

## ГЛАВА 6. ЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Г.Ю. Бабаджанова

### CHAPTER 6. PULMONARY COMPLICATIONS OF ENDOCRINE DISEASES

Gulnara Yu. Babadzhanova

Связь эндокринных нарушений с патологией органов дыхания замечена давно, ведь многие эндокринные нарушения могут затрагивать дыхательную систему самыми разными способами – от повышения риска специфических инфекций у пациентов с сахарным диабетом (СД) до снижения сопротивляемости дыхательных путей (ДП) у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы. Имеется ряд исследований, посвященных физиологии органов дыхания у пациентов с эндокринными нарушениями. Авторы некоторые из этих работ с достоверностью утверждают, что основное эндокринное заболевание может стать причиной функциональных нарушений легочной системы. В то же время имеются исследования, не подтверждающие такую точку зрения: согласно им, физиологические нарушения не влияют на клиническую дисфункцию. Серьезное изучение подобных состояний поможет дополнить и расширить представления о росте и развитии легочной паренхимы как таковой и понять, каким образом основное заболевание может зависеть от экстраторакального воздействия и даже от возраста пациентов.

Взаимодействие между легочной и эндокринной системами изменяет патогенез и проявление ряда болезненных процессов и влияет на них. Эндокринные дисфункции предрасполагают к многочисленным легочным заболеваниям, включая различные респираторные инфекции. С другой стороны, легочные заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и обструктивное апноэ сна (ОАС), могут привести к критическим метаболическим и эндокринным нарушениям. Различные проявления, такие как первичная недостаточность надпочечников, гипопизит и гиперкальциемия, могут быть результатом хронических гранулематозных состояний, в частности туберкулеза и саркоидоза. В период пандемии COVID-19 также стали очевидными эндокринные последствия этого заболевания. Опухоли легких могут выделять различные гормоны, которые приводят к возникновению нескольких эндокринных паранеопластических синдромов. Некоторыми авторами даже предложен обобщающий термин «пульмокринология», подчеркивающий многогранные взаимосвязи патофизиологии, кли-

нических особенностей и терапии респираторных и эндокринных заболеваний [1].

#### Ожирение

Ожирение – глобальная эпидемия, распространенность которой возросла за последние 30 лет. Недавнее исследование, проведенное в США, показало, что распространенность ожирения среди взрослых мужчин составляет 35,5%, а среди женщин – 35,8%. На сегодняшний день эти цифры еще выше. Необходимо отметить, что ожирение не свидетельствует о личных особенностях и слабости человека, поэтому не следует возлагать вину на пациента, тем более что это состояние поддается профилактике и лечению. Способствующие факторы включают в себя в т. ч. наследственность и влияние окружающей среды. Ожирение определяется по индексу массы тела (ИМТ; отношение веса к росту в квадрате), равному  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Это наиболее важный индикатор, на который не влияют возраст, пол или раса. У худощавого человека ИМТ составляет  $\leq 18,5$  кг/м<sup>2</sup>. Считается, что при ИМТ = 25 кг/м<sup>2</sup> у человека уже имеется избыточный вес. Чем выше ИМТ, тем больше возрастает риск для здоровья. Выделяют 5 классов ожирения: 1) при ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>; 2) при ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>; 3) при ИМТ 40,0–49,9 кг/м<sup>2</sup>; 4) при ИМТ 50,0–59,9 кг/м<sup>2</sup> (суперожирение); 5) ИМТ  $> 60$  кг/м<sup>2</sup> (суперсуперожирение).

Ожирение лежит в основе многих хронических заболеваний сердца и сердечно-сосудистой системы, СД 2-го типа, некоторых видов рака, депрессии, артрита, нарушения дыхания, ухудшения физического состояния и желудочно-кишечных расстройств. Представление о жировой ткани как об эндокринном органе, а также обнаружение адипоцитокитинов – гормонов, которые секретируются жировой тканью, – дало повод изучить взаимодействие между жировой тканью и органами-мишенями. Эти усилия были активизированы в контексте бариатрической хирургии как многообещающей терапевтической методики, направленной на снижение веса. Однако взаимовлияние легких и жировой ткани остается малоисследованным. При этом известны очевидные механические эффекты, объясняющие связь между ожирением и заболеваниями легких, в частности

синдромом гиповентиляции, синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ.

Растущая распространенность ожирения также влияет на эпидемиологию легочных заболеваний. Для определения области будущих исследований необходимо обобщить современные знания о взаимодействиях, ассоциациях и последствиях ожирения и потери веса для функции легких и легочных заболеваний исследований [2].

В настоящее время эпидемия ожирения вышла далеко за пределы развитых стран мира — такие выводы делают авторы глобального обзора, согласно которому за последние 33 года доля людей с избыточной массой тела и ожирением выросла на 27,5% среди взрослых и на 47,1% — среди детей. Одной из причин стала модернизация с развитием технологий, которая привела к снижению физической активности человека на всех уровнях [3]. На сегодняшний день у  $\sim 1/3$  мирового населения присутствует избыточный вес или ожирение, независимо от возраста, пола, географического положения, этнической принадлежности или социально-экономического статуса, однако среди пожилых людей и женщин показатели, как правило, все же выше. Эта тенденция была отмечена во всех регионах и странах, хотя абсолютные значения распространенности избыточного веса и ожирения сильно различались.

В некоторых развитых странах показатели частоты ожирения, по-видимому, выровнялись за последние несколько лет. ИМТ, используемый в эпидемиологических исследованиях, обладает низкой чувствительностью, и, кроме того, существует большая межиндивидуальная вариабельность процента жира в организме при любом заданном значении ИМТ, частично обусловленная возрастом, полом и этнической принадлежностью. Например, у азиатов процент жира в организме выше, чем у европеоидов при том же ИМТ. Высокий кардиометаболический риск также связан с избытком висцеральной жировой ткани и значительным процентом жира во внematочных отложениях (таких как мышцы и печень), а также с повышенным соотношением жировой массы к мышечной (например, при метаболическом ожирении с нормальным весом). Эти данные свидетельствуют о том, что ожирение, возможно, распространено гораздо шире и требует более прицельного внимания, чем предполагают крупные эпидемиологические исследования. Простое использование ИМТ для оценки его распространенности может помешать будущим мероприятиям, направленным на профилактику ожирения и борьбу с ним [4].

Масса тела зависит от многих факторов, однако самые значимые из них — потребление энергии и ее расход. Расход энергии происходит в ходе 3 процессов: обмена веществ, переваривания пищи, работы мышц. Поэтому, учитывая то, что ожирение — это серьезная болезнь, требующая лечения, необходимо ограничивать потребление пищи и увеличивать

физическую активность пациента. Гиподинамия приводит к утрате контроля над пищевым поведением, что способствует формированию замкнутого порочного круга, ставшего причиной глобальной эпидемии ожирения.

Сопровождающие ожирение инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) ведут к развитию таких тяжелых заболеваний, как СД, атеросклероз, остеопатия, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Важнейшим в изучении ожирения явилось открытие эндо-, пара- и аутокринной функции жировой ткани и ее ключевой роли в патогенезе разнообразных метаболических последствий ожирения. Открытие гормона лептина, продуцируемого жировой тканью, доказало, что она является гормонально активным органом. Выделяемые адипоцитами активные вещества (лептин, адипонектин, резистин) обладают разнообразными биологическими эффектами, влияют на метаболические процессы в различных органах и тканях, взаимодействуют с нейроэндокринной системой. Более четко определилась роль ожирения в развитии метаболического синдрома, ряд компонентов которого связан с гиперпродукцией кортизола жировой тканью. Важной вехой в изучении энергетического баланса организма явилось выделение ряда сложных субстанций, влияющих на потребление пищи: холецистокинина, нейропептида Y, агути-протеина, орексина [5].

