

УДК 616.379-008.64+616.24-008.4-036.12-02:613.6.027

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ ХОБЛ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Недомолкина С. А., Великая О. В., Золоедов В. И., Черных Т. М.

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: mail@vrngmu.ru

Научный обзор посвящен хронической обструктивной болезни легких и сахарному диабету 2 типа – актуальной сочетанной патологии современной медицины. Изложены противоречивые данные, полученные исследователями за последние годы. С одной стороны – сахарный диабет, как системное проявление ХОБЛ. С другой стороны – поражение легких при сахарном диабете 2 типа, заставляет ученых все чаще задумываться о новом органе-мишени. По данным различных авторов, сочетание сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких встречается от 2 до 35,8 %. Чтобы разобраться в первопричине частоты сочетания данных заболеваний необходимо понимать факторы риска и механизмы их развития. Особое внимание в данной статье уделено оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, хроническому субклиническому и клиническому воспалению. Отмечено отягощенное взаимовлияние хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: ХОБЛ, сахарный диабет 2 типа, факторы риска, механизмы патологии.

THE INTERACTION OF COPD AND DIABETES MELLITUS TYPE 2: RISK FACTORS AND MECHANISMS OF DEVELOPMENT

Nedomolkina S. A., Velikaya O. V., Zolodov V. I., Chernykh T. M.

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, e-mail: mail@vrngmu.ru

Scientific review is devoted to chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus type 2 – the current combined pathology of modern medicine. There is contained contradictory data, which were obtained by researchers in recent years. On the one side – there is diabetes, as a systemic manifestation of COPD. On the other hand, there is lungs damage in diabetes mellitus type 2. It forces scientists to think more and more about the new target organ. According to various authors, the combination of diabetes and chronic obstructive lung disease meets from 2 to 35.8%. If we want to understand the root cause of the combination frequency of these diseases, we need to understand first of all risk factors and mechanisms of development COPD and diabetes mellitus type 2. Special attention is paid to oxidative stress, endothelial dysfunction, chronic sub-clinical and clinical inflammation. We have marked the burdened interference of chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus type 2.

Keywords: COPD, diabetes type 2, risk factors, mechanisms.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин инвалидизации и смертности населения во всех странах, что приводит к экономическому и социальному ущербу, причем уровень его возрастает с каждым годом. В структуре смертности ХОБЛ занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет. К 2020 году ожидается, что смертность при ХОБЛ будет находиться на третьем месте [7, 21, 36]. Основная категория больных – это лица трудоспособного возраста (от 40 до 67 лет). Тяжелое течение ХОБЛ, частота госпитализаций, инвалидизация и смертность пациентов связаны с наличием сопутствующих заболеваний, одним из которых является сахарный диабет.

Сахарный диабет также представляет собой важную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, хроническим течением, высокой инвалидизацией больных и смертностью из-за осложнений. Количество больных сахарным диабетом в России, по данным Международной диабетической федерации (2014), в настоящее время составляет не менее 12,1 млн человек. По прогнозам к 2040 году количество больных с диабетом в мире увеличится с 415 млн в настоящее время до 642 млн человек. В развитых странах сахарный диабет 2 типа составляет 87–91 % всех случаев диабета. Среди больных сахарным диабетом смертность от болезней сердца и инсульта наблюдается в 2–3 раза, слепота – в 10 раз, нефропатия – в 10–15 раз, гангрена конечностей – в 20 раз чаще, чем среди населения в целом [1].

В последние годы отмечается увеличение распространенности сочетания ХОБЛ и сахарного диабета вследствие увеличения продолжительности жизни населения и возрастания частоты этих заболеваний с возрастом. По данным различных авторов, сочетание сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких встречается от 2 до 35,8 % [18, 32]. Коморбидность при ХОБЛ – актуальная проблема современной медицины. В тактике ведения и лечения больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом необходимо учитывать факторы риска и механизмы развития и прогрессирования обоих заболеваний.

