

## REFERENCES

1. Khan U.I., Wang D., Thurston R.C. et al. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at-risk" overweight and obese women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Atherosclerosis*. 2011; 217 (1): 179—86.
2. The 2012 European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal*. 2012; 4 (96): 2—8 (in Russian).
3. Dallongeville J., Banegas J.R., Tubach F. et al. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2012; 19 (3): 541—50.
4. Mires J.H., Shaw L.J., Arai A. et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee. *Circulation*. 2005; 111: 682—96.
5. Ridker P., Hennekens C., Buring E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342: 836—43.
6. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The munster heart study (PROCAM). *Eur. Heart J*. 1998; 19: 2—11.

Поступила 08.04.13

© В.И. КОБЫЛЯНСКИЙ, Г.Ю. БАБАДЖАНОВА, 2014  
УДК 616.24-007.272-036.12-06:616.379-008.64]-07

*В.И. Кобылянский\**, *Г.Ю. Бабаджанова*

## К ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА" России, ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий (ФНКЦ)" ФМБА России, Москва

\*Кобылянский Вячеслав Иванович. E-mail: kobylyansky@mail.ru

♦ С целью совершенствования диагностики ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) у больных с хронической обструктивной патологией легких у 280 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 336 с бронхиальной астмой (БА) а также у 300 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) проведено многоцентровое исследование взаимной регистрируемой распространенности СД2 и ХОБЛ, БА. Контролем являлись популяционные показатели для каждого заболевания. Результаты исследования свидетельствовали о том, что распространенность СД2 в когорте больных ХОБЛ с высокой степенью достоверности превышали популяционные показатели и полученные у больных БА, у которых частота СД2 не отличалась от контроля, что указывает на существенную роль ХОБЛ в развитии СД2 и целесообразность целенаправленного проведения орального глюкозотолерантного теста у больных ХОБЛ независимо от уровня глюкозы в крови натощак. Это позволяет повысить возможности диагностики РНУО, оптимизировать формирование однородных групп больных для проведения научных исследований, в том числе и генетической направленности, и представляет интерес с позиции профилактической терапии СД2 и оптимизации ведения больных ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа, ранняя диагностика

*V.I. Kobylyanskiy, G.Yu. Babadjanova*

### ABOUT THE DIAGNOSTIC OF DISORDER OF TOLERANCE TO GLUCOSE AND DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNGS' DISEASE.

The research institute of pulmonology of the Federal medical biological agency of Russia, Moscow, Russia; The Federal research clinical center of specialized medical care and medical technologies of the Federal medical biological agency of Russia, Moscow, Russia

The polycentric study of mutual registering prevalence of diabetes mellitus type II (300 patients), chronic obstructive lungs' pathology (280 patients) and bronchial asthma (336 patients) was implemented to develop diagnostic of early disorders of carbohydrate metabolism. The population indicators of each disease were used as a control tool. The study results testified that prevalence of diabetes mellitus type II in the cohort of patients with chronic obstructive lungs' pathology exceeded with high degree of reliability the population indicators in patients with bronchial asthma who had the rate of diabetes mellitus type II equal to control tool. This occurrence indicates both at significant role of chronic obstructive lungs' pathology in development of diabetes mellitus type II and expedience of target application of oral glucose tolerant test in patients with chronic obstructive lungs' pathology independently of the level of glucose in blood on an empty stomach. This approach makes it possible an early diagnostic of early disorders of carbohydrate metabolism, optimization of formation of homogeneous groups of patients for implementation of research studies, including genetic area. The position of preventive therapy of diabetes mellitus type II and optimization of management of patients with chronic obstructive lungs' pathology is of priority interest too.

**Keywords:** chronic obstructive lungs' pathology, diabetes mellitus type II, early diagnostic

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний и нередко значительно осложняет течение другого патологического процесса [1]. Данное заболевание требует постоянного лечения, характеризуется частыми осложнениями и проявлениями системного характера, приводящими к высокой частоте инвалидизации и смертности. По данным международной диабетической федерации от диабета и его осложнений ежегодно умирает более 4 млн человек. особенностью СД2 является возможность его длительного латентного протекания, поэтому принципиально важной является ранняя диагностика данного

заболевания. Наряду с этим диагностика СД2 и патологических состояний, способствующих и предшествующих его развитию, в частности нарушения толерантности к глюкозе, находится на недостаточном уровне, особенно на ранних стадиях развития патологического процесса, когда объем диагностики и лечения и затраты на него минимальны, а эффективность наиболее значительная.