Для средней и тяжелой форм ожирения характерны крайне неблагоприятные изменения конфигурации и объема грудной клетки. Чрезмерное увеличение грудного кифоза в следствии возросшей нагрузки на позвоночник, высокое стояние и малая подвижность диафрагмы, массивные жировые отложения в средостении ведут к резкому ограничению подвижности легких. По данным клинических исследований, у большинства тучных больных отмечается уменьшение резервного объема выдоха, общей жизненной емкости легких и показателей максимальной легочной вентиляции. Ожирение, особенно абдоминальное, может механически затруднять работу легких. Наличие избыточной жировой ткани в области грудной клетки или внутригрудном пространстве снижает возможность легких полностью расправляться, создает необходимость усиленного дыхания, приводит к рестрикции (уменьшаются жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость и максимальная вентиляция), ухудшает вентиляцию легких вплоть до возникновения ателектазов. Таким образом, ожирение вызывает существенные механические изменения в механике легких и грудной стенки, что приводит к БА с присущими ей симптомами, такими как одышка, хрипы и гиперреактивность ДП. Избыточное ожирение также связано с повышенной выработкой воспалительных цитокинов и иммунных клеток, что также может привести к заболеванию. Эти механические эффекты нелегко поддаются количественной оценке с помощью обычного тестиро-

вания функции легких и измерения ИМТ. Изменения медиаторов, вырабатываемых жировой тканью, вероятно, также способствуют изменению функции легких, однако пока эти механизмы мало изучено [6].

### Ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких

Термин ХОБЛ объединяет хронический бронхит, эмфизему легких и ряд других заболеваний, чаще всего вызываемых курением табака, а также другими воздушно-капельными раздражителями (угольной пылью, асбестом, растворителями, нитритами на производстве мясных продуктов и т. д.) и характеризующихся частично обратимым ограничением воздушного потока [7]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к патологическим состояниям с высоким социальным бременем [8]. Это заболевание со значительными внелегочными системными проявлениями, такими как СД 2-го типа, кахексия, ожирение, дислипидемия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, остеопения, АГ, ишемическая болезнь сердца, СОАС, легочное сердце, легочная гипертензия (ЛГ), рак легких, тревожные расстройства и депрессия. Внелегочные системные проявления заболевания существенно отягощают течение ХОБЛ. Также во всем мире наблюдается существенный рост числа пациентов с метаболическим синдромом (МС) – до 25% взрослого населения, что связано с большой распространенностью избыточного веса и ожирения [9].

В последнее время привлекает внимание исследование природы МС у больных с ХОБЛ. Доминирующим фенотипом при ХОБЛ является эмфизематозный, кахектический тип. В противоположность данной клинической форме стали выделять группу больных с МС. Известно, что продолжительность жизни при ХОБЛ коррелирует с ИМТ. Так, избыточная масса тела имеет непосредственное отношение к развитию хронического бронхита. У тучных, мало двигающихся людей с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> отмечается высокое стояние диафрагмы, из-за чего затрудняются вентиляция легких и нормальное продвижение воздуха по бронхолегочной системе, уменьшается глубина дыхания и ухудшается мукоцилиарный клиренс.

Ключевым звеном, связывающим ХОБЛ и ожирение, является развитие системного субклинического воспаления [9]. При развитии чрезмерного по интенсивности или продолжительности воспалительного ответа теряется его физиологическая функция, что ведет к напряженной работе эндокринной системы с выбросом в кровь огромных концентраций гормонов и нейромедиаторов.

При нарастании степени ожирения клиническая картина ХОБЛ характеризуется прогрессирующим ухудшением в виде увеличения частоты ежегодных обострений, нарастания степени дыхательной недостаточности (ДН) и ЛГ. Повышается концентрация провоспалительных цитокинов при дефицит противовоспалительных, отмечается прогредивное

нарастание уровня орексигенных (лептина, резистина, инсулина) и снижение анорексигенных гормонов (адинопектина). Следствием является активное накопление жировой массы на фоне редукции тощей и активной клеточной массы [10].

Как показано, у пациентов ХОБЛ с ожирением чаще наблюдаются обострения > 4 раз в год, преобладание диффузного цианоза, сухие хрипы разного тембра, тахикардия, периферические отеки и увеличение печени. При спирографии у них верифицируют дыхательные нарушения смешанного типа (обструктивные и рестриктивные), в отличие от пациентов ХОБЛ без ожирения, у которых были выявляли изменения лишь обструктивного типа [10]. Это связано с присоединением абдоминального ожирения в рамках МС, что подтвердил дисперсионный однофакторный анализ, позволивший установить связь между развитием рестриктивных нарушений и ожирения при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> ( $r = -0,534$ ;  $p < 0,05$ ). У таких пациентов выявлены значимые нарушения бронхиальной проходимости на уровне бронхов всех калибров. Необходимо отметить, что у 24,5% пациентов с ХОБЛ отмечался синдром участия вспомогательных мышц в акте дыхания, свидетельствующий о дисфункции (утомлении и слабости) респираторных мышц. Дыхание при этом не только частое, но и поверхностное: таков компенсаторный механизм, который позволяет избежать синдрома утомления дыхательных мышц, но одновременно приводит к задержке CO<sub>2</sub>. Так, показатели сатурации кислородом гемоглобина крови (SpO<sub>2</sub>) составили у больных ХОБЛ с ожирением  $94,8 \pm 0,4\%$ , а у пациентов без ожирения –  $93,4 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Отсюда высокая распространенность ДН тяжелой степени у больных ХОБЛ с ожирением.

Рентгенограмма грудной клетки у всех больных ХОБЛ имеет классические признаки эмфиземы легких. Однако у 56% пациентов с ожирением отмечено усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах, что связано с высокой плотностью и инфльтрацией стенки бронхов – признаки воспалительного процесса в бронхиальном дереве. У пациентов ХОБЛ без ожирения такой симптом встречался реже – в 25% случаев. Выбухание *conus pulmonale* выявлялось у 31,3% пациентов с ожирением, что отражало повышение давления в системе легочной артерии. Признаки перегрузки правых отделов сердца, признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ) на электрокардиографии также достоверно чаще проявлялись у пациентов ХОБЛ с ожирением [10]. Результаты свидетельствовали о преобладании эмфизематозного характера дыхательных нарушений у больных группы ХОБЛ без ожирения и о доминировании признаков обструктивного бронхита с формированием *cor pulmonale* у пациентов ХОБЛ с ожирением.

При сочетании ХОБЛ с ожирением уровень интерлейкина (IL)-6 повышался на 44,57%, IL-8 – на 25,1%, фактора некроза опухоли (TNF) – на



24,96% по сравнению с ХОБЛ без ожирения. Все показатели были достоверны. Установлено, что содержание IL-6 и -8 тесно взаимосвязано с длительностью течения ХОБЛ и частотой обострений данного заболевания. При анализе концентрации IL наиболее выраженные патологические сдвиги с увеличением уровня провоспалительных цитокинов обнаружены у больных ХОБЛ с ожирением, что объясняется наличием в данной группе выраженного скопления абдоминальной жировой клетчатки, являющейся источником гиперпродукции данных веществ.

Примечательно, что пациенты с ХОБЛ демонстрируют большую выживаемость при избыточном весе и ожирении по сравнению с людьми с нормальным весом (т. н. парадокс ожирения). Взаимосвязи при менее тяжелой ХОБЛ неясны, как и влияние сердечно-сосудистого риска, и лишь немногие исследования включали пациентов с крайней степенью ожирения. В обширной многонациональной когорте пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести и повышенным сердечно-сосудистым риском феномен снижения смертности при ожирении не сохранялся при ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>. Это позволило предположить, что ожирение может не оставаться защитным фактором в экстремальных ситуациях в данной популяции [11].

Таким образом, в случае сочетанного течения ХОБЛ и ожирения необходимы комплексный подход к профилактическим мероприятиям и разработка специальных программ лечебной реабилитации.

