые нами IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-33, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  отвечают за развитие разных клинических аспектов ХОБЛ. Роль указанных цитокинов при СД2 заключается во влиянии на механизмы формирования инсулинорезистентности и развития осложнений. Однако литературные данные об уровнях цитокинов в крови часто противоречивы, что возможно, отражает многосторонний характер их взаимодействия и роли разных популяций клеток в поддержании возникшего дисбаланса. Имеющиеся литературные сведения обуславливают интерес к изучению уровней цитокинов у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Кроме того, нами применялся многоуровневый принцип оценки возникающих нарушений от молекулярно-клеточного уровня до изучения изменений на уровне организма. Таким образом, концептуальную схему взаимодействия 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. Представляют собой более статичные изменения, мало подверженные обратному развитию, которые могут быть определены с помощью разных методов, в т.ч. визуализирующих (например, мультиспиральная компьютерная томография).

Впервые в данной работе была предпринята попытка комплексного обследования (с помощью лабораторных, функциональных, лучевых методов) пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2, по сравнению с группами ХОБЛ, СД2, группой контроля, а также выявлены характеристики цитокинового статуса (IL-4, IL-6, IL-33) и наличие их связи с функциональными и лучевыми показателями легких у пациентов с ХОБЛ и сопутствующим СД2. Кроме того, проводился анализ уровней цитокинов при разных лучевых фенотипах ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и СД2.

Результаты анализируемых нами уровней цитокинов приведены в обобщающей таблице 4.1 для систематизации сформированных представлений.

Таблица 4.1 — Динамика уровней цитокинов в обследованных группах

Показатель	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
IL-1 $\beta$	N	N	N/↑	N/↑
IL-4	N	↑*	↑	↑
IL-6	N	↑*	↑*	↑
IL-17	N	↑	↑	↑
IL-33	N	↓	↓	↓
IFN- $\gamma$	N	↑	N/↑	↑
TNF- $\alpha$	N	↑	↑	N

П р и м е ч а н и е — ↓ – 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 4.1 цитокиновый профиль у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 имеет во многом схожие черты с группами ХОБЛ и СД2. С учетом того, что СРБ представляет собой один из наиболее доступных для измерения в клинической практике острофазовый белок, в качестве примера его связи с цитокиновым спектром в таблице 4.2 нами были отображены выявленные нами корреляционные связи между этими показателями.

Таблица 4.2 — Корреляционный анализ между уровнями цитокинов и СРБ

Цитокины	Контроль, n = 41	ХОБЛ, n = 53	ХОБЛ+СД2, n = 41	СД2, n = 44
TNF- $\alpha$	r = 0,196, p = 0,219	r = 0,414, p = 0,002*	r = 0,196, p = 0,219	r = -0,084, p = 0,587

Продолжение таблицы 4.2

Цитокины	Контроль, n = 41	ХОБЛ, n = 53	ХОБЛ+СД2, n = 41	СД2, n = 44
IFN- $\gamma$ /IL-4	r = 0,310, p = 0,161	r = -0,295, p = 0,101	r = 0,036, p = 0,837	r = 0,377, p = 0,020*
IL-4	r = 0,029, p = 0,869	r = -0,199, p = 0,180	r = 0,029, p = 0,869	r = -0,333, p = 0,029*
IL-33	r = -0,296, p = 0,080	r = -0,354, p = 0,018*	r = -0,269, p = 0,080	r = -0,503, p = 0,020*
П р и м е ч а н и е — Использованы коэффициенты корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *				

Как видно из таблицы 4.2 у пациентов с ХОБЛ имеют место достоверные положительные корреляционные связи между уровнями СРБ и TNF- $\alpha$  и отрицательные — с уровнями IL-33. У пациентов с СД2 имеют место значимые отрицательные корреляционные связи между уровнями СРБ и IL-4, а также IL-33, и положительные корреляционные связи с соотношением IFN- $\gamma$ /IL-4 (что может отражать большой сдвиг дифференцировки Th в сторону Th1 у пациентов с высокими уровнями СРБ). Следует отметить, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 значимых корреляционных связей с рассматриваемыми цитокинами не было обнаружено, что может быть обусловлено более сложным взаимодействием между медиаторами воспаления. Таким образом, взаимосвязь и взаимодействие между цитокинами, вероятно, влияют на формирование индивидуального характера изменений цитокинового спектра и функциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ и СД2. Выявленные нами отрицательные корреляционные связи между уровнем СРБ и показателями ФВД в группах ХОБЛ, СД2 и сочетания СД2 продемонстрированы в разделе 3.3. Полученные результаты отражают возможное влияние выраженности системного воспаления на функциональное состояние бронхолегочной системы.

В нашем исследовании уровень IL-4 был повышен у пациентов с ХОБЛ, что с одной стороны, как ранее представлялось, не является характерным для ХОБЛ с учетом роли IL-4 в дифференцировке Th-клеток. Однако накапливаются сведения о возможности эозинофильного воспаления при ХОБЛ и повышения уровня IL-4 при обострении ХОБЛ [37].

Следует отметить, что уровень IL-4 был повышен у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 при наличии моноцитоза по данным клинического анализа крови, что возможно отображает описанную по данным литературы роль IL-4 как модулятора экспрессии поверхностных антигенов моноцитов [167].

В нашем исследовании IL-4 проявлял преимущественно противовоспалительные эффекты, в пользу чего может указывать положительный характер корреляционных связей между уровнем IL-4 и скоростными, объемными показателями ФВД, а также диффузионной способностью легких в группах ХОБЛ, сочетанием ХОБЛ и СД2, а также СД2. Причем, было выявлено, что превышение уровня IL-4 в 5 пг/мл ассоциировано с повышением функциональных показателей легких у пациентов в группах ХОБЛ и СД2, в то время как у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 данный порог составлял 10 пг/мл, что, вероятно указывает на необходимость большей концентрации данного цитокина для достижения противовоспалительного эффекта. Полученные результаты представляют интерес в контексте того, что передача сигнала IL-4 осуществляется общими сигнальными путями с рецептором инсулина, и таким образом, наличие инсулинорезистентности может способствовать развитию резистентности к IL-4 [64]. Так, J.C.O'Connor и соавт. [157] продемонстрировали, что макрофаги от мышей с диабетом имеют нарушенную IRS-2-опосредованную активность PI3K и повышенную экспрессию SOCS-3, что приводит к нарушению образования IL-4-зависимого комплекса IRS-2/PI3K и вызывает состояние резистентности к IL-4.

Повышение уровня IL-4 у пациентов с ХОБЛ может быть расценено как возможный механизм адаптации к повышению уровней провоспалительных цитокинов, или, возможно, связано с ролью Th2-иммунного ответа. Последнее обстоятельство подтверждается более высокими уровнями IL-4 у пациентов с

большим количеством эозинофилов с группе ХОБЛ, несмотря на то, что эозинофилия не была характерна для этой группы.

Кроме того, нами было выявлено, что уровни IL-4 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 могут быть связаны с такими клиническими чертами ХОБЛ, как колонизация дыхательных путей бактериями разных видов и наличием легочной гипертензии, что также может сказываться на течении ХОБЛ.

Характер цитокинового дисбаланса может также отражаться на объеме и эффективности терапии. По нашим данным определялись значимые положительные корреляционные связи между уровнями IL-4 и дозами (начальными, суточными) ингаляционных и системных глюкокортикостероидов.

Уровень IL-6 по нашим данным был выше у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой, что не противоречит имеющимся литературным данным [173]. Кроме того, интерес представляет выявленные нами значимые отрицательные корреляционные связи между продолжительностью течения ХОБЛ у пациентов с сопутствующим СД2 и уровнем IL-6.

В свою очередь, А. С. Рязанов и соавт. связывают наличие более низких уровней IL-6 в группе пациентов со стабильным течением ХОБЛ III стадии по сравнению с I и II стадиями со снижением синтеза цитокинов вследствие истощения белково-энергетических ресурсов [39], однако, возможно, что снижение концентрации цитокина может быть обусловлено уменьшением количества клеток, продуцирующих IL-6, в результате выраженного ремоделирования дыхательных путей, а у пациентов с сопутствующим СД2 — с процессами гликирования белков и склонностью к развитию фибротических процессов в разных органах. Наличие этих процессов может подтверждаться и выявленными нами отрицательными корреляционными связями между IL-6 и объемными показателями ФВД (ДО, ОЕЛ, ЖЕЛ) в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2, которых не определялось в группе ХОБЛ.