Целью работы явилось совершенствование диагностики нарушений толерантности к глюкозе и СД2 у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

При многоцентровом исследовании методом случайной выборки были сформированы две когорты пациентов.

Выборка формировалась простым случайным отбором, в том числе по базе данных медицинских карт стационарных и амбулаторных больных с использованием и соблюдением стандартизации условий исследования, могущих влиять на его результаты, включая возраст, пол и пр. Первая когорта представлена 616 пациентами с хроническими воспалительными обструктивными заболеваниями легких, включая 280 человек с ХОБЛ, протекавшей самостоятельно (179 человек) или в сочетании с бронхиальной астмой — БА (101), и 336 — с БА, протекавшей самостоятельно (247) или в сочетании с ХОБЛ (89). Вторая когорта состояла из 300 пациентов с СД2. Во всех наблюдениях диагноз СД2.

Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании современного клинического определения и международных диагностических критериев, включая доказательства не полностью обратимой обструкции воздушного потока [2, 3]. Исходя из того что ХОБЛ редко диагностируется в возрасте до 35 лет, когда наличие не полностью обратимой обструкции может иметь место при генетически детерминированной бронхолегочной патологии, устанавливаемой, как правило, в детском возрасте, из рассматриваемой серии наблюдений, представленной в подавляющем большинстве мужчинами в возрасте 50—59 лет, были исключены пациенты, у которых диагноз ХОБЛ был поставлен в возрасте до 35 лет. Диагноз БА ставился в соответствии с международными стандартами GINA [4]. Больные с этим диагнозом состояли на учете более 3 лет и получали терапию, характерную для данного контингента, включая теofilлин, кромолин, ингаляционные и периодически (в фазу обострения) системные стероиды и пр. Все пациенты в период исследования находились в фазе клинической ремиссии заболевания.

В качестве контрольных значений использовались популяционные показатели, соответствующие исследуемым заболеваниям.

Анализ материала и полученных результатов исследования проводился с использованием стандартной статистической обработки. Различия считались статистически значимыми начиная с 95% ( $p < 0,05$ ) уровня.

Регистрируемая распространенность СД2 в когорте больных с ХОБЛ в общем существенно превышала регистрируемые и даже более высокие фактические популяционные показатели распространенности СД2, что подчеркивает значимость полученных в настоящей работе результатов. При этом ее значения в зависимости от вида бронхолегочного заболевания носили разный характер. У больных ХОБЛ регистрируемая распространенность СД2 составляла 9,49%, что было более чем в 3,5—3,0 раза выше ( $p < 0,01$ ) значений регистрируемой распространенности СД2, установленных на 2010 г. соответственно ЭНЦ РАМН (2,7%) и ВОЗ (3%), и в 4,3—5,5 раза выше ( $p < 0,001$ ) регистрируемой распространенности среди взрослых лиц в двух муниципальных образованиях Московской области (МО) или средних значений данного показателя для всей МО, где она по данным регистра на 2006 г. составляла соответственно 2,2 и 1,74% [1, 5, 6]. Наряду с этим можно отметить, что доверительные интервалы значений распространенности СД2, полученные у больных ХОБЛ (7,42—11,56%) и в контрольных (2,73—2,83, 4,88—5,0%) группах, не пересекались между собой. Все это свидетельствовало о существенной роли ХОБЛ в развитии СД2. Регистрируемая распространенность СД2 у больных ХОБЛ была более значительной и по сравнению с аналогичным показателем у больных БА, превышая его более чем в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). При этом в отличие от ХОБЛ частота регистрируемой распространенности СД2 у больных БА, составляя 3,64%, практически не отличалась от контроля ( $p > 0,05$ ), указывая на то, что БА не имеет существенного значения в развитии СД2. Вместе с тем

выявлена более низкая распространенность бронхолегочной патологии (3,3%) во второй когорте у 300 пациентов с СД2, из которых 2,3% приходилось на ХОБЛ и 1% — на БА, что было ниже контрольных значений, составляющих 2,6% ( $p > 0,05$ ) и 6,1 ( $p < 0,01$ ) соответственно, и свидетельствует об отсутствии значимой роли СД2 в патогенезе ХОБЛ и БА.