### Синдром гиповентиляции при ожирении

Синдром гиповентиляции при ожирении определяется как сочетание ожирения (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>), дневной гиповентиляции, характеризующейся гиперкапнией и гипоксемией (парциальное давление углекислого газа ( $P_aCO_2$ ) и кислорода ( $P_aO_2$ ) в артериальной крови — > 45 и < 70 мм рт. ст. соответственно) и нарушениями дыхания во сне, причем в отсутствие альтернативных причин (обструктивных или рестриктивных заболеваний легких; патологических состояний грудной стенки, таких как кифосколиоз; нервно-мышечных нарушений и врожденной центральной гиповентиляции) [12]. На ОАС приходится ~ 90% нарушений дыхания во сне, вызванных синдромом гиповентиляции при ожирении, при этом у остальных 10% пациентов наблюдается связанная со сном гиповентиляция, характеризующаяся гипоксемией, которая не связана с обструктивными явлениями ОАС, а именно обструктивным апноэ или гипопноэ во сне [13].

Точная распространенность синдрома гиповентиляции в общей популяции неясна, хотя, по оценкам исследований, составляет 0,15–0,30%, однако показано, что частота данного расстройства у лиц с ожирением значительно выше — от 19 до 31%. У последних  $P_aCO_2$  составляет > 45–50 мм рт. ст., поскольку снижена чувствительность к гиперкапнии и/или гипоксии, а кроме того, при повышенной потребности в вентилизации дыхательные мышцы не могут

выполнять необходимую работу ввиду механического ограничения, создаваемого жировой тканью. Альвеолярная вентиляция снижается из-за поверхностного и неэффективного дыхания, снижается общий объем вдоха и выдоха, усиливается вдох и поднимается диафрагма. В положении лежа симптомы нарастают, так как на диафрагму воздействует внутрибрюшное давление, что, в свою очередь, приводит к увеличению внутригрудного давления, изменению респираторного объема и нарушению легочной функции. Наиболее тяжелая форма данного нарушения известна как синдром Пиквика, который характеризуется тяжелой степенью ожирения, нарушением ритма дыхания, сонливостью, цианозом, вторичной полицитемией и дисфункцией ПЖ.

Лишний жир на шее, груди или поперек живота может затруднять глубокое дыхание, а также вырабатывать влияющие на его характер гормоны. Тогда возникают проблемы с тем, как мозг контролирует дыхание. Появляются такие симптомы, как одышка, дневная вялость или сонливость, особенно если имеется еще и ОАС, головокружение, усталость или крайняя утомляемость, головные боли. В дополнение к вышеперечисленным симптомам близкие люди пациента отмечают громкий храп, больной испытывает проблемы с дыханием по ночам.

Если при ожирении диагностирован синдром гиповентиляции, пациент должен изменить образ жизни, чтобы достичь здорового веса и поддерживать его, а также быть физически активным. Может понадобиться аппарат для поддержания постоянного положительного давления в ДП (СРАР) или другое дыхательное устройство в ночное время, позволяющее сохранять ДП открытыми и повышать уровень кислорода в крови. Другие методы терапии могут включать хирургическое вмешательство для снижения веса или медикаментозное лечение.

Необходимо отметить роль лептина — белка, синтезируемого жировой тканью. Он воздействует на центральный дыхательный центр, стимулируя вентиляцию легких. При этом у лиц с ожирением и нарушениями дыхания во сне его уровень в крови повышен по сравнению с теми, у кого дыхание во сне остается нормальным. Повышение содержания лептина при ожирении может компенсировать повышенную нагрузку на дыхательную систему путем поддержания адекватной вентиляции легких. Однако в некоторых случаях этот стимулирующий эффект лептина снижен, что предрасполагает к гиповентиляции и последующей гиперкапнии [14].

В связи с эпидемией ожирения неизбежно растет распространенность гиповентиляции, которую зачастую недооценивают, а иногда не диагностируют вовсе. Отсутствие должного лечения у таких пациентов снижает качество жизни, приводит к длительным госпитализациям, утяжелению сопутствующих заболеваний, связанных с этим состоянием, а также высокой смертности. Ранняя диагностика и своевременное назначение терапии имеет решающее зна-

чение для снижения смертности и заболеваемости при данном синдроме. Распознавание клинических характеристик и прогностических факторов во время ночной полисомнографии и регулярных посещений клиники может дать ключ к ранней диагностике. Мультидисциплинарный и междисциплинарный подходы к ведению пациентов и реабилитационные программы, вероятно, окажут большее влияние на сердечно-сосудистые, метаболические и дыхательные показатели.

Необходимо упомянуть о синдроме врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ), который также называют «синдромом проклятия Ундины». Иногда его считают «обычным апноэ», но это ошибка. СВЦГ – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся нарушением автономного контроля дыхания. Оно занесено в МКБ-10 под кодом G 47.35. Впервые болезнь была подробно описана Дж. Севрингаусом и Р. Митчеллом в 1962 г. До того, как они обследовали пациента, у которого поражение головного мозга приводило к нарушению дыхания, механизм развития ДН в подобных случаях не был ясен.

Уместно привести отрывок из легенды: «Однажды храбрый рыцарь Гульбрандт заблудился в лесу. Приют он нашел в хижине рыбака, где увидел его приемную дочь Ундину и влюбился в нее. Ундина была бессмертной дочерью морского владыки. Ради любимого она отказалась от дара бессмертия, согласившись на брак. Перед алтарем жених поклялся ей в верности: “Дыханье каждого моего утреннего пробуждения будет залогом любви и верности тебе”. Спустя несколько лет, узнав об измене любимого, Ундина сказала: “Ты поклялся мне своим дыханием? Так знай, пока ты бодрствуешь, оно будет при тебе, но как только ты уснешь, дыхание покинет твое тело, и ты умрешь”. С тех пор Гульбрандт мог дышать, только пока помнил об этом». Заболевание проявляется первичной альвеолярной гиповентиляцией во время сна (а в более тяжелых случаях – и в период бодрствования), характеризуется отсутствием автономного контроля над процессом дыхания, снижением чувствительности к гиперкапнии и гипоксемии. В доступных публикациях описаны ~ 1 200 случаев данного заболевания [15].

Частота встречаемости СВЦГ точно неизвестна; по данным французских авторов, заболевание встречается в 1 случае на 50–200 тыс. новорожденных [16]. Особенность в том, что у детей с этим синдромом отсутствуют какие-либо грубые анатомические нарушения. Предполагаемой причиной заболевания является мутация гена *RHOX2B*, которая ведет к нарушению работы дыхательного центра. При этом отсутствует чувствительность к гипоксемии и гиперкапнии, которая может проявиться как сразу после рождения, так и позже. Ген, определяющий развитие СВЦГ, был обнаружен только в 2003 г.

Дыхание больных не страдает во время бодрствования, но во время сна развивается гиповентиля-

ция. В наиболее тяжелых, с ранней манифестацией, случаях дыхание нарушается и при бодрствовании. Помимо «классических» симптомов (проблемы с дыханием во сне, вегетативные нарушения – обмороки, чрезмерное потоотделение, нарушение чувствительности к гипоксемии) пациенты часто демонстрируют проблемы с вниманием и обучаемостью. Точная этиология этих нарушений не установлена.

Новый этап в исследовании СВЦГ связан с развитием методов нейровизуализации. Находки при магнитно-резонансной томографии показали, что, возможно, проблемы с памятью связаны с хронической гипоксией мозга, либо с нарушением развития структур ствола мозга, мозжечка, а также таламуса и гиппокампа – структур, отвечающих за формирование памяти. Особый интерес представляет повреждение свода мозга и сосцевидных тел (*corpora mamillaria*), так как эти структуры повреждаются и при других патологиях, связанных с нарушением памяти. R. Kumar et al. сообщают об уменьшении объема сосцевидных тел у детей с СВЦГ [17].