В нашем исследовании уровни IL-6 в группе ХОБЛ были значимо выше у пациентов, не получавших небулайзерную терапию будесонидом, а также антибактериальную терапию, однако у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2

подобных различий выявлено не было, что может отражать различия в характере цитокинового дисбаланса в этих группах. Таким образом, характер воспаления у пациентов с ХОБЛ, определялся, в частности, IL-6 и мог быть скорректирован антибактериальной терапией и ингаляционными глюкокортикостероидами.

Несмотря на отсутствие значимых различий по уровню IL-17 в обследованных группах в зависимости от тяжести течения и фазы ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2, у пациентов с ХОБЛ и сопутствующим СД2 определялась значимая отрицательная корреляционная связь со степенью тяжести ХОБЛ, что может быть обусловлено преобладанием другого типа иммунного ответа у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, особенно учитывая данные о необходимости кооперации IL-17 с другими цитокинами для реализации своих эффектов [88, 119, 195].

В отношении TNF- $\alpha$  при ХОБЛ и сочетании ХОБЛ и СД2 нами было установлено, что медианы уровней TNF- $\alpha$  были незначимо выше по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с СД2. Причем у пациентов с ХОБЛ имели место значимые положительные корреляционные связи между уровнем TNF- $\alpha$  и количеством нейтрофилов и отрицательные с количеством эозинофилов в мокроте, а у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 положительные корреляционные связи с количеством эозинофилов в мокроте, что возможно отображает разный характер клеточного воспаления в рассматриваемых группах.

В нашем исследовании уровни IL-33 были наименьшими в группе ХОБЛ причем можно проследить определенную цепочку по направлению убывания концентрации цитокина в крови: контрольная группа  $\rightarrow$  СД2  $\rightarrow$  ХОБЛ+СД2  $\rightarrow$  ХОБЛ, что несомненно представляет интерес для более глубокого изучения роли IL-33 при ХОБЛ. Кроме того, как у пациентов с ХОБЛ, так и пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечалось незначимая тенденция к снижению уровней IL-33 при нарастании тяжести ХОБЛ. При этом, были выявлены значимые положительные корреляционные связи между уровнями IL-17 и IL-33 у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2, что может объясняться возможным параллельным повышением данных цитокинов при ХОБЛ.

Некоторые цитокины в нашем исследовании проявили себя в меньшей степени. В отношении IL-1 $\beta$  была показана его связь с ожирением. IFN- $\gamma$  был значимо повышен у пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ, а также были выявлены отрицательные корреляционные связи между данным цитокином и скоростными и объемными показателями ФВД у пациентов с ХОБЛ, что может указывать на ухудшение бронхолегочной функции на фоне повышенных уровней циркулирующего IFN- $\gamma$ . Согласно литературным сведениям у пациентов с ХОБЛ определялись отрицательные корреляционные связи между уровнем IFN- $\gamma$  и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ [155].

По данным компьютерно-томографического исследования нами было продемонстрировано преобладание смешанных легкого и тяжелого субтипов у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Бóльший процент распространенности эмфизематозной перестройки легочной ткани наблюдался у пациентов с ХОБЛ, в то время как у пациентов с сопутствующим СД2 протяженность эмфизематозных изменений была значимо меньше, что согласуется с литературными данными об отсутствии выраженной гиперинфляции [95] и эмфиземы легких [111] у аналогичной группы пациентов.

В нашем исследовании у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 не встречались выраженные сливающиеся и деструктивные панлобулярные эмфизематозные изменения, а имели место преобладающие участки центриацинарной эмфиземы. Проведение корреляционного анализа в обследованных группах больных показало наличие значимых разнонаправленных связей между рядом цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-33, IFN- $\gamma$ , IL-6), клеточными популяциями (нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами) и компьютерно-томографическими признаками (распространенность, локализация эмфизематозных изменений) у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2, что может отображать возможное участие цитокинового дисбаланса в формировании структурных изменений в легких.

Подобное исследование связи ряда цитокинов и эмфизематозных изменений, а также толщины стенок бронхов проводилось у пациентов с ХОБЛ

[74], но не была выделена отдельно группа пациентов с сопутствующим СД2. В нашей работе, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 компьютерно-томографические признаки бронхиолита встречались у пациентов с достоверно более высоким количеством лейкоцитов в периферической крови и количеством лейкоцитов и макрофагов в мокроте. В свою очередь, у пациентов с ХОБЛ подобная связь не прослеживалась. Таким образом, изменения в мелких дыхательных путях и меньшая распространенность эмфиземы у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2 представляет интерес для изучения. Не исключается роль микроангиопатии, и, соответственно, нарушений вентиляционно-перфузионного соотношения, у пациентов с СД2.

Кроме того, нами было выявлено достоверное ухудшение скоростных показателей ФВД у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с ХОБЛ как при бронхитическом, так и эмфизематозном фенотипе ХОБЛ (определенного по данным компьютерной томографии), что, возможно, отображает вклад СД2 в течение ХОБЛ в частности за счет нарушений углеводного обмена и процессов гликирования, накопления измененного коллагена в соединительной ткани, нарушения эластических свойств легких, изменения мышечной силы аппарата дыхания и нарушения периферической нервной регуляции акта дыхания вследствие полинейропатии при диабете [40, 131, 153, 161, 181].

Нарушения микроциркуляции по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких соответствуют разным структурным изменениям, выявляемым с помощью компьютерной томографии органов грудной полости, а также могут предшествовать их развитию и появляться на начальных этапах ХОБЛ и СД2, что диктует необходимость совмещенного исследования ОФЭКТ/КТ с целью выявления морфологического субстрата выявленных изменений перфузии.

По литературным данным, Е. С. Овсянниковым и соавт. было установлено, что у пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела статистически значимо выше были уровни СРБ, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF-R1, TNF-R2, однако не различались уровни IL-4, IL-6, IL-8, IL-10

[34]. В другом исследовании [163] было показано повышение уровня IL-6 у пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ без ожирения. Наличие связи особенностей течения ХОБЛ с метаболическими нарушениями и воспалением, поддерживаемым жировой тканью, можно продемонстрировать на примере описанного нами фенотипа ХОБЛ с ожирением (Таблицы 4.3-4.4).

Таблица 4.3 — Сравнительный анализ обследования пациентов с и без ожирения в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2

Показатель	ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	p-value
ДАД, мм.рт.ст.	80,0 (74,0–82,0), n = 25	84,5 (80,0–90,0), n = 42	0,025*
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /мл	1,8 (1,2–2,2), n = 27	2,1 (1,6–2,8), n = 48	0,021*
Р <sub>О<sub>выд</sub></sub> после пробы, л	0,7 (0,3–1,0), n = 21	0,4 (0,1–0,7), n = 41	0,017*
МОС <sub>50выд</sub> после пробы, л	0,9 (0,3–1,5), n = 22	1,3 (0,8–2,2), n = 50	0,044*
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ после пробы, %	57,0 (30,3–65,3), n = 23	64,4 (55,1–74,5), n = 50	0,008*
РаСО <sub>2</sub> после пробы, мм.рт.ст.	36,3 (34,1–38,9), n = 10	39,0 (37,2–41,7), n = 17	0,015*
ОЕЛ после пробы, %	116,1 ± 15,8, n = 15	101,2 ± 17,2, n = 32	0,008*
ФОЕ после пробы, %	132,2 (114,2–169,8), n = 15	104,5 (87,8–133,2), n = 32	0,015*
Эмфизема легких, %	8,01 (3,1–19,1), n = 22	4,1 (0,3–7,0), n = 30	0,019*
Примечание — Указаны Ме (Q1–Q3), М ± σ, применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

В группе больных с сочетанием ХОБЛ и СД2 у пациентов с ожирением отмечался более высокий уровень лимфоцитов. Кроме того, у пациентов с ожирением в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечалась меньшая протяженность эмфизематозной перестройки обоих легких (по данным

компьютерной томографии органов грудной полости), бóльшая выраженность обструктивных изменений ( $\text{MOC}_{50\text{выд}}$ ), более высоким индексом Тиффно (что может быть связано со снижением ЖЕЛ у пациентов с ожирением), более высоким  $\text{PaCO}_2$ , и меньшей выраженностью гиперинфляции легких (по данным исследования ФВД). В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 дефекты перфузии неправильной формы по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии отмечались у 5 (29,4 %) пациентов с ожирением и 10 (76,9 %) пациентов без ожирения ( $p = 0,025$ ).