Таким образом значимость сравнительной оценки распространенности в изучаемых группах имеет место лишь при исследовании распространенности СД2 у больных ХОБЛ, характеризуясь при этом высокой степенью. Это указывает на то, что наличие ХОБЛ значительно увеличивает риск развития ранних нарушений углеводного обмена и СД2 и обуславливает необходимость совершенствования мер по ранней диагностике и профилактике с учетом наличия ХОБЛ. Поэтому предлагается рассматривать ХОБЛ как фактор риска развития СД2 и проводить оральные глюкозотолерантный тест (ОГТТ) независимо в отличие от известного способа от показателей сахара крови, полученных натощак, что повышает возможности совершенствования диагностики РНУО.

Анализ данных литературы указывает на то, что ХОБЛ, с одной стороны, обладает целым комплексом системных воздействий, в том числе и на метаболические процессы, могущие привести различными путями к развитию СД2, а с другой — развивается под влиянием ряда факторов, играющих непосредственную роль в формировании СД2. Отмечено, что уровень воспалительных маркеров, который повышается при ХОБЛ, возрастает также у пациентов с СД2.

Клеточный состав при ХОБЛ характеризуется наличием преимущественно нейтрофилов, макрофагов и повышенного количества лимфоцитов, являющихся, как полагают, хелпером типа 1 (Th1), CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, и преобладанием ассоциированных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-6 и ИЛ-8, супероксидный анион-радикал, лейкотриен В4, вносящих значимый вклад в развитие резистентности к инсулину и СД2 [7, 8], что свидетельствует о существенной роли ХОБЛ в патогенезе СД2.

Показано также, что при ХОБЛ возрастает уровень С-реактивного белка, что коррелирует с тяжестью ХОБЛ и смертностью от разных причин при этом заболевании, а также лептина. Повышение уровня С-реактивного белка коррелирует с повышением уровня факторов воспаления, проявляющегося, в частности, стимуляцией продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8), экспрессией молекул адгезии, угнетением транскрипции эндотелиальной NO-синтазы и дестабилизацией мРНК этого фермента, что приводит к снижению базального и стимулированного синтеза окиси азота эндотелием [9, 10]. Наряду с этим возрастание уровня лептина, сопровождаясь активацией функции нейтрофилов и макрофагов, также стимулирует секрецию тех же провоспалительных цитокинов, играющих большую роль в патогенезе не только ХОБЛ, но и СД2.

Наличие хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ, как полагают, приводит к повышенному расходу энергии в состоянии покоя. В результате у них снижается масса не содержащей жира ткани, что сопровождается ростом системных маркеров воспаления [11, 12]. Установлено, что уровень циркулирующего ФНО повышен у кахектических пациентов с ХОБЛ с хронической гипоксемией — потенциальным стимулом для активации провоспалительной системы цитокинов у таких пациентов. ФНО, будучи центральным воспалительным медиатором в процессе истощения мышц, поддерживает кахексию, снижая периферическое действие инсулина [14]. Потеря мышечной массы и снижение окислительной способности жира вместе с низкой физической активностью приводят к дальнейшей утрате мышечной массы и нарастанию

жира. Последнее в свою очередь сопровождается повышением уровня циркулирующего ФНО, усиливая устойчивость к инсулину, что способствует развитию СД<sub>2</sub>, и потерю мышц.

В некоторых исследованиях высказывалось предположение, что пониженная функция легких может быть фактором риска для развития резистентности к инсулину или диабета [15].