Подобные изменения возникают также при дефиците тиамина и магния (например, у больных хроническим алкоголизмом), бери-бери, анорексии и т. п., в результате чего развивается синдром Вернике–Корсакова, для которого характерны нарушения памяти. Отсутствие дефицита тиамина и магния – важный критерий выживаемости нейронов в условиях гипоксии.

Отдельной проблемой для больных и врачей является то, что это заболевание встречается достаточно редко, и специалист может просто упустить его при постановке диагноза. В 1999 г. Американское торакальное общество опубликовало руководство по диагностике и ведению таких больных, впоследствии пересмотренное в 2003 г. Этот документ содержит практическую информацию как для медиков, так и для родителей больных детей. Особенно подчеркивается необходимость своевременной диагностики, в частности выявление мутации *RHOX2B*. Особо подчеркивается том, что вовремя не диагностированный случай заболевания может привести к смерти.

Специфического лечения синдрома до недавнего времени не было: применялись только трахеостомия и перевод на искусственную вентиляцию легких. Несколько лет назад хирурги разработали операцию, при которой устанавливается стимулятор диафрагмальных нервов. Подобная операция была проведена в 2010 г. и в РФ, в Новосибирске. До этой операции маленькая пациентка провела в реанимации местной больницы почти 5 лет. Детей с этим синдромом необходимо оперировать как можно раньше, пока хроническая гипоксия мозга не привела к необратимому отставанию в развитии. Возможно, в ближайшем будущем получит распространение пренатальная диагностика этой патологии, наряду с новыми методами лечения, возвращающими пациентов к нормальной жизни.

Отдельно следует отметить т. н. ложный синдром Ундины. При этом случае нарушения дыхания носят

психосоматический характер и сочетаются с танатофобией (боязнью умереть). Пациенты с ложным синдромом Ундины боятся засыпать, стараются всегда иметь доступ к свежему воздуху. У них, как правило, затруднен вдох (в отличие от БА), а также часто отмечается демонстративное, истерическое поведение.

### Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна

СОАС возникает в возрасте 40–60 лет и встречается в основном у мужчин. Это состояние, при котором люди с крайней степенью ожирения испытывают альвеолярную гиповентиляцию (не способны дышать достаточно глубоко и быстро), что ведет к низкому уровню  $O_2$  и высокому уровню  $CO_2$  в крови.

СОАС не только встречается гораздо чаще, чем центральное апноэ сна, но и является распространенным заболеванием во многих частях мира. У  $\sim 1/5$  американцев есть, по крайней мере, легкая форма СОАС. Поскольку мышечный тонус тела обычно ослабевает во время сна, и поскольку на уровне горла ДП человека состоят из стенок из мягких тканей, которые могут разрушаться, легко понять, почему дыхание может быть затруднено во время сна – особенно у людей с ожирением. Хотя у многих людей в течение жизни возникают эпизоды ОАС, гораздо меньший процент людей страдают от хронического тяжелого ОАС.

СОАС характеризуется наличием эпизодов апноэ или гипопноэ во время сна, возникающих из-за частичной или полной обструкции ДП при сохранении нормальных дыхательных движений. Прерывание ночного сна и артериальная гипоксемия вызывают дневную сонливость, усталость и нарушение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Апноэ во время сна чаще всего возникает у пациентов с ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, абдоминальным типом ожирения и с большим обхватом шеи. Кроме того, увеличение окружности талии в возрасте  $\sim 30$  лет само по себе является фактором риска развития ОАС в пожилом возрасте. Однако ОАС встречается и у худощавых пациентов, что свидетельствует о наличии и других факторов риска, таких как атипичные размеры черепа и др.

Таким образом, ожирение является одним из значимых факторов снижения вентиляционной функции легких. Наиболее выраженные изменения отмечаются при 2-й стадии ожирения. Достоверно снижены показатели функции внешнего дыхания (ФВД): жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю с, пиковая и максимальная объемные скорости [18]. Степень нарушения вентиляционных параметров определяется типом ожирения, причем наиболее значимые изменения наблюдаются при абдоминальном типе ожирения у мужчин. Морфологические изменения диафрагмы и межреберной мускулатуры в виде исчезновения поперечной исчерченности, истончения деструкции отдельных волокон, замещения разрушенной ткани

жировыми клетками с формированием прослойки жировой ткани приводят к нарушению сократительной функции диафрагмы и нарушению ФВД. Снижение вентиляционной функции легких при ожирении, кроме того, определяется и нарушением иннервации диафрагмы, обусловленной хронической гипоксической нейропатией *n. phrenicus*.

Скрининговые программы по выявлению ожирения и его осложнений должны проводиться врачами и медицинским персоналом, работающим в первичном звене здравоохранения. Следует выявлять детей с ожирением и его осложнениями при профилактических осмотрах. Дети с ожирением должны проходить скрининг на выявление АГ, дислипидемии, СОАС, инсулинорезистентности и при их обнаружении должны направляться к соответствующим специалистам для уточнения диагноза и терапии [19].

Наиболее актуальным в отношении взаимосвязи ожирения с СОАС является исследование 1 167 пациентов, среди которых  $\sim 39\%$  имели средние значения ИМТ 36,5 кг/м<sup>2</sup> [20]. Первичными респираторными нарушениями у них были СОАС (19%) и БА (15%). Логистический анализ регрессии показал прямую корреляцию между наличием ожирения с респираторными заболеваниями (отношение шансов – 1,58; 95%-ный доверительный интервал – 1,22–2,03;  $p < 0,001$ ), наиболее высокую с БА и СОАС. Авторы сделали вывод, что наличие ожирения является независимым фактором риска развития респираторных заболеваний, в первую очередь СОАС и БА.

### Ожирение и бронхиальная астма

Ожирение и БА в силу высокой распространенности и медико-социальной значимости относятся к глобальным проблемам здравоохранения. При анализе клинко-эпидемиологических параллелей возникает стандартное предположение, что между двумя часто встречающимися процессами имеется простая корреляция. Однако ординарная статистическая корреляция не раскрывает причинно-следственной связи. БА способствует ожирению в силу сниженной двигательной активности пациентов? Или, наоборот, ожирение провоцирует развитие БА, поскольку дыхательным мышцам труднее справляться с работой, поэтому снижаются дыхательные объемы, быстрее формируется бронхообструкция и нарушается легочная механика [21]?

Для доказательства причинно-следственных связей между БА и ожирением требуются хорошо спланированные проспективные когортные исследования. Анализ 8 европейских когорт (*Global Allergy and Asthma European Network*), результатов опубликованных исследований (Швеция, Германия, Бразилия, Беларусь, США), а также 2 метаанализов подтверждают дозозависимую ассоциацию между избыточным весом или ожирением и БА. Согласно этим 2 метаанализам, у детей с избыточной массой тела риск развития БА выше, чем у их сверстников с нормальным весом [22]. Еще более тесной оказыва-



ется такая взаимосвязь у лиц с ожирением. Еще один метаанализ проспективных эпидемиологических исследований показал, что ожирение предшествует БА и в ~ 2 раза увеличивает риск ее развития у мужчин в общем тренде [23]. Кроме того, ожирение является фактором риска персистенции и тяжести симптомов БА у детей и взрослых [24].