Таблица 4.4 — Результаты обследования у пациентов с и без ожирения в группе ХОБЛ

Показатель	ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	p-value
САД, мм.рт.ст.	130 (120–140), n = 59	140 (130–165), n = 15	0,013*
Креатинин, ммоль/л	0,08 (0,07–0,09), n = 62	0,09 (0,08–0,10), n = 17	0,011*
$\text{PO}_{\text{выд}}$ после пробы, л	0,74 (0,50–1,07), n = 62	0,54 (0,26–0,85), n = 14	0,047*
pH до пробы	7,39 (7,38–7,41), n = 54	7,38 (7,36–7,40), n = 16	0,046*
SB до пробы, мэкв/л	23,2 ± 1,7, n = 54	21,8 ± 3,1, n = 16	0,021*
Индекс гиперинфляции, %	35,9 ± 10,4, n = 51	43,1 ± 10,7, n = 16	0,019*
Примечание — Указаны Me (Q1–Q3), $M \pm \sigma$ , применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как видно из таблицы 4.4 в группе ХОБЛ пациенты с наличием ожирения характеризовались более высокими уровнями креатинина, систолического артериального давления. Различий по данным компьютерной томографии органов грудной полости в группах получено не было. По данным исследования ФВД у пациентов с ХОБЛ и ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> отмечались более низкие уровни pH и стандартного бикарбоната (отражает нарушения КОС), а также высокие значения индекса гиперинфляции, что свидетельствует о меньшей степени гиперинфляции по сравнению с пациентами без ожирения. При бактериологическом

исследовании мокроты *S.aureus* чаще ( $p = 0,018$ ) выявлялся у пациентов с ожирением (4 (36,4 %) пациентов) по сравнению с пациентами без ожирения (3 (6,3 %) пациентов). Расширение легочной артерии по данным компьютерной томографии органов грудной полости чаще ( $p = 0,036$ ) встречалось у пациентов с ожирением (7 (46,7 %) пациентов) по сравнению с пациентами без ожирения (11 (17,7 %) пациентов). Данные таблиц 4.3 и 4.4 демонстрируют гетерогенность ХОБЛ и наличие значимых различий между подгруппами пациентов, в основе которых могут лежать различные патофизиологические механизмы, в частности, наличие ожирения и ассоциированного с ним системного воспаления.

Наличие значимых различий между группами ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с СД2 было выявлено при сравнении групп в зависимости от тяжести течения ХОБЛ. Таким образом, при одной и той же степени тяжести ХОБЛ, которая характеризуется одинаковыми пограничными значениями  $ОФВ_1$ , наблюдается ухудшение других скоростных и объемных показателей ФВД у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с пациентами без СД2, уже при легком течении ХОБЛ. При этом, на данном этапе ХОБЛ различий в компьютерно-томографических признаках (протяженность эмфизематозной перестройки легких) не наблюдается. При среднем и тяжелом течении ХОБЛ выявлялись различия как в показателях ФВД (ухудшение у пациентов с сопутствующим СД2), так и в компьютерно-томографической картине. Однако у пациентов с крайне тяжёлым течением ХОБЛ, различия в бронхолегочной функции сглаживались, что может быть связано с выраженным ремоделированием дыхательных путей у пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ, в то время как различия в КТ-признаках (протяженность эмфизематозной перестройки) сохранялись.

Таким образом, в нашем исследовании было продемонстрировано, что ХОБЛ представляет собой гетерогенное заболевание и зачастую различия в особенностях проявлений ХОБЛ связаны с сочетанием разнообразных (молекулярных, клеточных, функциональных, лучевых) характеристик, что определяет принадлежность к одному из фенотипов ХОБЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерогенность ХОБЛ, в частности присутствие различий между пациентами с ХОБЛ и пациентами с сочетанием ХОБЛ и СД2, определяется множеством факторов, включая молекулярно-биологические. В нашем исследовании большое внимание уделено особенностям цитокинового спектра у пациентов с ХОБЛ и СД2, а также сочетанием данных заболеваний, анализу факторов, оказывающих влияние на уровни цитокинов, оценке связей между уровнями цитокинов и данными функциональных и лучевых методов обследования. Кроме того, нами были выявлены функциональные и лучевые характеристики пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с пациентами без сопутствующего СД2.

Комплексное обследование пациентов с коморбидными заболеваниями, в частности ХОБЛ и СД2, включающее лабораторные и инструментальные методы исследования, позволяет выявить разные аспекты взаимовлияния рассматриваемых заболеваний, что может представлять не только научный интерес, но и иметь прикладное значение.

Наличие разных фенотипов ХОБЛ, значимо отличающихся между собой, обуславливает необходимость более глубокого изучения данного вопроса для выявления различий, лежащих в основе деления на фенотипы с целью разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов с ХОБЛ, в частности при наличии сопутствующего СД2. Кроме того, у пациентов с коморбидной патологией, следует придерживаться мультидисциплинарного подхода, поскольку присутствие коморбидной патологии при ХОБЛ ассоциировано также с наличием системного воспаления и оказывает влияние не только на течение, но и на прогноз пациентов с ХОБЛ.

## 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 бóльшую 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АФК — активные формы кислорода

ГКС — глюкокортикостероиды

ДО — дыхательный объем

долж. — должные величины

Евд — емкость вдоха

ЖЕЛ — жизненная емкость легких

иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды

ИК — индекс курильщика

ИМТ — индекс массы тела

КТ — компьютерная томография

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ММП — матриксная металлопротеиназа

МОС — максимальная объемная скорость

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

ОГП — органы грудной полости

ОЕЛ — общая емкость легких

ООЛ — остаточный объем легких

ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду

ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПОС — пиковая объемная скорость

п/зр — поле зрения

РО — резервный объем

сГКС — системные глюкокортикостероиды

СД2 — сахарный диабет второго типа

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СОС — средняя объемная скорость

СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
СРБ — С-реактивный белок  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
ФВД — функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
ФОЕ — функциональная остаточная емкость  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
Akt — протеинкиназа  
АМРК — АМФ-активируемая протеинкиназа  
ССL — лиганд хемокинов с СС-мотивом  
ССР — рецептор С-С-хемокинов  
CD — кластер дифференцировки  
СХСL — лиганд хемокинов с СХС-мотивом  
DL<sub>CO</sub> — диффузионная способность легких для оксида углерода  
FABP-4 — белок, связывающий жирные кислоты 4  
GATA — транскрипционный фактор  
GLUT4 — транспортер глюкозы 4 типа  
GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
GOLD — глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких  
gp — гликопротеин  
HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин  
HMGB1 — белок группы высокой подвижности В1  
IFN — интерферон  
Ig — иммуноглобулин  
IKK — киназа IκB  
IL — интерлейкин  
IRS — субстрат инсулинового рецептора  
JAK — янус-киназа  
JNK — N-концевые киназы с-Jun  
КСО — коэффициент Крога