Наряду с этим оксидантный стресс, который является одним из ключевых звеньев патогенеза ХОБЛ и ведет к повреждению эпителия воздухоносных путей, повышая приток нейтрофилов, лимфоцитов в легкие и активируя факторы транскрипции, включая ядерный фактор κВ, стимулирующий экспрессию генов ФНОα, ИЛ-8 и другие воспалительные медиаторы, способствует развитию инсулинрезистентности и играет важную роль в патогенезе СД<sub>2</sub> [16]. ФНОα, синтезируемый макрофагами, эластаза, выделяемая нейтрофилами, и индуцируемое последними значительное количество кислорода оказывают повреждающее действие на клетки, способствуя развитию деструкции. Этому может способствовать воздействие активных форм кислорода, поступающих в легкие непосредственно с табачным дымом или продуцируемых в легких клетками воспаления, включая макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и др., приток которых увеличивается под влиянием табачного дыма. При этом также известен "вклад" курения табака в развитие СД<sub>2</sub>, что также отражает общность этих заболеваний [17]. Повышение уровня инсулина или глюкозы еще более увеличивает продукцию активных форм кислорода и оксидантный стресс, нарушая как действие инсулина, так и его секрецию и ускоряя развитие явного СД<sub>2</sub>. При этом процессы свободнорадикального окисления связаны с протеазной активностью в силу того, что под влиянием оксидантов могут инактивироваться антипротеазы и происходить нарушения баланса протеазно-ингибиторной системы (в сторону повышения протеазной активности), играющие значительную роль в патогенезе ХОБЛ и СД<sub>2</sub> [18]. Значительное влияние на это оказывают бактериальные продукты [19].

Сочетание ХОБЛ и БА — достаточно частое явление, способствующее формированию БА тяжелого течения и сопоставимое с последней по распространенности, составляющей 9—25% случаев от БА в целом [20]. Как свидетельствуют полученные нами результаты, сочетание ХОБЛ и БА сопровождается показателями распространенности СД<sub>2</sub> (16,15%), значительно превышающими не только контрольные ( $p < 0,001$ ) и аналогичные показатели при ХОБЛ ( $p < 0,05$ ) и БА ( $p < 0,01$ ), но и на 23,0% их сумму при этих заболеваниях. Это свидетельствует о негативном эффекте при данной микстпатологии, увеличивающем риск развития СД<sub>2</sub>. Подобный эффект на фоне ее тяжелого течения может явиться той "лишней каплей", которая будет способствовать резкому ухудшению патологического процесса вплоть до летального исхода. Это, очевидно, во многом связано с взаимоотношающим влиянием БА и ХОБЛ и его последствиями, включая и негативное влияние на углеводный обмен, которое увеличивает вероятность инфекционных эпизодов в течении этих заболеваний, сопровождается изменением характера воспалительного процесса в слизистой оболочке дыхательных путей в сторону затяжного его течения, появлением гнойных элементов, усилением интоксикации, а также гипоксии и усугублением оксидативного стресса, вклад которого в патогенез ХОБЛ значителен.

Поэтому ранняя диагностика СД, выявление предрасположенности к нему и профилактика являются важными у больных ХОБЛ, особенно при ее тяжелом течении и сочетании с БА. Предложенный в настоящей работе способ, легший в основу изобретения, на которое получен патент [21], позволяет это сделать.

Предлагаемый подход к диагностике СД<sub>2</sub> при его высокой информативности является простым и необременительным, экономически малозатратным и доступным на всех уровнях медицинского обеспечения и может быть использован в широкой медицинской практике. Необходимо отметить, что данный метод диагностики уже внедрен в практическую работу ФГБУ ФНКЦ ФМБА России при помощи сотрудников эндокринологического и пульмонологического отделений.

На современном этапе одной из важнейших задач, встающих при изучении этиопатогенеза заболеваний, в том числе и органов дыхания, является проведение генетических исследований, направленных на идентификацию причастных к нему и прежде всего определяющих его генов. Такие исследования должны включать максимально однородные контингенты больных, особенно если учитывать возможность генетической гетерогенности и влияния целого ряда экзогенных факторов, играющих огромную роль в патогенезе мультифакторных заболеваний. Учитывая значительное количество общих факторов для патогенеза ХОБЛ и СД<sub>2</sub> и необходимость в связи с этим их ранжирования и оптимизации "чистоты" генетических исследований, важно совершенствовать раннюю диагностику СД<sub>2</sub>, особенно принимая во внимание возможность генетической гетерогенности ХОБЛ или плейотропного действия генов со сходными фенотипическими проявлениями под влиянием этих многообразных патогенетических факторов. Целенаправленное исследование сахара крови с помощью нагрузочного теста, повышая точность ранней диагностики нарушений толерантности к глюкозе и СД<sub>2</sub>, в определенной мере поможет решить эту проблему.