Ассоциация астмы и ИМТ изучалась у 3 095 взрослых пациентов, болеющих БА  $\geq 5$  лет, при проведении национального опроса в США. Авторы сделали вывод о том, что ожирение увеличивает тяжесть БА. Пациенты с ожирением чаще отмечались постоянные симптомы, пропуск рабочих дней, потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах, использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС). Кроме того, у таких больных, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ, реже наблюдалась ремиссия заболевания, у них преобладала тяжелая персистирующая БА [25]. Данные Британского торакального общества продемонстрировали аналогичные тенденции. У 666 пациентов с тяжелой БА регистрировалась разная потребность в лекарственных препаратах в зависимости от ИМТ (нормальный вес при ИМТ 18,50–24,99; избыточный – 25,00–29,99; ожирение –  $\geq 30$ ). Пациентам с БА и ожирением чаще требовалась поддерживающая терапия ГКС (48,9 vs 40,4 и 34,5% с избыточным и нормальным весом соответственно). Авторы данного исследования подчеркивают, что у пациентов с тяжелой БА имеются особые характеристики, зависящие от ИМТ, которые позволяют выделить отдельный клинический фенотип пациентов с тяжелой БА и ожирением [26]. Проведенный кластерный анализ и тесты по контролю БА также подтвердили, что ожирение является причиной нарушения физиологии дыхания и может приводить к одышке, которая отмечается значительно чаще при избыточном весе.

Факторы прямого влияния ожирения на физиологию дыхания обусловлены увеличением массы и снижением растяжимости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг ребер, а также связанным с этим затруднением в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, при избыточном отложении жира в брюшной полости развивается дисфункция диафрагмы, которая заключается в диспропорции соотношения длины и напряжения мышечных волокон вследствие их перерастяжения, что ограничивает экскурсию диафрагмы [27].

Связанная с ожирением рестрикция легочной механики индуцирует серию биофизических эффектов в легких, нарушающих физиологию дыхания, в т. ч. сокращение легочных объемов, увеличение сопротивления в мелких ДП, варибельность пикового потока, повышение бронхиальной гиперреактивности, которые способствуют развитию БА. У отдельных больных с ожирением влияние на функцию легких и легочную механику приводит к появлению сим-

птомов одышки, не связанных с патофизиологией БА [28].

Сегодня хорошо известно, что жировая ткань обладает эндо-, ауто- и паракринной функциями, здесь вырабатываются различные адипокины с про- и противовоспалительным эффектами: лептин; IL-6; свободные жирные кислоты; протеин, стимулирующий ацетилирование; ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1); трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$ ; ангиотензиноген и др. Жировая ткань содержит важные регуляторы липопротеинового метаболизма: липопротеиновую липазу (ЛПЛ); гормончувствительную липазу (ГЧЛ); протеин, переносящий эфиры холестерина. Баланс между противовоспалительными (адинопектин) и провоспалительными (лептин, резистин) адипокинами играет важную роль в ассоциативной связи ожирения и БА [29].

Здесь необходимо снова упомянуть о лептине – пептидном гормоне (т. н. гормоне голода), регулирующем энергетический обмен в физиологических условиях, т. е. он регулирует потребление энергии и ее расходование. В настоящее время он рассматривается как регулятор основного обмена, кроветворения, термогенеза, репродукции ангиогенеза. Как цитокин лептин обеспечивает тимический гомеостаз и может влиять на секрецию цитокинов острой фазы, таких как IL-1 и TNF- $\alpha$ . Лептин связан со статусом питания и противовоспалительным Th1-иммунным ответом. Снижение концентрации лептина плазмы во время лишения пищи приводит к нарушению иммунной функции. Подобно другим противовоспалительным цитокинам, способствуя дифференциации Th1-клеток, он может модулировать начало и прогрессирование аутоиммунных реакций [30].

Современные концепции предполагают, что в ходе развития ожирения гипертрофия жировой ткани приводит к местной тканевой гипоксии, фокальному некрозу адипоцитов и, как следствие, к усилению рекрутирования макрофагов через активацию *Toll*-подобных рецепторов (TLR). В результате активации макрофагов повышается секреция TNF- $\alpha$ , IL-1 и -6, активируются молекулы адгезии, фагоцитоз, оксидативный стресс. Лептин влияет на воспаление путем усиления синтеза и высвобождения лейкотриенов из альвеолярных макроцитов и лимфоцитов [31, 32]. Такую гипотезу подтверждают результаты исследований, согласно которым лептин *in vitro* и *in vivo* регулирует системы IL [33].

Примечательно, что в детстве уровень лептина выше у мальчиков, чем у девочек, что может объяснить превалирование БА у мальчиков, чем у девочек, а уровень лептина среди взрослых выше у женщин, чем у мужчин, так же как и показатели заболеваемости БА. Специфическая роль лептина в развитии БА еще далека от разрешения. Изучаются роль и место активации других клеток, изменения процессов сигнальных путей, поляризация Т-клеток и активация Th2-ответа, значение TGF- $\beta$  и эотаксина [29].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли хронического воспаления жировой ткани, которое рассматривается как следствие и причина ожирения и связанных с ним многочисленных заболеваний. Это воспаление характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и нарушениями метаболизма жировой ткани, повышением в крови С-реактивного белка, фибриногена, выдыхаемого оксида азота (FeNO), лейкоцитов, коррелирующих с выраженностью процесса [34]. При воспалении жировой ткани, как и при других воспалительных процессах, развивается фиброз. Адипоциты и преадипоциты под влиянием активированных макрофагов продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, локализуемые в виде аморфной массы вокруг адипоцитов и свидетельствующие о повреждении жировой ткани. Так, снижение веса в результате хирургического лечения приводит к уменьшению системных параметров воспаления и инфильтрации жировой ткани макрофагами, но не снижает степень фиброза. Такая необратимость фиброза в определенной степени объясняет безуспешность терапии при ожирении [35].

В развитии как БА, так и ожирения принимают участие тучные клетки, являющиеся источником и мишенью для адипоцитокинов. Под действием сигнализационных молекул изменяется секреция IL-9 и -33, стрессорных молекул, включая кортикотропин-высвобождающий гормон (CRH) и нейротензин (NT), которые, в свою очередь, оказывают синергическое действие на секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) тучными клетками. IL-3 усиливает высвобождение VEGF, индуцированное субстанцией Р (SP), и высвобождение TNF, индуцированное нейротензином. Как IL-9, так и IL-33 способствуют инфильтрации легких тучными клетками и усиливают аллергическое воспаление, малочувствительное к бронходилататорам. Эти молекулы, экспрессированные на тучных клетках человека, оказывают аутокринный эффект [36].

Патогенетическое значение воспаления жировой ткани для развития БА имеют медиаторы воспаления, продуцируемые жировой тканью. Они модулируют, с одной стороны, иммунные реакции в легких, с другой – хроническое, неустойчивое, хотя и невысокое по интенсивности, воспаление жировой ткани, что влияет на готовность ДП к развитию обструкции. Ожирение приводит к снижению эластичности легких, падению легочных объемов и уменьшению калибра дистальных ДП, а также гиперреактивности бронхов, изменению легочного кровотока, вентиляционно-перфузионному несоответствию, формированию хронической обструкции ДП из-за нарушения тонуса и сокращения гладких мышц. С этим механизмом связано усугубляющее влияние ожирения на течение БА и тяжесть ее проявлений [37].

Среди опубликованных в последние годы работ представлены данные с разным уровнем доказа-

тельности о том, что снижение веса больных с избыточным ИМТ оказывает благоприятное действие на общий статус здоровья и улучшает контроль БА, функцию легких, уменьшает тяжесть симптомов заболевания и улучшает состояние здоровья. Особую ценность представляет руководство Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, включающее анализ 30 исследований. Показано, что ожирение повышает риск развития БА в 1,82 раза у взрослых и в 1,98 раза – у детей [38].

Говоря о современных подходах к решению данной проблеме, необходимо упомянуть о микробиоме, под которым понимают все гены, находящиеся внутри данной микрофлоры (микробиоты). Это совокупность геномов микроорганизмов, занимающих одну экологическую нишу, например обитателей кожи человека или его кишечника и других систем. Микробиом ДП может быть изменен при БА с ожирением. Недавнее исследование, проведенное при очистке бронхов у больных тяжелой БА, показало, что ИМТ был связан с изменениями микробного состава ДП и меньшим количеством эозинофилов в легочной ткани [39]. Пока неясно, вызывают ли эти изменения микробиома снижение количества эозинофилов или просто являются несвязанным следствием других процессов, наблюдаемых при ожирении (таких как другие иммунные нарушения или повышенный гастроэзофагеальный рефлюкс).