MAP — митоген-активируемая протеинкиназа  
MCP — моноцитарный хемотаксический белок  
MHC — главный комплекс гистосовместимости  
mTOR — мишень рапамицина млекопитающих  
NK — натуральные киллеры  
NF- $\kappa$ B — ядерный фактор каппа В  
p-value — уровень значимости  
PaCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислоты в крови  
PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в крови  
PI3K — фосфоинозитид-3-киназа  
PPAR- $\gamma$  — гамма рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом  
RAGE — рецептор для конечных продуктов гликирования  
Raw — сопротивление дыхательных путей  
SB — стандартный бикабонат  
SGaw — удельная проводимость дыхательных путей  
SOCS — белки-супрессоры цитокиновой сигнализации  
ST2 — стимулирующий фактор роста 2  
STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции  
Tc1 — цитотоксические Т-клетки  
Th — Т-хелперы  
TLR — Toll-подобный рецептор  
TNF — фактор некроза опухоли  
Treg — Т-регуляторная клетка  
VA — альвеолярный объем  
V-CAM — молекула клеточной адгезии сосудистого эндотелия  
VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдурахманова, И. С., Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. С. Абдурахманова, В. И. Никуличева, Д. Р. Вагапова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 314–317.
2. Аверьянов, А. В. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ / А. В. Аверьянов, М. В. Самсонова, А. Л. Черняев // Пульмонология. – 2008. – №3.– С. 35–41.
3. Аверьянов, А. В. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Аверьянов, А. Г. Чучалин, А. Э. Поливанова // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81. – № 3. – С. 9–15.
4. Авдеев, С. Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких - новый подход к терапии заболевания / С. Н. Авдеев // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83. – № 3. – С. 66–74.
5. Азарова, Д. А. Интерлейкины 4 и 6 как факторы модуляции субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ишемической кардиомиопатией / Д. А. Азарова, С. П. Чумакова, О. И. Уразова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 6. – № 99. – С. 900–905.
6. Амосов, В. И. Мультиспиральная компьютерная томография в клиниках медицинского университета / В. И. Амосов, А. А. Сперанская, О. В. Лукина [и соавт.] – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 228 с.
7. Амосов, В. И. Рентгенорадиологическое и компьютерно-томографическое исследование в оценке дисфункций легких при хронических обструктивных заболеваниях: автореф. дис.... д-ра мед.наук: 14.00.19; 14.00.43/Амосов Виктор Иванович. –СПб.,1996. – 31 с.
8. Болдина, М. В. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- $\alpha$  в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при

- хронической обструктивной болезни легких / М. В. Болдина, Л. Б. Постникова, Н. И. Кубышева [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 32–37.
9. Будневский А. В. Влияние сахарного диабета 2 типа на течение хронической обструктивной болезни легких / А. В. Будневский, Н. В. Полякова, Е. С. Овсянников [и др.]. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 1. – № 14. – С. 61–64.
  10. Будневский, А. В. Клиническая эффективность рофлумиласта и легочной реабилитации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Перцев. [и др.] // Практическая пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 29–34.
  11. Виткина, Т. И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т. И. Виткина, К. А. Сидлецкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 97–106.
  12. Воронкова. О. В. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы) / О. В. Воронкова, Т. В. Саприна, Е. Б. Букреева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – № 3. – С. 292–298.
  13. Вютрих, К. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и метаболический синдром: состояние проблемы (литературный обзор) / К. А. Вютрих, Л. В. Куколь, В. В. Лазик // Вестник СПбГУ. Медицина. – 2017. – Т. 1. – № 12. – С. 18–30.
  14. Горбунов, Н. А. Комплексная лучевая диагностика хронической обструктивной болезни легких / Н. А. Горбунов, В. Я. Лаптев // Пульмонология. – 2008. – № 6. – С. 95–100.
  15. Горбунов, Н. А. Лучевая диагностика обострений хронической обструктивной болезни легких / Н. А. Горбунов, А. П. Дергилев, Л. Д. Сидорова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т. 94?. – № 6. – С. 177–186.

16. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). под ред. Дедова, И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Москва. 2019, 212 с. – Текст - электронный. – URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
17. Дедов, И. И. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств / И. И. Дедов, А. А. Ткачук, Н. Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 5. – С. 364–375.
18. Драпкина, О. М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? / О. М. Драпкина, А. М. Шутов, Е. В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 2. – № 18. – С. 65–69.
19. Ефремов, А. В. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких на разных стадиях заболевания / А. В. Ефремов, Р. Е. Тулеутаева, И. Д. Сафронов. – Текст : электронный // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6. – URL: [https://mos.ngmu.ru/article/text\\_full.php?id=1589](https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=1589) (дата обращения 25.04.2023).
20. Золотницкая, В. П. Определение нарушений кровообращения в легких у крыс при моделировании хронической обструктивной болезни / В. П. Золотницкая, Е. С. Лебедева, А. Н. Федин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98. – № 2. – С. 182–189.
21. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев // СПб.: ФОЛИАНТ, 2008 г. – 552 с.
22. Киреев, С. А. ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления / С. А. Киреев, А. С. Рязанов, Н. Н. Еременко [и др.] // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 40–45.
23. Кобылянский, В. И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ / В. И. Кобылянский // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 93–101.

24. Кубышева, Н. И. Сравнительное изучение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  при стабильном течении и обострении ХОБЛ различной степени тяжести / Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова, С. К. Соодаева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – № 6. – С. 69–72.
25. Кузнецова, Н. Ю. Высокорастворимая компьютерная томография в диагностике легочной эмфиземы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Кузнецова, Г. Е. Труфанов, С. Б. Шустов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2008. – № 2 (22). – С. 29–32.
26. Кузубова, Н. А. Возможности медикаментозной коррекции сосудистых нарушений в малом круге кровообращения при формировании хронической обструктивной болезни легких (экспериментальное исследование) / Н. А. Кузубова, Е. С. Лебедева, В. П. Золотницкая [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2012. – Сер. 11. – № 1. – С. 206–213.
27. Лавренова, Е. А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 48–55.
28. Лисочкин, Б. Г. Морфологические проявления долевого и односторонней эмфиземы у взрослых / Б. Г. Лисочкин, И. В. Двораковская, В. В. Варламов // Пульмонология. – 1993. – № 2. – С. 36–42.
29. Лобанова, Е. Г. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Е. Г. Лобанова, Е. П. Калинина, В. В. Кнышова [и др.] // Пульмонология. – 2014. – Т. 5. – № 6. – С. 5–10.
30. Макарова, М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – Т. 4. – С. 109–117.

31. Малаховский, В.Н. Радиационная безопасность рентгенологических исследований / В. Н. Малаховский, Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 104 с.
32. Мациевич, М. В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной терапии: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.05/ Мациевич Мария Владиславовна. – М., 2008. – 40 с.
33. Мурыгина, Г. Л. Нейтрофилы и дисбаланс протеазы/антипротеазы при хроническом бронхолите у детей / Г. Л. Мурыгина, Е. А. Суркова, Е. В. Бойцова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. –Т. 4. – № 1. – С. 81–85.
34. Овсянников, Е. С. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 3. – № 92. – С. 13–18.
35. Рационализаторское предложение №1493,05.02.2007 Амосов В.И. и совт.
36. Ромашов, Б. Б. Хроническая обструктивная болезнь легких на фоне состояния инсулинорезистентности / Б. Б. Ромашов, А. В. Чернов, Н. В. Полякова // Молодой ученый. – 2015. – Т. 94. – № 14. – 80–84.
37. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. – Текст : электронный. Москва. – 2018. – 76 с. URL: [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf/](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf/) (date accesed: 25.04.2023).
38. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Эмфизема легких. 2021, – 43 с. – Текст - электронный. – URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/Emfizema\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/Emfizema_2021.pdf).
39. Рязанов, А.С. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления / А. С. Рязанов, С. А. Киреев, Н. Н. Еременко // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 49-51.

40. Сергеева, В. А. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: акцент на проблеме / В. А. Сергеева, Ю. О. Харькова // Практическая пульмонология. – 2019. – № 4. С. 18–24.
41. Сметнев, С. А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза / С. А. Сметнев, А. Н. Мешков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 5. – № 11. – С. 522-528.
42. Сорокина, Л. Н. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Л. Н. Сорокина, В. А. Иванов, В. Н. Минеев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – № 3. – С. 313–318.
43. Сорокина, Ю. А. Лептин и полиморфизм гена его рецептора как мишень для фармакотерапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких / Ю. А. Сорокина, О. В. Занозина, Е. В. Макарова [и др.] // Медицинский совет. – 2021 – № 7. – С. 88–94.
44. Титова, О. Н. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами  $\alpha$ 1-антитрипсина / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, В. П. Золотницкая [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 1. – № 27. – С. 29–36.
45. Труфанов Г.Е. Корреляция степени легочной эмфиземы на высокоразрешающих компьютерных томограммах с функциональными легочными тестами у пациентов ХОБЛ / Г. Е. Труфанов, Н. Ю. Кузнецова // Невский радиологический форум «Новые горизонты». – СПб. – 2007. – С. 279–280.
46. Трушина, Е. Ю. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина, Б. А. Молотиллов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 89–98.