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как заболевание, которое можно предупредить и лечить. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [7, 22, 23, 36].

Этиология ХОБЛ тесно связана с факторами риска: генетической предрасположенностью, ингаляционными воздействиями, ростом и развитием легких, окислительным стрессом, полом, возрастом, респираторными инфекциями, туберкулезом в анамнезе, социально-экономическим статусом, сопутствующими заболеваниями. В 80–90 % случаев ХОБЛ основным фактором риска является курение. Установлена зависимость темпа ежегодного уменьшения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) от курения. У здоровых некурящих лиц старше 35 лет темп снижения равен в среднем 30 мл/год, и в течение жизни почти никогда не развивается клинически значимая легочная обструкция. У курильщиков, даже пассивных, развивается обструкция дыхательных путей различной степени, которая, в конце концов, становится инвалидизирующей или фатальной. Прекращение курения у этих пациентов никогда не влечет восстановления ОФВ₁, но последующая скорость его

снижения может вернуться к нормальной. Снижение ОФВ₁ на каждые 10 % увеличивает сердечно-сосудистую смертность на 28 % и риск не фатальных коронарных событий на 20 % у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ [13, 25, 33, 47].

ХОБЛ представляет собой полигенное заболевание и является примером взаимодействия генов и факторов окружающей среды. Дефицит альфа-1-антитрипсина – редкий наследственный дефект, который является рецессивным признаком и наиболее часто встречается у лиц родом из Северной Европы [7, 29]. Дефицит альфа-1-антитрипсина приводит к раннему развитию панлобулярной эмфиземы и ХОБЛ, начало болезни ускоряется курением. В патогенезе ХОБЛ могут участвовать различные гены: гены трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1), микросомальной эпоксид-гидроксилазы 1 (mEPHX1) и фактора некроза опухоли α (TNF- α , ФНО α).

Особая роль в развитии ХОБЛ принадлежит хроническому воспалению, которое является основой прогрессирования заболевания. Патогенез хронического воспаления включает оксидативный стресс, протеолитическую деструкцию ткани, иммунную недостаточность, колонизацию микроорганизмов. В начале заболевания ХОБЛ реализация этих компонентов патогенеза осуществляется под влиянием факторов риска, а при сформировавшейся болезни принимает характер самоподдерживающего процесса. Воспаление захватывает все слои бронхиальной стенки, паренхиму легких, легочные сосуды и приводит к формированию основных проявлений ХОБЛ: эмфиземы легких, ремоделированию воздухоносных путей, включая и перибронхиальный фиброз [4, 5, 35].

Под влиянием этиологических факторов в респираторной системе активизируются практически все клеточные элементы. Главная роль принадлежит нейтрофилам, макрофагам и лимфоцитам. Эти клетки выделяют медиаторы, которые усиливают воспалительный процесс (провоспалительные цитокины: TNF- α , интерлейкины) и вызывают структурные изменения (TGF- β) [2, 29]. Это способствует взаимодействию воспалительных клеток со структурными клетками дыхательных путей и паренхимы легких. Курение ведет к десятикратному увеличению содержания нейтрофилов в дистальных отделах респираторной системы [40]. Нейтрофилы играют важную роль в гиперсекреции слизи и высвобождении протеиназ. В стенке дыхательных путей и легочной паренхиме отмечается увеличение количества Т-лимфоцитов CD-4 и CD-8, увеличивается соотношение CD-8/CD-4. Клетки CD-8 обладают цитотоксическим действием на альвеолярные клетки, что способствует их разрушению [27, 31].

Активированные клетки воспаления (нейтрофилы, макрофаги) выделяют большое количество свободных радикалов, обладающих мощным повреждающим действием.

