

УДК 616.248/616.24-007.271-036.12:612.2:612.015.32

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43

Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в условиях нарушенного углеводного обмена

А.С. Павлова, Л.Н. Сорокина, В.Н. Минеев, М.А. Нёма, В.И. Трофимов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучить состояние функциональных показателей легких у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и СД2 в контексте влияния гликемического контроля на функцию внешнего дыхания (ФВД). **Материал и методы.** Обследованы группы пациентов: с НАБА (n=61); с сочетанием НАБА с СД2 (n=20); с ХОБЛ (n=55); с сочетанием ХОБЛ с СД2 (n=12). Уровень глюкозы крови определяли гексокиназным методом, уровень гликированного гемоглобина – методом иммуноингибирования. Проводилась оценка ФВД посредством спирометрии, бронхолитического теста, бодиплетизмографии (MasterScreen SN5112116, CareFusion 234 GmbH). **Результаты.** Выявлено статистически значимое снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, повышение Raw в группе пациентов с сочетанием НАБА и СД2 по сравнению с группой НАБА; увеличение Raw в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 в сравнении с группой ХОБЛ; а также отрицательные корреляционные связи между показателями ФВД в разных группах и степенью нарушения углеводного обмена. **Заключение.** Показатели ФВД у пациентов с бронхообструктивной патологией на фоне нарушения углеводного обмена имеют тенденцию к снижению за счет различных факторов, в частности, гликирования белков.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, функция внешнего дыхания

Поступила в редакцию 29.04.2021. Получена после доработки 14.10.2021. Принята к печати 26.11.2021

Для цитирования: Павлова А.С., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в условиях нарушенного углеводного обмена. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022; 2:38–43. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43

Для корреспонденции: Сорокина Лада Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6-8); ORCID: 0000-0001-6193-2774; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Pulmonary function test in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease in conditions of impaired carbohydrate metabolism

A.S. Pavlova, L.N. Sorokina, V.N. Mineev, M.A. Nyoma, V.I. Trofimov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Objective: To study the state of pulmonary function tests (PFTs) in patients having non-allergic variant of bronchial asthma (NABA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) either particularly or in combination with diabetes mellitus type 2 (DM2) in the context of the effect of glycemic control on PFTs. **Methods:** Such groups of patients as patients having NABA (n=61), patients suffering NABA combined with DM2 (n=20), patients with COPD (n=55); and patients having diagnosed COPD combined with DM2 (n=12) were examined. The blood glucose level was determined by the hexokinase method, the level of glycated hemoglobin was measured using the immunoinhibition method. PFTs were evaluated using spirometry, bronchodilator test, and body plethysmography (MasterScreen SN5112116, CareFusion 234 GmbH). **Results:** Statistically significant decrease of VC, FVC, and an increase of Raw in the group of patients with a combination of NABA and DM2 compared with the group having NABA was observed. An increase of Raw in the group with a combination of COPD and DM2 in comparison with the group having COPD was observed. Moreover negative correlations between the parameters of PFTs in different groups and the degree of carbohydrate metabolism disorders were detected. **Conclusions:** PFT indexes of patients having obstructive pulmonary pathology on the background of carbohydrate metabolism disorder tend to decrease due to different factors, especially glycation of proteins.

Keywords: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, pulmonary function tests

Received 29 April 2021; Revised 14 October 2021; Accepted 26 November 2021

For citation: Pavlova A.S., Sorokina L.N., Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Pulmonary function test in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease in conditions of impaired carbohydrate metabolism. *Pacific Medical Journal*. 2022; 2:38–43. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43

Corresponding author: Lada N. Sorokina, MD, PhD, prof. Hospital Therapy Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6–8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6193-2774; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма и сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляют глобальную проблему здравоохранения, характеризуются значительной распространенностью, развитием серьезных осложнений, инвалидизации и смертности. В настоящее время исследуется вопрос о наличии связи между хронической бронхообструктивной патологией и сахарным диабетом. Установлено, что субклиническое воспаление тканей дыхательных путей, ХОБЛ и бронхиальная астма – независимые факторы риска формирования СД2, при котором частота возникновения этих заболеваний неизменно повышена [1, 2].