Весьма целесообразным представляется использование пероральной сахарной нагрузки для расширения возможностей профилактической терапии и повышения эффективности долговременной терапии нарушений углеводного обмена, а также при оценке непосредственного воздействия каких-либо фармакологических препаратов, могущих способствовать как повышению уровня сахара в крови, в частности гормональных средств, вводимых ингаляционным путем, так и его снижению.

Таким образом, предложенный метод позволяет повысить возможности диагностики ранних нарушений углеводного обмена и СД<sub>2</sub> и будет способствовать оптимизации формирования однородных групп больных для проведения научных исследований, в том числе и генетической направленности, и представляет интерес с позиции повышения эффективности терапии СД<sub>2</sub> и оптимизации ведения больных ХОБЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. Сахарный диабет. 1998; 1: 7—18.
2. Concannon P., Erlich H.A., Julier C. et al. Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. Diabetes. 2005; 54 (10): 2995—3001.
3. Rich S.S., Concannon P., Erlich H. et al. The type 1 diabetes genetics consortium. Ann. N. Y. Acad. Sci. USA. 2006; 1079: 1—8.
4. Pauwels R.A., Buist A.S., Ma P. et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. Respir. Care. 2001; 46: 798—825.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Workshop report. The 2006 report. URL: www.goldcopd.com (see also UPDATED 2007).
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2004.
7. Шапиро К.И., Гусев О.А., Кочорова Л.В. и др. Основные методы статистического исследования. СПб.; 2012.
8. Маслова О.В., Суңцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2011; 3: 6—11.