#### Генетика, эпигенетика и геномика

Наследственный компонент значим как при БА, так и при ожирении, однако эти исследования взаимосвязанных генетических вариантов не показали обнадеживающих результатов. Тем не менее сообщается о нескольких генах, ассоциированных с БА и ИМТ, таких как *PRKCA*, *LEP* и *ADRB3* [40]. В крупнейшем на сегодняшний день педиатрическом исследовании геномной ассоциации (GWAS), в котором приняли участие > 23 000 детей и взрослых, сообщалось о гене *DENND1B*, хотя основной однонуклеотидный полиморфизм (SNP) не был обнаружен и не воспроизводится в независимых когортах [41]. Другие подходы дали более обнадеживающие результаты. В ходе анализа генов в зависимости от окружающей среды *L. Wang et al.* обнаружили, что 7 SNP в 17q21 (хорошо известный локус, ассоциированный с БА) были связаны с ИМТ только у субъектов с БА в 2 независимых когортах [42].

В небольшом пилотном исследовании с участием 32 детей *D. Rastogi et al.* описали дифференциальные паттерны метилирования ДНК по всему эпигеному у детей в зависимости от их ожирения и астматического статуса [43]. Проведя анализ транскриптома CD4+ Т-клеток, те же авторы сообщили о путях, связанных с Th1, которые по-разному экспрессируются у детей с БА и ожирением, по сравнению с их ровесниками без ожирения [44]. Исследование, проведенное на мышах и людях, показало, что экспрессия гена *CH13L1* может быть вызвано ди-



етой с высоким содержанием жиров и его продукт (хитиназа-3-подобный белок 1) может способствовать как ожирению туловища, так и симптомам БА.

Таким образом, хотя БА при ожирении не может быть напрямую обусловлена генетическими полиморфизмами, на нее может влиять эпигенетическая или транскриптомная регуляция. Использование генетических методов также позволяет проанализировать множество потенциальных факторов, способных нарушить связь между ожирением и БА, среди которых социально-экономический статус, особенности образа жизни и воздействие окружающей среды. Используя подход менделевской рандомизации, *R. Granell et al.* сконструировали взвешенную оценку аллелей, используя 32 SNP, которые, как известно, связаны с ИМТ, и продемонстрировали, что эта оценка также сильно связана с БА у детей школьного возраста. Аналогичным образом у взрослых *T. Skaaby et al.* использовали оценку из 26 SNP, ассоциированных с ИМТ, и обнаружили, что ИМТ связан с более высоким риском развития БА и снижением функции легких [45].

Таким образом, ассоциация между ожирением и БА не является обычным статистическим совпадением или систематическим сочетанием двух распространенных мультифакториальных заболеваний. Взаимосвязь между БА и ожирением строго соответствует критериям коморбидности, которые включают в себя: причинно-следственные связи; общие факторы риска, обусловленные взаимодействием генетики и окружающей среды; дозозависимые взаимоотношения; биологическую вероятность, соответствующую по времени последовательности наступления событий. Поэтому так важно соблюдать рекомендации по снижению факторов риска, такие как баланс между питанием и расходом энергии, управление весом, физическая активность, отказ от курения при БА в сочетании с мониторингом программ лечения.

### Углеводные нарушения и сахарный диабет

Согласно обновленным данным ВОЗ, с 1980 по 2014 г. число пациентов с СД выросло со 108 млн до 422 млн. В странах с низким и средним уровнем дохода распространенность СД растет быстрее, чем в странах с высоким уровнем дохода. СД является одной из ведущих причин слепоты, почечной недостаточности, сердечных приступов, инсульта и ампутации нижних конечностей. С 2000 по 2019 г. смертность от СД увеличилась на 3% [46]. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021, по данным регистра, составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них СД 1-го типа – 5,5% (265,4 тыс.), СД 2-го типа – 92,5% (4,43 млн), других типов – 2,0% (99,3 тыс.) [47].

Многие исследования показывают повышенный риск развития легочной патологии при плохом контроле за состоянием глюкозы крови. В этих случаях всегда имеется опасность БА, воспаления легких,

хронического бронхита курильщиков, ХОБЛ и легочного фиброза. Пока среди экспертов не решен вопрос о т. н. диабетической пневмопатии (диабетическом заболевании легких), однако исследование *Freemantle Diabetes Study* показало, что у пациентов с СД 2-го типа легочная функция за 7 лет наблюдения снизилась в 2 раза по сравнению с лицами без СД.

В исследовании с участием 1 600 пробандов без СД в возрасте 40–60 лет со сниженной легочной функцией было установлено, что чем выше уровень глюкозы крови через 2 ч после еды, тем хуже легочная функция – все это на фоне выражено повышенного уровня гликозилированного гемоглобина HbA1C и повышенной инсулинорезистентности [48]. Также показано, что нарушенная толерантность к глюкозе, ухудшая тот же HbA1C и инсулинорезистентность, соответственно воздействует и на легочную функцию. В том же исследовании у пациентов с СД уже при уровне HbA1C > 9% повышен риск развития БА и ХОБЛ.

Обмен кислорода между маленькими кровеносными сосудами и альвеолами легких у больных СД со стажем ограничен. Это микроциркуляторное нарушение определяется сегодня как диабетическая микроангиопатия сосудов легких. Оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена была проведена у 744 человек, проживающих в Можайском районе Московской обл. [49]. Группа формировалась с помощью опросника FINDRISK для оценки риска СД (Финляндия). В исследование включались лица, набравшие  $\geq 12$  баллов по шкале данного опросника. Для выявления наличия СОАС и сочетанной дневной сонливости применялись Эпвортская шкала и анкета скрининга апноэ сна (использовались общий балл и отдельно вопросы о храпе и остановках дыхания во сне). Показано, что распространенность абдоминального ожирения, диагностируемого по окружности талии, составляла 59,3% у мужчин и 54,1% – у женщин. Обнаружены положительные корреляции между ИМТ и храпом – 0,3 ( $p = 0,0001$ ), ИМТ и остановкой дыхания – 0,2 ( $p = 0,0001$ ), ИМТ и сонливостью в дневные часы – 0,1 ( $p = 0,007$ ), прямая корреляция между возрастом и храпом – 0,2 ( $p = 0,0001$ ), возрастом и остановкой дыхания во сне – 0,1 ( $p = 0,028$ ). Было обнаружено также увеличение риска развития остановки дыхания во сне в 4, 7 раза у больных с АГ. После стратификации больных по возрасту сохранялся повышенный риск остановки дыхания у больных СД 2-го типа в 2,8 раза, у лиц с нарушением толерантности к глюкозе – в 1,9 раза, у лиц с нарушением метаболизма глюкозы натощак – в 1,6 раза. После стратификации больных по ИМТ у больных с СД 2 оставалось повышение риска остановки дыхания в 2,7 раза. Относительный риск возникновения храпа у лиц с различными нарушениями углеводного обмена по сравнению с нормальной гликемией составлял 1,1–1,2. Все

виды нарушения углеводного обмена увеличивают риск нарушений дыхания в 1,2–1,6 раза. Авторы исследования констатируют, что нарушения углеводного обмена, избыточная масса тела, ожирение являются факторами, повышающими риск возникновения храпа и нарушений дыхания во сне и рекомендуют обследовать указанные контингенты пациентов при помощи как анкетирования, так и дальнейшего углубленного диагностического обследования.

### **Сахарный диабет и бронхиальная астма**

Сочетание БА и СД активно изучается. Триада БА, СД и ожирения иногда рассматривается как комплексное заболевание, частота которого растет с 1990-х гг. Показано, что распространенность БА составляет ~ 10% среди пациентов с СД 1-го типа моложе 20 лет и 16,1% - у пациентов с СД 2-го типа в различных этнических группах [50].