Цель данного исследования – изучить состояние функциональных показателей легких у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и СД2 в контексте влияния гликемического контроля на функцию внешнего дыхания (ФВД).

Материал и методы

В исследование были включены 161 пациент. Выделены следующие группы: пациенты с неаллергическим вариантом бронхиальной астмы (НАБА), (n=61); сочетанием НАБА и СД2 (НАБА+СД2), (n=20); сочетанием НАБА с нарушением толерантности к глюкозе (НАБА +НТГ), (n=13); ХОБЛ (n=55); сочетанием ХОБЛ и СД2 (ХОБЛ + СД2), (n=12) (табл. 1). Все пациенты находились на стационарном лечении в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Среди пациентов: 67 мужчин (41,61%), 94 женщины (58,39%).

Критериями включения в исследование стали: 1) подписанное информированное добровольное согласие, одобренное локальным этическим комитетом; 2) возраст: от 18 до 75 лет; 3) установленный диагноз бронхиальной астмы, ХОБЛ, СД2 в соответствии с клиническими рекомендациями [3, 4, 5]. Среди пациентов с НАБА легкое течение заболевания было у 7 (11,5%) пациентов, средней степени тяжести – у 35 (57,4%), тяжелое – у 19 (31,1%). В группе НАБА в сочетании с СД2 у 16 (80,0%) пациентов течение

заболевания определялось как средней степени тяжести и у 4 (20,0%) – как тяжелое. В группе НАБА в сочетании с НТГ у всех пациентов отмечалось средней степени тяжести течение основного заболевания. Среди пациентов с ХОБЛ легкое течение наблюдалось у 3 (5,45%) пациентов, средней степени тяжести – у 25 (45,4%), тяжелое – у 24 (43,6%), крайне тяжелое – у 3 (5,4%). Распределение по клиническим группам: у 1 (1,82%) пациента – группа А, у 23 (41,8%) – группа В, у 6 (40,9%) – группа С, у 25 (45,4%) – группа Д. В группе ХОБЛ с сопутствующим СД2 легкое течение заболевания не регистрировалось, средней степени тяжести – у 4 (33,3%) пациентов, тяжелое – у 7 (58,3%), крайне тяжелое – у 1 (8,3%). Распределение по клиническим группам: у 4 (33,3%) – группа В, у 8 (66,7%) – группа Д. Все пациенты с НАБА и ХОБЛ находились в фазе затихающего обострения. Целевой уровень HbA1c для пациентов с СД2 составил менее 8,0%. К критериям исключения относились: 1) наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения бронхиальной астмы; 2) сопутствующее заболевание органов дыхания (острая респираторная инфекция, пневмония, пневмоторакс, идиопатический легочный фиброз и др.); 3) наличие или планирование беременности, необходимость лактации; 4) наличие значимой декомпенсированной сопутствующей патологии, онкологических и иммуновоспалительных заболеваний.

Во всех группах пациентов осуществлялось клинико-лабораторное обследование. Для оценки уровня глюкозы крови использовался гексокиназный метод уровня гликированного гемоглобина – метод иммуноингибирования. ФВД исследовалась путем спирометрии (на аппарате MasterScreen SN5112116, CareFusion 234 GmbH) с выполнением бронхолитического теста, бодиплетизмографии. Статистический анализ проводился с помощью пакета программы SPSS для Windows (русифицированная версия 26.0). Для оценки характера распределения переменных применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Достоверность межгрупповых различий определяли с помощью U-теста Манна-Уитни, критериев Спирмена, Пирсона. Достоверными признавали различия при $p < 0.05$.

Таблица 1

Характеристики групп обследованных пациентов.