9. Древал А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. и др. Распространенность сахарного диабета 2 типа и нарушений углеводного обмена среди взрослого населения Московской области. Ожирение и метаболизм. 2008; 2: 11—6.
10. Резолюция ООН по сахарному диабету. Сахарный диабет. 2007; 1: 2—3.
11. Древал А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Результаты скрининга нарушений углеводного обмена репрезентативной выборки взрослого населения Московской области. Кто есть кто в медицине. 2008; 6: 14—9.
12. Мисникова И.В. Обоснование и основные компоненты профилактики сахарного диабета 2 типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.
13. Шабалов Н.П., ред. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.; 2009.
14. Majoriti M., Corradi M., Caminati A., Cacciani G., Bertacco S., Pesci A. Predominant TH1 cytokine protein in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103 (3): 458—62.
15. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. Suppl. 2001; 34 (Suppl.): 50S—9S.
16. Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175 (3): 250—5.
17. Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease. 5. Systemic effects of COPD. Thorax. 2002; 57: 1067—70.
18. Mador M.J. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 787—9.
19. Congleton J. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. Proc. Nutr. Soc. 1999; 58: 321—8.
20. Pitsiou G., Kyriazis G., Hatzizisi O. et al. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2002; 96: 594—8.
21. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1179—84.
22. Lazarus R., Sparrow D., Weiss S.T. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. Eur. Respir. J. 1998; 12: 641—5.
23. Rahman P.S. et al. Oxidative stress and TNF-alfa induce histone acetylation and NF-kappaB/AP-1 activation in alveolar epithelium cell: potential mechanism in gene transcription in lung inflammation. Mol. Cell Biochem. 2002; 234—235: 239—48.
24. Daniel M., Cargo M. Association between smoking, insulin resistance and beta-cell function in a North-western First Nation. Diabet. Med. 2004; 21 (2): 188—93.
25. Измеров Н.Ф., Кузмина Л.П., Попкова А.М., Ханыкина О.В. Состояние протеазноингибиторной системы у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Вестник РАМН. 2006; 3: 15—7.
26. Sethi S., Maloney J., Grove L., Wrona C., Berenson C.S. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173 (9): 991—8.
27. Шмелев Е.И. Бронхиальная астма в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: стратегические проблемы терапии. Consilium Medicum. 2006; 8 (3): 846—51.
28. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю. Способ диагностики нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Патент на изобретение. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053205?ordinalpos=26&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053205?ordinalpos=26&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) № 2408277 C1, 2011.
- disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. Respir. Care. 2001; 46: 798—825.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Workshop report. The 2006 report. URL: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com) (see also UPDATED 2007).
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2004.
7. Shapiro K.I., Gusev O.A., Kochorova L.V. et al. Main methods of statistical research. Saint-Petersburg; 2012 (in Russian).
8. Maslova O.V., Suntsov Yu.I. Epidemiology of diabetes and microvascular complications. Diabetes. 2011; 3: 6—11 (in Russian).
9. Dreval A.V., Misnikova I.V., Barsukov L.A. et al. Prevalence of diabetes 2 types and violations of a carbohydrate exchange among adult population of the Moscow region. Obesity and metabolism. 2008; 2: 11—6 (in Russian).
10. Resolution of the UN on diabetes. Diabetes. 2007; 1: 2—3 (in Russian).
11. Dreval A.V., Misnikova I.V., Barsukov L.A. Resultaty's of screening of violations of a carbohydrate exchange of representative selection of adult population of the Moscow region. Who is who in medicine. 2008; 6: 14—9 (in Russian).
12. Misnikova I.V. Justification and main components of prevention of diabetes 2 types: Avthoref. dis. on ... doctors of medical science. M.; 2011 (in Russian).
13. Shabalov N.P., ed. Diagnostics and treatment of endocrine diseases at children and teenagers. M.; 2009 (in Russian).
14. Majoriti M., Corradi M., Caminati A., Cacciani G., Bertacco S., Pesci A. Predominant TH1 cytokine protein in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103 (3): 458—62.
15. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. Suppl. 2001; 34 (Suppl.): 50S—9S.
16. Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175 (3): 250—5.
17. Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease. 5. Systemic effects of COPD. Thorax. 2002; 57: 1067—70.
18. Mador M.J. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 787—9.
19. Congleton J. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. Proc. Nutr. Soc. 1999; 58: 321—8.
20. Pitsiou G., Kyriazis G., Hatzizisi O. et al. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2002; 96: 594—8.
21. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1179—84.
22. Lazarus R., Sparrow D., Weiss S.T. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. Eur. Respir. J. 1998; 12: 641—5.
23. Rahman P.S. et al. Oxidative stress and TNF-alfa induce histone acetylation and NF-kappaB/AP-1 activation in alveolar epithelium cell: potential mechanism in gene transcription in lung inflammation. Mol. Cell Biochem. 2002; 234—235: 239—48.
24. Daniel M., Cargo M. Association between smoking, insulin resistance and beta-cell function in a North-western First Nation. Diabet. Med. 2004; 21 (2): 188—93.
25. Izmerov N.F., Kuzmin L.P., Popkova A.M., Hanykina O.V. Condition proteaznoingibitorny systems at patients with diabetes pf the 2nd type in combination with a chronic obstructive illness of lungs. Messenger of the Russian Academy of Medical Science. 2006; 3: 15—7 (in Russian).
26. Sethi S., Maloney J., Grove L., Wrona C., Berenson C.S. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173 (9): 991—8.
27. Shmelev E.I. Bronchial asthma in combination with a chronic obstructive illness of lungs: strategic problems of therapy. Consilium Medicum. 2006; 8 (3): 846—51 (in Russian).
28. Koblyanskiy V.I., Babadzhanova G.Yu. Way of diagnostics of violation of tolerance to glucose and diabetes. Patent for the invention 2408277 C1, 2011 (in Russian).

#### REFERENCES

1. Dedov I.I. Diabetes mellitus in the Russian Federation: problems and solutions. Diabetes. 1998; 1: 7—18 (in Russian).
2. Concannon P., Erlich H.A., Julier C. et al. Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. Diabetes. 2005; 54 (10): 2995—3001.
3. Rich S.S., Concannon P., Erlich H. et al. The type 1 diabetes genetics consortium. Ann. N. Y. Acad. Sci. USA. 2006; 1079: 1—8.
4. Pauwels R.A., Buist A.S., Ma P. et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary

Поступила 28.05.13