БА традиционно считается заболеванием с сильной Th2-цитокиновой экспрессией, а при инсулинозависимом СД (1-го типа) имеется экспрессия Th1-клеток. Было бы логично предположить, что эти два заболевания не должны развиваться совместно. Однако эпидемиологические исследования свидетельствуют об обратном. Согласно гипотезе «гигиены», ранняя стимуляция инфекциями способствует созреванию иммунного ответа и оказывает протективный эффект на развитие в последующем как СД, так и БА [51]. Эпидемиологические исследования подтверждают также, что окружающая среда оказывает влияние на развитие как аутоиммунного (СД 1-го типа), так и иммунозависимого заболеваний – БА. У больных БА выявлена высокая корреляционная связь обратного характера между содержанием инсулина и кортизола в крови.

Особо необходимо отметить состояние диабетического кетоацидоза (ДКА), который занимает первое место по распространенности среди острых осложнений эндокринных болезней. ДКА возникает из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина, который развивается за несколько часов или дней. Дефицит инсулина приводит к гипергликемии и осмотическому диурезу. В результате развиваются дегидратация и теряются электролиты плазмы. Для этих состояний характерны гипервентиляция либо дыхание Куссмауля. Изменяется главным образом глубина дыхания, а не его частота. Выраженность нарушений дыхания зависит от степени метаболического ацидоза. В связи с этим, помимо всех необходимых параметров, нужно следить за уровнем азота мочевины крови и газами артериальной крови.

Таким образом, СД как системное заболевание связано с воспалением и окислительным стрессом. Оно может поражать многие органы, такие как почки, сетчатка, нервная и сосудистая системы. Патфизиология, механизмы и последствия СД для этих органов были широко изучены. Однако не было проведено никакой работы по концепции легких как органа-мишени при СД и его влиянии на легочные

заболевания. В исследовании *Khatteb et al.* изучалось влияние СД и гипогликемических средств на заболевания легких, включая БА, ХОБЛ, идиопатический легочный фиброз, ЛГ и рак легких. Также были рассмотрены потенциальные механизмы, с помощью которых эти эффекты могут повлиять на пациентов с заболеваниями легких. Результаты показали, что СД может влиять на тяжесть и клиническое течение нескольких заболеваний легких.

И хотя связь СД с легкими эпидемиологически и клинически хорошо установлена, особенно при БА, лежащий в ее основе механизм и патофизиология до конца не изучены. Было предложено несколько механизмов, в основном связанных с провоспалительными и пролиферативными свойствами СД, но также в связи с микро- и макрососудистыми эффектами СД в легочной сосудистой сети. Кроме того, показано, что гипогликемические препараты могут по-разному влиять на заболевания легких. Например, метформин считается потенциальным терапевтическим средством при заболеваниях легких, в то время как было показано, что инсулин усугубляет заболевания легких. Это свидетельствует о том, что действие инсулина выходит за рамки гипогликемических свойств [52].

### **Сахарный диабет и фиброз легких**

Постоянное воспаление легочной ткани может привести к фиброзу легких. В результате воспалительных процессов ткани органов повреждаются и заменяются нефункциональными рубцовыми тканями. Между альвеолами легких и окружающими кровеносными сосудами образуется все больше уплотненной и рубцовой ткани. В результате нарушается обмен дыхательных газов. В этом случае поступление кислорода в кровь ограничено. Поскольку объем рубцовой ткани увеличивается, легкие теряют эластичность, становятся жестче и не могут нормально расширяться. Дыхание затруднено, потому что для вдоха требуется все больше усилий.

Пациенты с СД подвержены более высокому риску развития фиброза легких. Результаты исследований показали, что фиброз легких часто развивается у людей с заболеванием почек, особенно на фоне развития поздних осложнениями СД [53].

### **Сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких**

СД и ХОБЛ чаще преобладают среди лиц старше 40 лет. При этом установлено, что ХОБЛ на фоне СД протекает тяжелее: более выражена ДН, чаще возникают обострения, значительнее изменения микрососудов паренхимы легких. Мультисрезовая или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выявляет патологию микрососудов паренхимы легких как проявление универсальной диабетической микроангиопатии, которая, вероятно, играет решающую роль в неблагоприятном течении заболевания. Данные литературы свидетельствуют

ют о недостаточной изученности проблемы ХОБЛ и СД [54].

Интересное исследование клинико-инструментальных и компьютерно-томографических особенностей течения ХОБЛ с СД [55]. Выявлен целый ряд особенностей: во-первых, у больных ХОБЛ с сопутствующим СД правожелудочковая сердечная недостаточность (ПЖСН) протекала тяжелее. Кроме этого, гиперреактивность бронхов, частота обострений > 3 раз в год чаще наблюдались у этих пациентов. И хотя пациенты ХОБЛ с СД курили менее длительно и интенсивно, у них была выявлена более тяжелая одышка.

У больных ХОБЛ с сопутствующим СД боль в грудной клетке отмечалась реже, а участие в дыхании вспомогательной мускулатуры – чаще, чем у пациентов ХОБЛ без СД. Отмечено также, что у пациентов с СД чаще наблюдались полицитемия и гипоксемия, чем у пациентов без СД.

КТ-изменения легких у пациентов ХОБЛ и СД можно разделить на 2 группы: 1) признаки, характерные для ХОБЛ и перенесенного воспалительного процесса; 2) признаки микроциркуляторных нарушений. К признакам ХОБЛ и неспецифических изменений можно отнести утолщенные и деформированные бронхи, эмфизему, кисты, бронхоэктазы, утолщение плевры и плевральные спайки, интраплевральные кальцинаты, туберкулому. Признаки нарушения микроциркуляции – расширенные сосуды паренхимы, в т. ч. очаговоподобные тени размерами 2–5 мм, четкообразное расширение сосудов, – встречались у больных СД и ХОБЛ в сочетании с СД. Расширенные и деформированные сосуды наблюдались и у больных ХОБЛ, однако у них чаще имели место утолщенные и деформированные бронхи, бронхоэктазы и выявлялась эмфизема.

Наблюдаемые пациенты ХОБЛ с СД при наличии хронического легочного сердца имели более выраженную ПЖСН. По данным литературы, при СД развивается дисфункция ПЖ, которая не зависит от сопутствующей АГ [56]. Выявленное в обсуждаемом исследовании повышение легочного сосудистого сопротивления у больных ХОБЛ и СД, свидетельствующее о микроциркуляторных нарушениях, может играть важную роль в прогрессировании ПЖСН. По клиническим проявлениям ДН группы ХОБЛ с СД и без него не различались. Однако у пациентов с СД определялись более выраженная гипоксемия и степень тяжести ДН по уровню  $P_aO_2$ . Эти изменения связаны с нарушением альвеолярно-капиллярного транспорта при СД. Кроме этого, в исследовании показано снижение  $SpO_2$  и диффузионной способности легких у пациентов с хронической гипергликемией.

Преобладание полицитемии у больных ХОБЛ с СД связано с компенсаторной реакцией на более значимую гипоксемию. И хотя пациенты были рандомизированы по полу, возрасту и стадиям ХОБЛ, при СД заболевание протекало заметно тяжелее:

с более выраженной гипоксемией, СН и более частыми обострениями ХОБЛ. В этом основную роль играет диабетическая микроангиопатия легких.

Как было отмечено выше, гиперреактивность бронхов у пациентов ХОБЛ с СД встречается чаще, что также подтверждено данными исследованием. Ранее упомянутое более редкое возникновение боли при сочетании ХОБЛ с СД связано с диабетической нейропатией. Сосудистые изменения по данным МСКТ наблюдались у пациентов СД и ХОБЛ. Однако только при ХОБЛ эти признаки сочетались с утолщением и деформацией бронхов, бронхоэктазами, эмфиземой и являлись следствием ХОБЛ и перенесенного воспалительного процесса.