Параметры	НАБА	НАБА+СД2	НАБА+НТГ	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2
Количество пациентов	61	20	13	55	12
Возраст, лет	53,7±14,3	56,8±10,5	61,6±7,0	64,6±6,9	66,0±9,8
ИМТ	27,47±6,06	35,25±5,52	30,43±8,04	25,60±4,62	33,54±6,11
Максимальный уровень глюкозы, ммоль/л	7,2±4,4	12,7±5,2	7,5±2,0	6,6±2,4	13,6±5,9
Уровень HbA1c	-	7,5±2,2	6,1±0,2	5,5±0,3	6,9±1,1

ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Сравнение ФВД в обследованных группах пациентов

Параметры	НАБА	НАБА+СД2	НАБА+НТГ	ХОБЛ	ХОБЛ+СД	Связи
ЖЕЛ % от долж. до бронхол.	100,9 (86,18;113,15)	80,00 (72,35;103,50)	92,15 (83,03;97,80)	89,8 (76,03;115,60)	92,9 (79,10;104,80)	1
ЖЕЛ % от долж. после бронхол.	106,4 (94,23;120,58)	94,80 (80,95;104,60)	103,20 (94,18;106,08)	96,55 (82,55;107,55)	94,20 (85,60;108,90)	1
ФЖЕЛ % от долж. до бронхол.	96,80 (80,59;106,11)	80,00 (66,65;94,10)	80,94 (76,30;93,03)	75,75 (65,28;89,98)	77,90 (67,30;96,60)	1
ОФВ1 факт. до бронхол.	1,98(1,51;2,53)	1,70 (5,75;17,48)	1,59 (1,28;2,24)	1,46 (0,93;2,14)	1,77 (0,79;2,33)	p>0,05
ОФВ1 % от долж. до бронхол.	79,9 (57,55;92,13)	71,20 (62,30;91,35)	68,75 (53,92;92,63)	51,45 (37,85;78,25)	57,10 (25,80;77,30)	p>0,05
ОФВ1 % от долж. после бронхол.	92,65 (74,10;100,35)	80,00 (73,45;102,40)	82,40 (71,43;101,93)	56,95 (47,12;84,15)	64,00 (32,40;79,70)	p>0,05
ОФВ1 (% прироста к исх.)	15,78(6,19;25,46)	16,45 (10,97;25,36)	18,27 (6,78;30,92)	8,85 (3,65;20,51)	8,43 (5,26;20,33)	p>0,05
СОС25-75 % от долж. после бронхол.	50,8(26,9;72,70)	38,70 (31,60;80,75)	40,90 (26,63;60,93)	18,25(13,18;34,40)	23,70 (9,00;33,10)	p>0,05
ОФВ1/ЖЕЛ до бронхол.	62,29(48,31;72,05)	69,03 (62,07;75,19)	60,77 (49,54;73,26)	55,14 (36,92;61,45)	52,60 (29,04;56,37)	1
ОФВ1/ЖЕЛ после бронхол.	68,59(56,33;76,06)	74,44 (66,43;80,80)	65,84 (57,82;75,31)	53,66 (42,16;65,61)	42,99 (31,18;56,34)	p>0,05
МОС50 выд. факт. до бронхол.	1,48(0,79;2,33)	1,36 (1,14;2,43)	1,14 (0,63;1,77)	0,71 (0,377;1,42)	0,95 (0,33;1,03)	p>0,05
МОС50 выд. % от долж. до бронхол.	39,65(19,73;61,38)	42,90 (24,40;58,95)	32,05 (20,35;51,55)	19,4 (11,45;30,43)	21,50 (7,60;24,00)	p>0,05
Raw до бронхол.	3,87(3,09;5,28)	5,18 (2,74;4,09)	4,71 (3,56;7,02)	4,41 (2,33;7,10)	7,06 (3,98;10,77)	1; 2
SGaw после бронхол.	92,25(72,33;107,30)	82,70(59,10;104,55)	72,25 (59,33;92,93)	78,20 (32,48;121,35)	40,00 (16,40;76,40)	p>0,05
SGaw (% прироста к исх.)	36,21(19,42;65,20)	71,43 (49,43;102,28)	64,15 (20,89;97,14)	44,55 (15,24;79,33)	38,46 (33,33;78,72)	1

Долж. – должная величина, факт. – фактическая величина, бронхол. – бронхолитик, исх. – исходный, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, СОС25-75 – средняя объемная скорость форсированного выдоха между 25% и 75% ФЖЕЛ, МОС50 – максимальная объемная скорость экспираторного потока на уровне 50% ФЖЕЛ, SGaw – проводимость дыхательных путей, выд. – выдох. Указаны медиана и 25-й, 75-й процентиля. Статистически значимые различия обозначены: 1 – НАБА и НАБА + СД2; 2 – ХОБЛ и ХОБЛ+ СД2, (p<0,05).