Экзогенным источником оксидантов (кислород, озон, перекиси и гидроперекиси) является курение. Легочная антиоксидантная защита состоит из энзимных (супероксиддисмутаза и глутатион) и неэнзимных (витамин Е, С, β -каротин, мочевиная кислота, флавоноиды, билирубин) систем [3, 7, 12, 45]. Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные компоненты легких (ДНК, липиды, протеины, соединительную ткань); усиливают синтез гликоконъюгатов слизи эпителиальными клетками, повреждают мукоцилиарный транспорт, фибробласты; стимулируют формирование тромбоксанов; уменьшают активность сурфактанта; способствуют эндотелиальной дисфункции. Оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, что способствует разрушению альвеолярных стенок и экстрацеллюлярных мембран эластазой, которая стимулирует синтез провоспалительных интерлейкинов. Таким образом, нарушение баланса между оксидантами и антиоксидантами имеет важное значение в патогенезе ХОБЛ.

Персистирующее воспаление при ХОБЛ связано с рядом системных проявлений, которые влияют на выживаемость пациентов и развитие сопутствующих заболеваний. Системные проявления ХОБЛ включают кахексию, потерю скелетной мускулатуры, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, анемию, остеопороз и депрессию. Отмечается увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, коррелирующее с повышением уровня С-реактивного белка и лептина. Медиатором некоторых системных эффектов может быть повышение концентраций провоспалительных цитокинов и свободных кислородных радикалов. Оксидантно-антиоксидантная система тесно связана с цитокиновым статусом респираторного тракта [25, 16, 22, 45].

В настоящее время широко изучается состояние эндотелия при хронической обструктивной болезни лёгких. При ХОБЛ воспаление является персистирующим процессом и приводит к постоянному неблагоприятному воздействию на эндотелий. К факторам риска повреждения эндотелия относятся: гиперхолестеринемия; гипергомоцистеинемия (ГГЦ); повышенный уровень цитокинов ($IL-1\beta$, TNF- α , $IL-8$). При воздействии на эндотелий сосудов различных агрессивных факторов происходит его активация, первоначальный эффект которой носит защитный характер. При продолжительном действии негативных факторов выделяют 3 стадии активации эндотелия: 1) первоначальная активация синтетических внутриклеточных процессов в эндотелии; 2) вторичное нарушение последовательности и баланса этих процессов; 3) истощение клеток и их деструкция. В современной литературе последние 2 стадии характеризуются как дисфункция эндотелия [17, 27].

Эндотелиальная дисфункция сопровождается снижением вазодилататорных и нарастанием вазоконстрикторных процессов, активацией цитокиновой системы, усилением

агрегации и адгезии тромбоцитов, ускорением свободнорадикального окисления, нарушениями тромборезистентности сосудистой стенки и преобладанием пролиферативных процессов [30]. Центральными компонентами функции эндотелия являются: оксид азота, ангиотензин II и эндотелин-1.

Один из наиболее сильных вазоконстрикторов – ангиотензин II, образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы. В настоящее время доказана роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе ХОБЛ и формировании легочной гипертензии и хронического легочного сердца (ХЛС). Высокие уровни ангиотензина II и альдостерона приводят к стимуляции роста гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вазоконстрикции и увеличению объема циркулирующей крови, что запускает и поддерживает механизм, неуклонно приводящий к формированию ХЛС [39, 43]. У ангиотензина II выявлено также профибротическое и провоспалительное действия, приводящие к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения [24].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких уже на I и II стадиях заболевания выявляется эндотелиальная дисфункция. На начальных стадиях заболевания отмечается увеличение концентрации таких маркеров повреждения эндотелия, как С-реактивный белок и фактор Виллебранда. В результате изменений показателей липидного обмена и жесткости сосудистой стенки у таких больных отмечается раннее развитие процессов атерогенеза (уже на I стадии ХОБЛ), что, безусловно, связано с развитием системного воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции [6, 37, 49].

В последние годы установлена роль сопутствующих болезней в возникновении и течении ХОБЛ. В клинической практике коморбидные заболевания могут быть найдены у пациентов с ХОБЛ независимо от текущей степени ограничения воздушного потока. Наличие сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, кардиоваскулярных заболеваний) и их количество у больных с хронической обструктивной болезнью легких более достоверно способствует смертности и госпитализации на любых стадиях ХОБЛ, чем увеличение тяжести и ограничение скорости воздушного потока [34, 38, 44, 48]. Факторы риска развития ХОБЛ не являются строго специфичными, они могут приводить к формированию патологии, как в респираторном тракте, так и в других системах.