47. Тюрин, И. Е. Методы визуализации при ХОБЛ / И. Е. Тюрин // Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. 2-е изд.; под. ред. Чучалина А.Г. – М.: Атмосфера, 2007. – 38–55 с.
48. Тюрин, И. Е. Рентгенологическое исследование при обструктивных заболеваниях легких / И. Е. Тюрин // Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 4. – С. 29–35.
49. Учасова, Е. Г. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез / Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева [и др.] // Медицинская иммунология, 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 477–484.
50. Черняев, А. Л. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 93–96.
51. Черняев, А.Л. Патологическая анатомия легких: Атлас: монография / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова; под общ. ред. А. Г. Чучалина. – Москва: Атмосфера, 2011. – 112 с.
52. Шаповалова, Т. Г. Цитокиновый профиль и молекулы адгезии у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с бронхиальной астмой / Т. Г. Шаповалова, М. В. Волкова, Н. В. Шелобанова // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 6. – С. 553–558.
53. Шейх, Ж. В. Хроническая обструктивная болезнь легких с эмфиземой с гигантскими буллами у курильщика / Ж. В. Шейх, Э. В. Николаев, И. Е. Тюрин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Vol. 4. – № 99. – Р. 204–210.
54. Шойхет, Я. Н. Компьютернотомографические и гистологические изменения в легких при сахарном диабете / Я. Н. Шойхет, В. К. Коновалов, С. Г. Савельев [и соавт.] // Бюллетень СО РАМН. – 2008. Т. 130. – № 2. – С. 63–67.
55. Шойхет, Я. Н. Течение хронической обструктивной болезни легких при сахарном диабете / Я. Н. Шойхет, Е. А. Титова, В. К. Коновалов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. – № 5. – С. 651–656.

56. Шойхет, Я. Н. Функциональные и рентгеноморфологические изменения легочной гемодинамики у больных сахарным диабетом / Я. Н. Шойхет, Е. А. Титова, В. К. Коновалов [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 88-92.
57. Adela, R. Role of inflammatory mediators in diabetes and cardiovascular diseases / R. Adela, S. Banerjee // International Journal of Technology Management. – 2015. – Vol. 1. – № 4. – P. 62–70.
58. Akash, M. S. H. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / M. S. H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat // Journal of Cellular Biochemistry. – 2018. – № 119. – P. 105–110.
59. Aldibbiat, A. M. Do benefits outweigh risks for corticosteroid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in people with diabetes mellitus? / A. M. Aldibbiat, A. Al-Sharef // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2020. – № 15. – P. 567–574.
60. Alsaïd, A. Association of IL-4-590 C>T and IL-13-1112 C>T gene polymorphisms with the susceptibility to type 2 diabetes mellitus / A. Alsaïd, M. El-Missiry, el-S. Hatata [et al.] // Disease Markers. – 2013. – Vol. 4. – № 35. – P. 243–247.
61. Araújo, L. S. Analysis of serum inflammatory mediators in type 2 diabetic patients and their influence on renal function / L. S. Araújo, M. V. da Silva, C. A. da Silva [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2020. – Vol. 3. – № 15. – P. e0229765. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229765> (date accessed: 25.04.2023).
62. Asadikaram, G. The study of the serum level of IL-4, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , and IL-6 in overweight patients with and without diabetes mellitus and hypertension / G. Asadikaram, M. Ram, A. Izadi [et al.] // Journal of Cellular Biochemistry. – 2019. – № 120. – P. 4147– 4157.
63. Arteaga-Solis, E. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma / E. Arteaga-Solis, T. Zee, C. W. Emala [et al.] // Cell Metabolism. – 2013. – Vol. 1. – № 17. – P. 35–48.

64. Azenabor, A. Interplay of T helper 1 and 2 cytokines in type 2 diabetes mellitus with and without microvascular complications / A. Azenabor, A. O. Ogbera, Ch. J. Okafor [et al.] // *International Journal of Biological and Medical Research*. – 2011. – Vol. 2. – № 4. – P. 917 – 921.
65. Azizian, M. Cytokine profiles in overweight and obese subjects and normal weight individuals matched for age and gender / M. Azizian, E. Mahdipour, S. R. Mirhafez [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2016. – Vol. 6. – № 53. – P. 663–668.
66. Badr, E. A preliminary study of the relation between IL-4 and hypertension in type II diabetes mellitus / E. Badr, M. Assar, E. I. Elshayeb [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2018. – № 45. – P. 1967–1972.
67. Bahgat, M. M. Proinflammatory cytokine polarization in type 2 diabetes / M. M. Bahgat, D. R. Ibrahim // *Central European Journal of Immunology*. – 2020. – Vol. 2. – № 45. – P. 170–175.
68. Balducci, S. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss / S. Balducci, S. Zanuso, A. Nicolucci [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2010. – Vol. 20. – № 8. – P. 608-617.
69. Barbera, J. A. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers/ J. A. Barbera, V. I. Peinado, S. Santos [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 164. – P. 709–713.
70. Barnes, P. J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – Vol. 3. – № 8. – P. 183–192.
71. Barnes, P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 138. № 1. – P. 16–27.
72. Barnes, P. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. Barnes // *Pharmacological Reviews*. – 2004. – Vol. 4. – № 56. – P. 517–548.

73. Binisor, I. D. Abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus are associated with higher seric levels of IL 4 in adults / I. D. Binisor, R. Moldovan, I. Moldovan [et al.] // *Current Health Sciences Journal*. – 2016. – Vol. 3. – № 42. – P. 231–237.
74. Bon, J. M. The Influence of Radiographic Phenotype and Smoking Status on Peripheral Blood Biomarker Patterns in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. M. Bon, J. K. Leader, J. L. Weissfeld [et al.]. – Text : electronic // *PLOS ONE*. – 2009. – Vol. 4. – № 8. – P. 6865. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730536/> (date accessed: 25.04.2023).
75. Boschetto, P. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients / P. Boschetto, M. Miniati, D. Miotto // *European Respiratory Journal*. – 2003. – Vol. 21. – P. 450–454.
76. Burt, M. G. Continuous monitoring of circadian glycemc patterns in patients receiving prednisolone for COPD / M. G. Burt, G. W. Roberts, N. R. Aguilar-Loza [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 6. – № 96. – P. 1789–1796.
77. Dalle, S. Is inflammatory signaling involved in disease-related muscle wasting? Evidence from osteoarthritis, chronic obstructive pulmonary disease and type II diabetes / S. Dalle, K. Koppo. – Text : electronic // *Experimental Gerontology*. 2020. – Vol 137. – P. 11096. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556520303120?via%3Dihub> (date accessed: 25.04.2023).
78. Cao, C. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / C. Cao, R. Wang, J. Wang [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – № 8. – P. 43892. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427325/> (date accessed: 27.04.2023).
79. Casanova, C. The inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD / C. Casanova, C. Cote, J. P. de Torres [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – № 171. – P. 591–597.