Результаты исследования

Обследованные группы пациентов однородны по возрасту. ИМТ статистически значимо был выше в группах с сочетанием респираторной патологии и СД2 по сравнению с изолированным течением НАБА и ХОБЛ. Максимальный уровень глюкозы статистически значимо различался в группах ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с СД2, а также НАБА и НАБА в сочетании с СД2; уровень HbA1c – в группах ХОБЛ и ХОБЛ с сопутствующим СД2, а также НАБА и НАБА с сопутствующим НТГ.

В группе с сочетанием НАБА и СД2 по сравнению с группой НАБА статистически значимо были снижены такие показатели, как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких

(ФЖЕЛ), и повышены индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), сопротивление дыхательных путей (Raw). Следует отметить, что между группами с сочетанием НАБА+СД2 и НАБА+НТГ статистически значимых различий не было.

В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 было выявлено статистически значимое повышение Raw по сравнению с группой ХОБЛ (табл. 2).

Для оценки влияния гликемии и уровня гликемического контроля на ФВД нами проведен корреляционный анализ между функциональными показателями легких в исследуемых группах и максимальным уровнем глюкозы, зафиксированным за время наблюдения, а также уровнем гликированного гемоглобина (табл. 3, 4). В группах НАБА и НАБА+СД2 обнаружены отрицательные корреляционные связи между

Таблица 3

Корреляционные связи между максимальным уровнем глюкозы и показателями ФВД

Группа	Показатель	Коэффициент корреляции	Достоверность связи
НАБА	ОФВ1/ЖЕЛ % после бронхол.	-0,329	p=0,044
	СОС25-75 % от долж. после бронхол.	-0,345	p=0,034
НАБА+СД2	ЖЕЛ % от долж. после бронхол.	-0,574	p=0,025
	ФЖЕЛ % от долж. до бронхол.	-0,602	p=0,017
	СОС 27-75% от долж. до бронхол.	-0,590	p=0,026
НАБА+НТГ	ОФВ1/ЖЕЛ % до бронхол.	-0,629	p=0,028
ХОБЛ	ОФВ1/ЖЕЛ % до бронхол.	-0,422	p=0,007
	ПОСвыд факт. до бронхол.	-0,417	p=0,08
	ПОСвыд % от долж. до бронхол.	-0,341	p=0,034
	ОФВ1 факт. до бронхол.	-0,326	p=0,043
	ОФВ1 % от долж. до бронхол.	-0,363	p=0,023
	МОС50выд % от долж. до бронхол.	-0,318	p=0,048

Долж. – должная величина, факт. – фактическая величина, бронхол. – бронхолитик, выд. – выдох, СОС 25-75 – средняя объемная скорость форсированного выдоха между 25% и 75% ФЖЕЛ. Приведены статистически значимые различия (p<0,05).

показателями ФВД (как скоростными, так и объемными), максимально зарегистрированным уровнем глюкозы и уровнем гликированного гемоглобина. В группе пациентов с ХОБЛ также отмечаются отрицательные корреляционные связи между скоростными показателями, таким как ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду), ПОС (пиковая объемная скорость), МОС50 (максимальная объемная скорость экспираторного потока на уровне 50% ФЖЕЛ) и максимальным зафиксированным уровнем глюкозы, а также показателей ПОС, прирост МОС50 и уровнем гликированного гемоглобина.