Всемирная организация здравоохранения в 1999 г. дала следующую дефиницию сахарного диабета (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия

при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [11].

Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2) делят условно на две группы: внешние (модифицируемые или условно модифицируемые) и генетические, наследственные, возрастные (не модифицируемые). К модифицируемым факторам относятся избыточная масса тела и ожирение (особенно абдоминальный тип); низкая физическая активность и высококалорийное питание. Не модифицированными факторами риска являются пожилой возраст; нарушенное внутриутробное развитие; наследственная предрасположенность [4,10, 11, 15].

Основные патогенетические механизмы развития сахарного диабета 2-го типа – инсулинорезистентность (ИР), дефект секреции инсулина, сниженный инкретиновый эффект, дефект секреции глюкагона, гиперпродукция глюкозы печенью, глюкозотоксичность [10].

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

Известно, что фактор некроза опухоли α (ФНО- α) снижает чувствительность к инсулину на уровне жировой и мышечной тканей, однако, до настоящего времени продолжают исследования в уточнении механизма развития ИР в этом случае [1, 8]. Развиваясь независимо друг от друга, инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток поджелудочной железы на каком-то этапе объединяются и способствуют развитию гипергликемии и связанной с ней глюкозотоксичности.

ИР может присутствовать в различных органах и тканях, как вызывая глюкозотоксичность, так и повышая опосредованно риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У больных сахарным диабетом 2-го типа смертность от сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем у лиц, не имеющих метаболических нарушений. Существует прямая зависимость между степенью ИР и выраженностью абдоминального ожирения, активацией системы коагуляции, атерогенностью липидного спектра крови и толщиной стенки сонной артерии как при СД 2, так и без него [10, 11, 14].

Исследования последних лет позволили обнаружить локальные компоненты РААС в жировой ткани и поджелудочной железе. Доказана роль этой системы в развитии висцерального

ожирения и сахарного диабета. Диабетогенная роль РААС определяется воздействием ангиотензина II на оба механизма развития сахарного диабета: секрецию инсулина и инсулинорезистентность. Именно активация тканевых компонентов РААС приводит к развитию осложнений сахарного диабета [24]. Так, активация ренин-ангиотензиновой системы сопровождается уменьшением тромборезистентности сосудов, что способствует возрастанию предрасположенности к тромботическим осложнениям.

В настоящее время окислительный стресс лежит в основе прогрессирования сахарного диабета [11]. Окислительный стресс индуцируется гипергликемией (гликирование белков; связь конечных продуктов гликирования с белками базальной мембраны сосудов) [19]. При воздействии свободных радикалов запускаются механизмы повреждения β -клеток, снижается синтез оксида азота. Супероксидные и гидроксильные радикалы инициируют окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Пероксидно-модифицированные ЛПНП имеют более высокий атерогенный потенциал, способны повреждать эндотелий сосудов и накапливаться в субэндотелиальном пространстве [28].

Большой интерес ученых вызывает митохондриальная дисфункция. При сахарном диабете дисфункциональные митохондрии имеют свойство гиперпродукции активных форм кислорода, что приводит к повышению окислительного стресса и активации протеинкиназы C. Таким образом, митохондриальная дисфункция имеет непосредственную связь с эндотелиальной дисфункцией [41, 42, 46].