80. Cazzola, M. IL-17 in chronic obstructive pulmonary disease / M. Cazzola, M. Matera // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 2. – № 6. – P. 135–138.
81. Chang, J. S. Association between interleukin 1 $\beta$  and interleukin 10 concentrations: a cross-sectional study in young adolescents in Taiwan / J. S. Chang, C. C. Chang, E. Y. Chien [et al.]. – Text : electronic // *BMC Pediatrics*. – 2013. – № 13. – P. – 123 (2013). – URL: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-123> (date accessed: 25.04.2023).
82. Chen, Y. Th1/17-biased inflammatory environment associated with COPD alters the response of airway epithelial cells to viral and bacterial stimuli / Y. Chen, R. K. Kumar, P. S. Thomas [et al.]. – Text : electronic // *Mediators of Inflammation*. – 2019. – Vol. – 2019. – P. 7281462. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732592/> (date accessed: 25.04.2023).
83. Chang Y. H. Interleukin-4 Promotes Myogenesis and Boosts Myocyte Insulin Efficacy / Y. H. Chang, J. N. Tsai, T. L. Chen [et al.]. – Text : electronic // *Mediators of Inflammation*. – 2019. – P. 4182015. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6878819/> (date accessed: 25.04.2023).
84. Chaouat, A. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension / A. Chaouat, L. Savale, C. Chouaid [e al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 3. – № 136. – P. 678–687.
85. Chen, H. Th17 cell frequency and IL-17A concentrations in peripheral blood mononuclear cells and vitreous fluid from patients with diabetic retinopathy / H. Chen, X. Ren, N. Liao [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2016. – Vol. 6. – № 44. – P. 1403–1413.
86. Chen, J. Change of Serum Inflammatory Cytokines Levels in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pneumonia and Lung Cancer / J. Chen, X. Li, C. Huang [et al.]. – Text : electronic // *Technology in Cancer Research & Treatment*. – 2020. – № 19. – P. 1533033820951807. – URL:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7607805/> (date accessed: 25.04.2023).
87. Christenson S. A. An airway epithelial IL-17A response signature identifies a steroid-unresponsive COPD patient subgroup / S. A. Christenson, M. van den Berge, A. Faiz [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2019 – Vol. – 129. – № 1. – P. 169–181.
88. Chrysanthopoulou, A. Neutrophil extracellular traps promote differentiation and function of fibroblasts / A. Chrysanthopoulou, I. Mitroulis, E. Apostolidou [et al.] // *The Journal of Pathology*. – 2014. – Vol. 3. – № 233. – P. 294–307.
89. Cosio, M. G. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / M. G. Cosio // *European Respiratory Journal*. – 2004. – Vol. 1. – № 24. – P. 3–5.
90. Davis, W. A. Fremantle diabetes study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study / W. A. Davis, M. Knuiman, P. Kendall [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 3. – № 27. – P. 752–757.
91. Dennis, R. J. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: A cross-sectional study / R. J. Dennis, D. Maldonado, M. X. Rojas [et al.]. – Text : electronic // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2010. – Vol. 10. – P. 38. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2918533/> (date accessed: 25.04.2023).
92. Di Stefano, A. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers / A. Di Stefano, A. Capelli, M. Lusuardi [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 158. – P. 1277–1285.
93. Doe, C. Expression of the T Helper 17-Associated Cytokines IL-17A and IL-17F in Asthma and COPD / C. Doe, M. Bafadhel, S. Siddiqui [et al.] // *CHEST*. – 2010. – Vol. 5. – № 138. – P. 1140–1147.

94. Drake, L. Y. Contributions of IL-33 in non-hematopoietic lung cells to obstructive lung disease / L. Y. Drake, Y. S. Prakash. – Text : electronic // *Frontiers in Immunology*. 2020. – Vol. 11. – P. 1798. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7438562/> (date accessed: 25.04.2023).
95. Edahiro, R. Non-hyperinflated Lungs in Patients with COPD and Type 2 Diabetes / R. Edahiro, S. Nishina, N. Ishikawa [et al.] – Text : electronic // *Journal of Diabetes* – 2017. Vol. 1. – № 2. – P. 108.
96. Ehrlich, S. F. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer / S. F. Ehrlich, C. P. Quesenberry Jr, S. K. Van Den Eeden [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 1. – № 33. – P. 55–60.
97. Gadani, S. P. IL-4 in the brain: a cytokine to remember / S. P. Gadani, J. C. Cronk, G. T. Norris [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2012. – Vol. 9. – № 189. – P. 4213–4219.
98. Gan, W. Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis / W. Q. Gan, S. F. P. Man, A. Senthilselvan [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
99. Galicia-Garcia, U. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari, [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 17. – P. 6275. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503727/> (date accessed: 25.04.2023).
100. Gelb, A. E. Contribution of emphysema and small airways in COPD / A. E. Gelb, J. C. Hogg, N. L. Miller [et al.] // *Chest*. – 1996. – Vol. 109. – P. 353–359.
101. Georgopoulos D. Symptoms and signs of COPD/ D. Georgopoulos, N. R. Antonisen // *Chronic obstructive pulmonary disease*. – 1991. – P. 357–363.
102. Gläser, S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus: A Systematic Review of the Literature. / S. Gläser, S. Krüger, F. J. F. Herth // *Respiration*. – 2015. – № 89. – P. 253–264.

103. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 REPORT). – Text : electronic / 2022, 2023. – URL: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
104. Goto, T. Obesity and severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / T. Goto, A. Hirayama, M. K. Faridi [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2018. – Vol. 15. – № 2. – P. 184–191.
105. Guo, Y. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / Y. Guo, T. Zhang, Z. Wang [et al.]. – Text : electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – № 28. – P. 4225. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428228/> (date accessed: 25.04.2023).
106. Han, M. K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPDGene Study: Associated Radiologic Phenotypes / M. K. Han, E. A. Kazerooni, D. A. Lynch [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 261. – № 1. – P. 274–282.
107. Hasan, A. Association between adipose tissue interleukin-33 and immunometabolic markers in individuals with varying degrees of glycemia / A. Hasan, S. Kochumon, E. Al-Ozairi [et al.]. – Text : electronic // *Disease Markers*. – 2019. – Vol. 3. – P. 7901062. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470453/> (date accessed: 25.04.2023).
108. Hasan, A. IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects / A. Hasan, F. Al-Ghimlas, S. Warsame [et al.]. – Text : electronic // *BMC Immunology*. – 2014. – Vol. 15. – P. 19. – URL: <https://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2172-15-19> (date accessed: 25.04.2023).
109. Herder, C. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes / C. Herder, M. Carstensen, D. M. Ouwens // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2013. – № 15. – P. 39–50.

110. Hersh, C. P. Interobserver Variability in the Determination of Upper Lobe-Predominant Emphysema Journal / C. P. Hersh, G. R. Washko, F. L. Jacobson [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 2. – № 131. – P. 424–431.
111. Hersh, C. P. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus / C. P. Hersh, B. J. Make, D. A. Lynch. – Text : electronic // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2014. – Vol. 14. – № 164. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216374/> (date accessed: 25.04.2023).
112. Hogg, J. C. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease/ J. C. Hogg, F. Chu, S. Utokaparch [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – P. 2645–2653.
113. Hsia, C. C. Lung involvement in diabetes: does it matter? / C. C. Hsia, P. Raskin // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 4. – № 31. – P. 828–829.
114. Huang, A. X. Plasma Inflammatory Cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- $\alpha$  Levels Correlate with Pulmonary Function in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Overlap Syndrome / A. X. Huang, L. W. Lu, W. J. Liu [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2016. – № 22. – P. 2800–2808.
115. Hughes, M. J. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target / M. J. Hughes, H. M. McGettrick, E. Sapey. – Text : electronic / *The European Respiratory Review*. – 2020. – Vol. 29. – P. 190102. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9488696/> (date accessed: 25.04.2023).
116. Imaoka, H. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD / H. Imaoka, T. Hoshino, S. Takei [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2008. – № 31. – P. 287–297.
117. Jagannathan-Bogdan, M. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes / M. Jagannathan-Bogdan, M. E. McDonnell, H. Shin [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2011. Vol. 2. – № 186. – P. 1162–1172.

118. James, A. L. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases / A. L. James, S. Wenzel // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 30. – P. 134–155.
119. Jiang, G. IL-17A and GDF15 are able to induce epithelial-mesenchymal transition of lung epithelial cells in response to cigarette smoke / G. Jiang, C. T. Liu, W. D. Zhang // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – Vol. 1. – № 16. – P. 12–20.
120. Jiang, M. Type 2 innate lymphoid cells participate in IL-33-stimulated Th2-associated immune response in chronic obstructive pulmonary disease / M. Jiang, S. Tao, S. Zhang [et al] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019 – Vol. 4. – № 18. – P. 3109-3116.
121. Joo, H. Association between plasma interleukin-33 level and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / H. Joo, S. J. Park, K. H. Min [et al.]. – Text : electronic // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 337. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556922/> (date accessed: 26.04.2023).
122. Joppa, P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension / P. Joppa, D. Petrasova, B. Stancak [et al.] // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – P. 326–333.
123. Kadowaki, T. Adiponectin and Adiponectin Receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocrine Reviews*. – 2005. – Vol. 26. – Issue 3. – P. 439–451.
124. Kalicka, R. Modelling of Diffusing Capacity Measurement Results in Lung Microangiopathy Patients / R. Kalicka, W. Slomiński, K. Kuziemski // *Methods of Information in Medicine*. – 2012. – № 51. – P. 21–28.
125. Kanya Kumari, D.H. Correlation of duration of diabetes and pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus patients / D. H. Kanya Kumari, S. M. Nataraj, H. S. Devaraj // *Int J Biol Med Res*. – 2011. – Vol. 2. – № 4. – P. 1168–1170.
126. Kasahara, Y. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema / Y. Kasahara, R. M. Tuder, C. D. Cool [et al] // *American*

- Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163. – P. 737–744.
127. Katsogiannos, P. Changes in circulating cytokines and adipokines after RYGB in patients with and without type 2 diabetes / P. Katsogiannos, P. G. Kamble, M. J. Pereira [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2021. – Vol. 3. – № 29. – P. 535–542.
128. Kauczor, H.-U. Computed tomographic imaging of the airways in COPD and asthma / H.-U. Kauczor, M. Owsijewitsch, M. O. Wielpütz // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2011. – Vol. 26. – № 4. – P. 290–300.
129. Khateeb, J. Diabetes and Lung Disease: An Underestimated Relationship. / J. Khateeb, E. Fuchs, M. Khamaisi. // *The Review of Diabetic Studies*. – 2019. – Vol. 15. – P. 1–15.
130. Kim, V. The chronic bronchitic phenotype of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the COPD Gene study / V. Kim, M. Han, G. Vance [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 140. – P. 626–633.
131. Klein, O. L. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus / O. L. Klein, J. A. Krishnan, S. Glick [et al.] // *Diabetic Medicine // Diabetic Medicine*. – 2010. – Vol. 27. – № 9. – P. 977–987.
132. Korta, P. Irisin as a multifunctional protein: implications for health and certain diseases / P. Korta, E. Poche'c, A. Mazur-Biały. – Text : electronic // *Medicina*. – 2019. – Vol. 55. – P. 485. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722973/> (date accessed: 25.04.2023).
133. Lee, H.Y. Association between lung function and new-onset diabetes mellitus in healthy individuals after a 6-year follow-up / H. Y. Lee, J. Shin, H. Kim [et al.] // *Endocrinol Metab (Seoul)*. – 2021. – Vol. 6. – № 36. – P. 1254-1267.
134. Lee, J.-H. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype/ J.-H. Lee, Y. K. Lee, E.-K. Kim [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2010. – Vol. 104. – P. 542–549.

135. Lee, Y. W. Interleukin-4, Oxidative Stress, Vascular Inflammation and Atherosclerosis. / Y. W. Lee, P. H. Kim, W. H. Lee [et al.] // *Biomolecules & Therapeutics* (Seoul). – 2010. – Vol. 2. – № 18. – P. 135–144.
136. Lee, Y. W. Role of interleukin-4 in atherosclerosis / Y. W. Lee, A. A. Hirani // *Archives of Pharmacal Research*. – 2006. – Vol. 1. – № 29. – P. 1–15.
137. Lesser, B. A. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease / B. A. Lesser, K. V. Jr Leeper, P. D. Stein [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 102. – P. 17–22.
138. Ley-Zaporozhan, J. Multi-detector CT of the chest: influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study / J. Ley-Zaporozhan, S. Ley, O. Weinheimer [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2006. – Vol. 30/ – № 3. – P. 460–468.
139. Li, Q. IL-33 induces production of autoantibody against autologous respiratory epithelial cells: a potential mechanism for the pathogenesis of COPD / Q. Li, Y. Hu, Y. Chen [et al.] // *Immunology*. 2019. – Vol. 2. – № 157. – P. 137–150.
140. Li, X. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis / X. Li, N. C. Weber, D. M. Cohn [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 11. – P. 2419. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8199251/> (date accessed: 25.04.2023).
141. Lingidi, J. K. Insulin resistance alter the levels of IL-4, IL-5 and IL-13 in type 2 diabetes mellitus with less than 5 years of duration / J. Lingidi, S. Rathore, M. Faizal [et al.] // *Indian Journal of Applied Research*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 40–43.
142. Litonjua, A. A. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study / A. A. Litonjua, R. Lazarus, D. Sparrow [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2005. – № 99. – P. 1583–1590.
143. Luan, D. Adipocyte-secreted IL-6 sensitizes macrophages to IL-4 signaling / D. Luan, B. Dadpey, J. Zaid [et al.] // *Diabetes*. – 2023. – Vol. 72. – № 3. – P. 367–374.

144. Lynch, D.A. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society / D. A. Lynch, J. H. Austin, J. C. Hogg [et al.] // *Radiology*. – 2015. – Vol. 277. – № 1. – P. 192–205.
145. Mahishale, V. Impact of poor glyceimic control on severity and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with co existing type 2 diabetes mellitus - one year prospective study / V. Mahishale, A. Eti, B. Patil [et al.]. – Text : electronic // *SM Journal of Pulmonary Medicine*. – 2015. – Vol. 2. – № 1. – P. 1009. – URL: <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-021-01505-7> (date accessed: 25.04.2023).
146. Mair, G. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers / G. Mair, J. J. Miller, D. McAllister [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 33. – P. 536– 542.
147. Martinez, C.H. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease / C. H. Martinez, Y. H. Chen, P. M. Westgate [et al.] // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – № 5. – P. 399–406.
148. Masoud, H. H. Leptin as a local inflammatory marker in chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation / H. H. Masoud, A. M. Abd El-Hafeez, M. S. Ismail [et al.] // *The Egyptian Journal of Bronchology*. – 2019. – № 13. – C. 139–147.
149. McGuinness, O. P. Defective glucose homeostasis during infection / O. P. McGuinness // *Annual Review of Nutrition*. – 2005. – № 25. – P. 9–35.
150. Maneechotesuwan, K. Simvastatin suppresses airway IL-17 and upregulates IL-10 in patients with stable COPD / K. Maneechotesuwan, A. Wongkajornsilp, I. Adcock [et al.] // *CHEST*. – 2015. – Vol. 148. – № 5. – P. 1164–1176.
151. Mekov, E. V. Diabetes mellitus type 2 in hospitalized COPD patients: impact on quality of life and lung function / E. V. Meko, Y. G. Slavova, M. P. Genova [et al.] // *Folia Med (Plovdiv)*. – 2016. – Vol. 1. – № 58. – P. 36–41.
152. Mendy, RA. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin / A. Mendy, R. Gopal, J. F. Alcorn [et al.] // *Respirology*. – 2019. – № 24. – P. 646–651.

153. Meo, S. A. Significance of spirometry in diabetic patients / S. A. Meo // *International Journal of Diabetes Mellitus*. – 2010. – Vol. 2. – № 1. – P. 47–50.
154. Michurina, S. Regulation of glucose transport in adipocytes by Interleukin-4 / S. Michurina, I. Stafeev, I. Beloglazova [et al.] // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2022. – Vol. 3. – № 42. – P. 127–136.
155. Mitra, A. Association of elevated serum GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-4, and TNF- $\alpha$  concentration with tobacco smoke induced chronic obstructive pulmonary disease in a South Indian population / A. Mitra, S. Vishweswaraiyah, T. A. Thimraj [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Inflammation*. – 2018. – P. 2027856. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092978/> (date accessed: 25.04.2023).
156. Moudgil, R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction/ Moudgil R., Michelakis E.D., Archer S.L. // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 98. – № 1. – P. 390–403.
157. O'Connor, J. C. Type 2 diabetes impairs insulin receptor substrate-2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase activity in primary macrophages to induce a state of cytokine resistance to IL-4 in association with overexpression of suppressor of cytokine signaling-3 / J. C. O'Connor, C. L. Sherry, C. B. Guest [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 11. – № 178. – P. 6886–6893.
158. Palange, P. Pathogenesis of Chronic "Cor pulmonale" in COPD / P. Palange, P. Paoletti // *Current Respiratory Medicine Reviews*. – 2008. – Vol. 4. – P. 281–287.
159. Peinado, V. I. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD / V. I. Peinado, J. A. Barbera, J. Ramirez [et al.] // *American Journal of Physiology*. – 1998. – Vol. 274. – № 6. – P. 908–913.
160. Pellegrino, R. ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing - Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *Eur Respir J*. – 2005. – № 26. – P. 948–968.
161. Peng, Y. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Y. Peng, G. Zhong, L. Wang [et al.]. – Text : electronic // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2020. –