Обсуждение полученных данных

Нами установлено, что в группах пациентов с сопутствующим СД2 наблюдаются статистически значимо более высокие значения ИМТ по сравнению с изолированным течением НАБА и ХОБЛ. Эти состояния можно объяснить не только метаболическим синдромом. Известно, что препараты, используемые для лечения пациентов с СД2, могут влиять на ИМТ или же обладать нейтральным действием [6]. Кроме того, при ХОБЛ коморбидными состояниями являются ожирение или кахексия, причем оба состояния

Таблица 4

Корреляционные связи между уровнем гликированного гемоглобина и показателями ФВД

Группа	Показатель	Коэффициент корреляции	Достоверность связи
НАБА+СД2	ЖЕЛ % от долж. до бронхол.	-0,636	p=0,015
	ЖЕЛ % от долж. после бронхол.	-0,598	p=0,024
	ФЖЕЛ % от долж. до бронхол.	-0,671	p=0,009
	ОФВ1 % от долж. до бронхол.	-0,579	p=0,031
	ОФВ1 % от долж. после бронхол.	-0,647	p=0,012
	ПОСвыд % от долж. до бронхол.	-0,607	p=0,021
	ПОСвыд % от долж. после бронхол.	-0,764	p=0,001
	МОС50выд % от долж. до бронхол.	-0,592	p=0,026
	SGaw после бронхол.	-0,669	p=0,017
ХОБЛ	ПОСвыд % от долж. после бронхол.	-0,717	p=0,020
	МОС50выд прирост	-0,717	p=0,020

Долж. – должная величина, факт. – фактическая величина, бронхол. – бронхолитик, выд. – выдох, SGaw – проводимость дыхательных путей. Приведены статистически значимые различия (p<0,05).

вызываются цитокиновым дисбалансом. Однако снижение массы тела чаще встречается при тяжелом течении заболевания и характеризуется плохим прогнозом [7]. Различия в группах по максимальному уровню глюкозы и уровню HbA1c обусловлены сопутствующими НТГ и СД2.

Твердо доказано, что СД2 оказывает существенное влияние на морфо-функциональное состояние легких [8, 9]. Так, в исследовании S.Uz-Zaman [10] установлено уменьшение показателей ФВД у пациентов с СД2, а также наличие корреляции этих показателей с течением СД2 и уровнем гликированного гемоглобина. Мы также обнаружили снижение функциональных показателей легких у пациентов с бронхообструктивной патологией, протекающей на фоне СД2. Полученные нами отрицательные корреляционные связи в группах НАБА и НАБА+СД2 между скоростными показателями ФВД (ИТ, СОС25-75), а также объемными показателями (ЖЕЛ, ФЖЕЛ) и максимальным уровнем глюкозы указывают на ухудшение бронхолегочной функции при нарастании уровня гликемии, что также подтверждается наличием отрицательных корреляций между показателями ФВД и уровнем гликированного гемоглобина.

В зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы и типа диабета, особенности их сочетания могут характеризоваться как антагонизмом, так и синергизмом [11]. Снижение функциональных показателей у пациентов с сочетанием НАБА и СД2 в настоящее время рассматривается как результат взаимоусиливающих факторов, формирующих патогенетический «порочный круг». Молекулярным триггером процесса являются цитокиновый дисбаланс и окислительный стресс [12], которые в условиях повышенной толерантности к инсулину и микроагипатии нарушают чувствительность гладкомышечных клеток слизистой оболочки дыхательных путей [9, 13, 14].

Установленное нами значимое повышение Raw в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с группой ХОБЛ указывает на нарастание выраженности обструкции в группе с сочетанием данных заболеваний. Статистически значимое снижение скоростных и объемных показателей ФВД связано с усилением бронхообструкции и наличием рестриктивных изменений вентиляционной способности легких в группе с сочетанной патологией.

В группе пациентов с ХОБЛ также отмечаются отрицательные корреляционные связи между скоростными показателями (ОФВ1, ИТ, ПОС, МОС50) и максимальным зафиксированным уровнем глюкозы. Это явление также отмечается среди показателей ПОС с приростом МОС50 и уровнем гликированного гемоглобина. Ухудшение функциональных показателей легких в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2, вероятно, объясняется наличием общих патогенетических факторов, в качестве которых наиболее часто рассматриваются низкая масса тела при рождении, курение,

дисбаланс цитокинового статуса, влияние гипоксии на захват глюкозы скелетной мускулатурой, гормональные нарушения [15].