Основную роль в патогенезе сосудистых осложнений при СД 2 играет эндотелиальная дисфункция. Гипергликемия, инсулинорезистентность, увеличение свободных жирных кислот, окислительный стресс и другие метаболические изменения, связанные с сахарным диабетом, приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к развитию и прогрессированию атеросклероза. Сосудистый эндотелий является совокупным эндокринным органом, регулирующим тонус и проницаемость сосудов, равновесие в системах гемостаза и фибринолиза, формирование очагов воспаления, процессы их рассасывания и репарации посредством синтеза множества медиаторов. Многие исследователи отмечают взаимосвязь между состоянием эндотелия сосудистой стенки и течением различных заболеваний [9, 26]. По мнению различных авторов, эндотелиальная дисфункция при сочетании заболеваний респираторного тракта, в том числе инфекционных, и сахарного диабета имеет свои особенности [16, 44].

В настоящее время активно изучается коморбидная патология ХОБЛ и сахарного диабета. Так, при сочетании этих заболеваний наблюдаются структурные и функциональные

изменения эндотелиальных клеток капилляров альвеол [18, 44]. Эндотелиальная дисфункция развивается быстрее из-за взаимного негативного влияния. Хроническая гипергликемия поддерживает патологические процессы в эндотелии, что приводит к ранним тяжелым осложнениям СД и ускоряет прогрессирование ХОБЛ. Также персистирующее системное воспаление вносит ряд отягощающих эндотелиальных изменений. Синдром взаимного отягощения приводит к более быстрому прогрессированию эндотелиальной дисфункции [42, 44]. Все эти факторы негативно сказываются на состоянии больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом, приводя к ранней инвалидизации таких больных и увеличению летальности.

Таким образом, системное воспаление при ХОБЛ способствует метаболическому дисбалансу в организме, развитию резистентности к инсулину, и СД 2, что свидетельствует о существенной роли ХОБЛ в патогенезе сахарного диабета 2 типа. При СД 2 также стимулируется секреция провоспалительных цитокинов, развивается оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция, которые поддерживают персистирующее воспаление в респираторном тракте и способствуют прогрессированию ХОБЛ и сахарного диабета и развитию осложнений. Возникает «замкнутый круг» отягощённого взаимного влияния ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа. Знание этиопатогенетических аспектов коморбидной патологии позволит персонализированно подходить к лечению больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа.

Список литературы

1. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
2. Будневский А. В. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Чернов, Е. С. Дробышев // Молодой ученый. – 2014. – Т.5, № 64. – С. 125-128.
3. Вавилова О. В., Великая О. В. ХОБЛ и моторные нарушения желудочного тракта // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т.11, № 1. – С. 175-182.
4. Васильева Е. М. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа – диагностическое и прогностическое значение / Е. М. Васильева, В. Т. Бурлачук, Е. В. Гостева, А. В. Великий // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т.10, № 1. – С. 30-36.

5. Великая О. В., Провоторов В. М., Мартышова О. С. Профилактика венозного тромбоза у больных хронической обструктивной болезнью лёгких // Клиническая медицина. – 2011. – Т.89, № 6. – С. 4-8.
6. Верткина А.Л. Роль хронического системного воспаления в развитии коморбитности при ХОБЛ // Врач скорой помощи. – 2013. – № 3. – С. 36-48.
7. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Доклад рабочей группы Национального Института Сердца, Легких и Крови и Всемирной организации Здравоохранения. – 2014. – 92 с.
8. Горшков И. П., Золоедов В. И. Роль адипокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома // Вестник Новых Медицинских Технологий. – 2010. – № 1. – С. 132-134.
9. Горшков И. П. Скрининг факторов риска развития сахарного диабета 2 типа среди жителей города Воронежа / И. П. Горшков, А. П. Волынкина, О. В. Логвинова, В. И. Золоедов // Сахарный диабет в XXI веке – время объединять усилия. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. – М., 2015. – С. 9.
10. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 456 с.
11. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. – М.: ООО Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – 808 с.
12. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Гиголаева Л.В., Тедтеева А.И., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Системный окислительный стресс и биохимические маркеры повреждения внутренних органов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-3. – С. 478-481.
13. Жила О. В. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О. В. Жила, Н. Л. Шапорова, М. А. Меншутина, В. В. Ачкасова // Земский врач. – 2012. – № 4. – С. 67-69.
14. Куршаков А. А. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме // Казанский мед. журнал. – 2011. – Т. 92, № 2. – С. 173-176.
15. Маслова О. В., Сунцов Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 6-11.
16. Лушникова А.В., Великая О.В. Туберкулёз лёгких и ХОБЛ // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11263>.

17. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659-665.
18. Ромашов Б. Б., Полякова Н. В. Особенности патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни лёгких и сахарного диабета // Молодой ученый. – 2015. – № 13. – С. 310-314.
19. Свеклина Т. С., Таланцева М. С., Барсуков А. В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клин.-лаб. диагн. – 2013. – № 3. – С. 7-10.
20. Чучалин А. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 5. – С. 331-346.
21. Чучалин А. Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 800 с.
22. Чучалин А. Г. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 25-32.
23. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: БИНОМ, 1999. – 512с.
24. Шестакова М. В. Роль тканевой ренин-ангиотен-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 14-19.
25. Шмелёв Е. И. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. – М., 2003. – 112 с.
26. Шойхет Я. Н., Коновалов В. К., Титова Е. А. Компьютерно-томографические особенности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сахарным диабетом // Клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 41-42.
27. August A. G. N., Noguera A., Sauleda J. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2003. – № 21. – P. 347–360.
28. Akpınar E. E. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients // Tuberk Toraks. – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 230-237.
29. Barnes P. J., Shapiro S. D., Pauwels R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 672- 688.

30. Basha B. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? / B. Basha, S.M. Samuel, Ch.R. Triggler, H. Ding // *Experimental Diabetes Research*. – 2012.
31. Cosio M. G, Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. – 2009. – № 360. – P. 2445-2454.
32. Couillard A., Veale D., Muir J. F. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice // *Rev Pneumol Clin*. – 2011. – Vol. 67, № 3. – P. 143–153.
33. Dayal H. H. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population/ H.H. Dayal, S. Khuder, R. Sharrar, N. Trieff // *Environ Res*. – 1994. – № 65. – P. 161-171.
34. Fabbri L.M. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, K. F. Rabe // *Eur Respir J*. – 2008. – № 31. – P. 204-212.
35. Gan W. Q. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis/ W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // *Thorax*. – 2004. – № 59. – P. 574–580.
36. Global Initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2016.pdf
37. Hadi H. A. R., Suwaidi J. A. I. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // *Vascular Health and Risk Management*. – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 853-876.
38. Hogg C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. – 2004. – № 364. – P. 709-721.
39. Meysman, M. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // *Eur. Respir. J*. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 670.
40. Mio T. Cigarette smoke induced interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells // *Am. J. Respir. Crit Care Med*. – 1997. – Vol. 155, № 5. – P. 1770-1776.
41. Miravittles M. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice/ M. Miravittles, J. J. Soler-Cataluna, M. Calle, J. B. Soriano // *Eur Respir J*. – 2013. – № 41. – P. 1252-1256.
42. Park S. K., Larson J. L. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease // *West J. Nurs Res*. – 2014. – Vol. 36, № 5. – P. 620- 642.
43. Paul, M., Mehr, A. P., Kreutz, R. Physiology of local Renin-Angiotensin systems // *Physiol Rev*. – 2006. – Vol. 86, № 3. – P. 747–803.

44. Rabe K. F., Wedzicha J. A., Wouters E. F.M. COPD and Comorbidity // Eur. Respir. Soc. Monograph. – 2013.
45. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms // Cell Biochem Biophys. – 2005. – № 43. – P. 167-188.
46. Rana J.S. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and risk of type 2 diabetes in women // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 10. – P. 2478-2484.
47. Salvi S. S., Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // Lancet. – 2009. – № 374. – P. 733-743.
48. Sin D. D. Mortality in COPD: Role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // Eur Respir J. – 2006. – № 28. – P. 1245-1257.
49. Svanes C., Sunyer J., Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2010; 65:14-20.