- Vol. 20 – № 1. – P. 137. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216332/> (date accessed: 26.04.2023).
162. Pereira, M. J. Interleukin-33 inhibits glucose uptake in human adipocytes and its expression in adipose tissue is elevated in insulin resistance and type 2 diabetes / M. J. Pereira, A. Azim, S. Hetty [et al.] // *Cytokine*. – 2023. – Vol. 161. – P. 156080. . – URL:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466622002897?via%3Dihub> (date accessed: 25.04.2023).
163. Peres, A. T-cell profile and systemic cytokine levels in overweight-obese patients with moderate to very-severe COPD / A. Peres, G. P. Dorneles, A. S. Dias [at al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2018. – № 247. – P. 74–79.
164. Philipson, L. H. Beta-agonists and metabolism / L. H. Philipson // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 110. – № 6. – P. 313–317.
165. Rehman, A. Drug-induced glucose alterations part 2: drug-induced hyperglycemia / A. Rehman, M. Stephen, S. M. Setter [et al.] // *Diabetes Spectrum*. – 2011. – Vol. 4. – № 24. – P. 234–238.
166. Rogliani, P. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes / P. Rogliani, G. Lucà, D. Lauro // *COPD Research and Practice*. – 2015. – Vol. 1. – P. 1–9.
167. Ruppert, J. IL-4 decreases the expression of the monocyte differentiation marker CD14, paralleled by an increasing accessory potency / J. Ruppert, D. Friedrichs, H. Xu [et al.] // *Immunobiology*. – 1991. – Vol. 5. – № 182. – P. 449–64.
168. Rutten, E. P. A. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? / E. P. A. Rutten, P. M. A. Calverley, R. Casaburi [et al.] // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2013. – Vol. 63. – № 3. – P. 239–247.
169. Shiau, M. Y. Characterization of proteins regulated by interleukin-4 in 3T3-L1 adipocytes. / M. Y. Shiau, H. F. Lu, Y. H. Chang [et al.]. – Text : electronic // Springerplus. – 2015. – № 4. – P. 242. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475513/> (date accessed: 25.04.2023).

170. Shiau, M. Y. Mechanism of Interleukin-4 reducing lipid deposit by regulating hormone-sensitive lipase / M. Y. Shiau, P. H. Chuang, C. P. Yang [et al.]. – Text : electronic // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – P. 11974. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47908-9> (date accessed: 25.04.2023).
171. Shibata, S. Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages / S. Shibata, K. Miyake, T. Tateishi [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 51. – № 115. – P. 13057–13062.
172. Shruthi, S. Increased serum levels of novel T cell cytokines IL-33, IL-9 and IL-17 in subjects with type-1 diabetes / S. Shruthi, V. Mohan, A. Amutha, V. Aravindhan // *Cytokine*. – 2016. – № 86. – P. 6–9.
173. Spranger, J. 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, A. Kroke, M. Mohlig [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – № 52. – P. 812–817.
174. Stafeev, I. S. Interleukin-4 restores insulin sensitivity in lipid-Induced insulin-resistant adipocytes / I. S. Stafeev, S. S. Michurina, N. V. Podkuychenko [et al.] // *Biochemistry (Moscow)*. – 2018. – Vol. 5. – № 83. – P. 498–506.
175. Suganami, T. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages / T. Suganami, K. Tanimoto-Koyama, J. Nishida [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2007. – № 27. – P. 84–91.
176. Tan, X. Y. Interleukin-33/ Suppression of Tumorigenicity 2 in Renal Fibrosis: Emerging Roles in Prognosis and Treatment / X. Y. Tan, H. Y. Jing, Y. R. Ma. – Text : electronic // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 12. – P.792897. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.792897/full> (date accessed: 25.04.2023).
177. Tang, H. Circulating levels of IL-33 are elevated by obesity and positively correlated with metabolic disorders in Chinese adults / H. Tang, N. Liu, X. Feng [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Translational Medicine*. – Vol. 52. – № 19. –

- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7863234/> (date accessed: 25.04.2023).
178. Tang, Y. The role of the serum IL-33/sST2 axis and inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / Y. Tang, Y. Guan, Y. Liu [et al.] // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2014. – № 34. – P. 162–168.
179. Tonacci, A. IL33/ST2 Axis in Diabetic Kidney Disease: A Literature Review / A. Tonacci, P. Quattrocchi, S. Gangemi. – Text : electronic // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 2. – № 55. – P:50. d. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410122/> (date accessed: 25.04.2023).
180. Triest, F. J. J. Airflow Obstruction and Cardio-metabolic Comorbidities. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / F. J. J. Triest, M. Studnicka, F. M. E. Franssen [et al.]. – 2019. – Vol. 2. – № 16. – P. 109–117.
181. Tudies, S. The Diabetic Lung - A New Target Organ ? / S. Tudies, D. Pitocco, L. Fuso [et al.] // *The Review of Diabetic Studies*. – 2012. – № 9. – P. 23–35.
182. Vitenberga, Z. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways / Z. Vitenberga, M. Pilmane, A. Babjoniševa // *Pathology - Research and Practice*. – 2019. – Vol. 1. – № 215. – P. 97–105.
183. Walter, R.E. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study / R. E. Walter, A. Beiser, R. J. Givelber [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. – № 167. – P. 911–916.
184. Walton, G. M. Repurposing treatments to enhance innate immunity. Can statins improve neutrophil functions and clinical outcomes in COPD? / G. M. Walton, J. A. Stockley, D. Griffiths [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Clinical Medicine*/ – 2016. – Vol. 5. – № 10. – P. 89. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086591/> (date accessed: 25.04.2023).

185. Wei, B. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease / B. Wei, C. S. Li // *Journal of International Medical Research*. – 2018. – Vol. 9. – № 46. – P. 3890–3902.
186. Wen, L. Association of metformin use with asthma exacerbation in patients with concurrent asthma and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies / L. Wen, W. Zhong, Y. Chai, [et al.]. – Text : electronic // *Canadian Respiratory Journal*. – Vol. 2020. – P. 9705604. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424499/> (date accessed: 25.04.2023).
187. Williams, A. Increased circulating cytokine levels in African American women with obesity and elevated HbA1c / A. Williams, N. Greene, K. Kimbro. – Text : electronic // *Cytokine*. – 2020. – № 128. – P. 154989. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7058975/> (date accessed: 25.04.2023).
188. Wouters, E. F. M. Systemic and Local Inflammation in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is There a Connection? / E. F. M. Wouters, N. L. Reynaert, M. A. Dentener [et al.] // *Proceeding of the American Thoracic Society*. – 2009. – Vol 6. – P. 638–647.
189. Wu, H. X. Prevalence and baseline clinical characteristics of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review / H. X. Wu, K. Q. Zhuo, D. Y. Cheng. – Text : electronic // *Frontiers in Medicine*. – 2019. Vol. 6. – P. 282. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6916535/> (date accessed: 25.04.2023).
190. Xia, J. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease / J. Xia, J. Zhao, J. Shang [et al.] // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2015. – Vol. 7. – № 308. – P. 619-627.
191. Yin, H. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients A meta-analysis / H. Yin, S. Yin, Q. Lin [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96. – № 19. – P. 1-6.

192. Yorek, M. A. Effect of increased concentration of D-glucose or L-fucose on monocyte adhesion to endothelial cell monolayers and activation of nuclear factor-kappaB / M. A. Yorek, J. A. Dunlap // *Metabolism*. – 2002. – Vol. 2. – № 51. – P. 225–234.
193. Yoshimura, A. Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF-beta / A. Yoshimura, Y. Wakabayashi, T. Mori // *Journal of Biochemistry* – 2010. – Vol. 6. – 147. – P. 781–792.
194. Zapatero, A. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients / A. Zapatero, R. Barba, J. Ruiz [et al.] // *Journal of Human Nutrition and Dietetics* – 2013. – Vol. 26. – № 1. – P. 16–22.
195. Zenobia, C. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation / C. Zenobia, G. Hajishengallis // *Periodontology 2000*. – 2015 – Vol. 1. – № 69. – P. 142–159.
196. Zeyda, M. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue / M. Zeyda, B. Wernly, S. Demyanets [et al.] // *International Journal of Obesity (Lond)*. – 2013. – Vol. 5. – № 37. – P. 658–65.
197. Zhao, K. Cigarette smoke-induced lung inflammation in COPD mediated via CCR1/JAK/STAT /NF-κB pathway / K. Zhao, R. Dong, Y. Yu, [et al.] // *Aging*. – 2020. – Vol. 12. – № 10. – P. 9125–9138.
198. Zheng, H. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes / H. Zheng, J. Wu, Z. Jin [et al.] // *Aging Dis*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 7–16.