Заключение

Негативное влияние нарушения углеводного обмена на показатели ФВД у пациентов с ХОБЛ свидетельствует о выраженных обструктивных и рестриктивных изменениях вентиляционной способности легких. Эти данные необходимо учитывать в определении тактики ведения и объема терапии у пациентов с сочетанной патологией, требующих прецизионного гликемического контроля.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЛНС, ВНМ, АСП, Сбор и обработка материала – АСП, МАН, ЛНС, Статистическая обработка – АСП, ЛНС, МАН, Написание текста – АСП, МАН, ЛНС, Редактирование – ЛНС, ВНМ, ВИТ

Литература / References

1. Song Y, Klevak A, Manson JE, Buring JE, Liu S. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the women's health study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(3):365–371. doi:10.1016/j.diabres.2010.09.010.
2. Ehrlich SF, Quesenberry JrCP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):55–60. doi: 10.2337/dc09-0880.
3. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации. *Бронхиальная астма*. Москва. 2018, 90 с. [Russian Respiratory Society. Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. Moscow; 2018 (in Russ.)]. URL: <https://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf> (Accessed Jun 19, 2021).
4. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Москва. 2018, 76 с. [Russian Respiratory Society. Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. Moscow; 2018 (in Russ.)]. URL: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf (Accessed Jun 19, 2021).
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М, 2019 [II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov, editors. Standards of specialized diabetes care. 9th Edition (revised). Moscow, 2019 (in Russ.)]. doi: 10.14341/DM221S1.
6. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Склианик И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):270–278. [Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):270–278 (in Russ.)]. doi: 10.14341/DM8726.
7. Cavaille's A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A., Goupil F., Gut-Gobert C., Marchand-Adam S., Meurice J., More H., Person-

- Tacnet C., Leroyer C., Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22:454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
8. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, Zaccardi F, Condoluci C, Scavone G, Incalzi R A, Ghirlanda G. The diabetic lung – a new target organ? *The review of diabetic studies*. 2012;9(1), 23–35. doi:10.1900/RDS.2012.9.23.
9. Hsia CCW, Raskin P. Lung involvement in diabetes. Does it matter? *Diabetes Care*. 2008;31(4):828–829. doi: 10.2337/dc08-0103.
10. Uz-Zaman S, Banerjee J, Singhamahapatra A, Kumar Dey P, Roy A, Roy K, Roy K.(Basu). Assessment of lung function by spirometry and diffusion study and effect of glycemic control on pulmonary function in type 2 diabetes mellitus patients of the Eastern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(11):01-04. doi:10.7860/JCDR/2014/9756.5076.
11. Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Шестакова Н.Э., Быстрова А.А., Трофимов В.И. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? *Пульмонология*. 2014;(6):103 – 107. [Ivanov VA, Sorokina LN, Mineev VN, Shestakova NE, Bystrova AA, Trofimov VI. Co-morbidity of asthma and diabetes: synergism or antagonism? *Pulmonologiya*. 2014;(6):103-107 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107>.
12. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н., Лим В.В., Трофимов В.И. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская иммунология*. 2017;19(3):313-318. [Sorokina LN, Ivanov VA, Lim VV, Mineev VN, Trofimov VI. Cytokine profile features in the patients with non-allergic bronchial asthma with co-existing type 2 diabetes mellitus. *Medical Immunology*. 2017;19(3):313-318 (in Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318.
13. Mueller NT, Koh W, Odegaard AO, Gross MD, Yuan J, Pereira MA. Asthma and the risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):192–199. doi:10.1016/j.diabres.2012.11.019.
14. Dekkers BGJ, Schaafsma D, Tran T, Zaagsma J, Meurs H. Insulin-induced laminin expression promotes a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41:494–504. doi: 10.1165/rcmb.2008-0251OC.
15. Bakker H, Jaddoe VWV. Cardiovascular and metabolic influences of fetal smoke exposure. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:763–770. doi: 10.1007/s10654-011-9621-2.