При СД признаки нарушения микроциркуляции легких рассматриваются как проявление диабетической микроангиопатии, что морфологически манифестируется в виде внутрисептальных перикапиллярных узелков, гранулематоза в стенках мелких артерий. МСКТ выявляет микроангиопатию легких у диабетиков как одно из проявлений универсальной ангиопатии. Таким образом, микроангиопатия легких играет решающую роль в неблагоприятном течении ХОБЛ у больных СД.

ДП при ХОБЛ постоянно сужены. Наиболее важным фактором риска является курение. ХОБЛ в настоящее время является четвертой по значимости причиной смерти во всем мире. Стойкие воспалительные процессы ответственны за постоянное сужение ДП при ХОБЛ. Это приводит к изменениям, которые в некоторых случаях перестают регрессировать.

СД чаще встречается у людей с ХОБЛ, чем в среднем среди населения. В частности, пациенты с запущенной формой ХОБЛ часто одновременно болеют и СД. Это наблюдение согласуется со знанием того, что существует общее пересечение признаков заболевания СД и ХОБЛ. Например, оба заболевания сопровождаются постоянным воспалением в организме. Эксперты предполагают, что воспалительные процессы при ХОБЛ способствуют развитию или ухудшению СД. И наоборот, повышает ли наличие СД риск развития ХОБЛ, до сих пор не выяснено.

В систематическом обзоре *S. Gläser et al.* обсуждается сложная взаимосвязи между ХОБЛ и СД 2-го типа. Полученные данные свидетельствуют о том, что СД может ухудшать прогрессирование и прогноз ХОБЛ вследствие прямого воздействия гипергликемии на физиологию легких, воспаление или восприимчивость к бактериальной инфекции. Также высказано предположение, что ХОБЛ увеличивает риск развития СД 2-го типа вследствие воспалительных процессов и/или терапевтических побочных эффектов, связанных с применением высоких доз ГКС. Таким образом, авторы заключили, что, хотя имеются данные, подтверждающие связь между ХОБЛ и СД, необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять эти взаимосвязи и их возможные последствия [57].



### Сахарный диабет и туберкулез

СД и туберкулез, взятые по отдельности, являются серьезными заболеваниями, а при их сочетании возможна непредвиденная динамика болезни. *Мортон* (1694) одним из первых указал на частое осложнение СД туберкулезом. Специфические поражения легких у больных СД встречаются в 5 раз чаще, чем в общем среди населения [58]. При этом у мужчин с СД риск заболевания туберкулезом в 3 раза выше, чем у женщины.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о большом риске развития туберкулеза у больных некомпенсированным СД. Установлено, что состояние толерантности к углеводам в значительной степени зависит от течения легочного процесса: чем выше стресс, вызванный инфекционным процессом, тем большая потребность в инсулине. При скрытой несостоятельности инсулярного аппарата любой инфекционный процесс может провоцировать нарушение углеводного обмена. Доказано, что интенсивность роста микобактерий туберкулеза легких (ТЛ) в культуре зависит от избытка глюкозы [59]. Значит, можно выделить 3 варианта сочетания СД и ТЛ: 1) оба заболевания развиваются самостоятельно без взаимного неблагоприятного влияния; 2) ТЛ является причиной перехода преддиабета в истинный СД с одновременным ухудшением туберкулезного процесса; 3) ТЛ обнаруживают у больных СД.

Считается, что одним из первых клинических признаков ТЛ у больных СД нередко является повышение потребности в инсулине, что объясняется отрицательным влиянием туберкулезной интоксикации на углеводный обмен. По данным многих исследований, для сочетанной патологии ТЛ и СД характерно прогрессирующее течение с выраженными инфильтративными изменениями и быстрой деструкцией в легких. Отмечено, что у больных с СД 1-го типа при легком и среднетяжелом течении наблюдают более ограниченные формы ТЛ с крайне ограниченной деструкцией или вовсе без нее. При тяжелом течении это инфильтративный ТЛ с большой экссудативной воспалительной реакцией и быстрым развитием кавернозного некроза с большими кавернами. У больных СД 2-го типа ТЛ чаще развивается в результате реактивации старых очагов, характеризуется подострым или бессимптомным началом заболевания, медленным прогрессированием и более поздним проявлением при уже сформировавшихся кавернах.

Одной из особенностей инфильтративного ТЛ у больных с нелеченым СД, по сравнению с пациентами без СД, является множественность инфильтративных образований в легких, которые определяются не только в верхних, но и в прикорневых зонах, в нижних долях. У пациентов СД с сочетанным ТЛ почти в 2 раза чаще регистрируют поражения в обоих легких, ТЛ чаще охватывает всю долю целиком и почти в 3 раза чаще распространяется на обе доли.

Применение комбинированной противотуберкулезной терапии вызывает трудности в связи с наличием различных осложнений с нарушениями функции печени и почек. Изменения функции печени при ТЛ ведут к стертым и явным гипогликемиям. Эффективность лечения ТЛ у пациентов с СД существенно ниже, чем без диабета. У них чаще формируются выраженные остаточные специфические изменения, которые обуславливают высокий риск рецидива ТЛ.

В настоящее время крайне актуальной проблемой стал рост числа больных с химиорезистентным ТЛ среди пациентов с СД, что приводит к увеличению частоты развития рецидива туберкулеза у данной категории больных. Поэтому своевременные выявление и диагностика сочетания ТЛ и СД, полноценное лечение специфического процесса с обязательным учетом резистентности микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, адекватное лечение СД и его осложнений позволят сохранить жизнь человека.

СД может по-разному влиять на естественную историю ТЛ, приводя к потенциально повышенному риску заражения — скорее, даже более высокому риску заболевания туберкулезом, а также к ухудшению результатов лечения туберкулеза, особенно смертности, как во время, так и после окончания лечения. Скрининг больных ТЛ на наличие недиагностированного СД имеет высокую результативность и должен проводиться у всех взрослых пациентов с изучением анамнеза (поскольку у многих пациентов ранее был диагностирован СД) и анализов крови на HbA1c или глюкозу. Скрининг пациентов с СД на наличие ТЛ может рассматриваться в условиях высокой эндемии и должен потенциально ориентироваться на пациентов с наибольшей вероятностью заболевания туберкулезом — из-за низкого ИМТ, пожилого возраста, курения или других факторов риска. Рентгенологическое исследование грудной клетки также может быть полезным инструментом сортировки при отборе пациентов для микробиологического тестирования.

Что касается лечения, то существует много проблем и существенных пробелов в фактических данных в отношении комбинированного лечения ТЛ и СД, а также сочетанного лечения туберкулеза, СД и ВИЧ. Возможно, потребуется усилить лечение туберкулеза, и особое внимание требуется уделять более высоким показателям лекарственной устойчивости. Оптимальные целевые показатели и алгоритмы лечения СД у больных туберкулезом все еще нуждаются в определении, как в отношении контроля гликемии, так и в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо определить, что необходимо с точки зрения оптимального оказания медицинских услуг, предпочтительно в противотуберкулезных центрах, чтобы избежать ненужных рисков заражения в диабетических клиниках. При этом нужно также учитывать

необходимость направления пациентов в специализированную диабетическую клинику и способы продолжения лечения СД после завершения лечения туберкулеза. Первое международное руководство по сочетанному ТЛ и СД содержит рекомендации по многим из этих вопросов [60].

Что касается борьбы с ТЛ, ассоциированным с СД, на популяционном уровне, то, помимо профилактики диабета (которая окажет огромное влияние не только на туберкулез), в настоящее время изучается профилактическая терапия туберкулеза среди людей с СД и латентной инфекцией микобактериями туберкулеза (ЛТВИ). Для решения некоторых нерешенных эпидемиологических и клинических вопросов, связанных с туберкулезом и СД, нам явно требуются дополнительные исследования, включая рандомизированные клинические испытания.

СД увеличивает риск развития туберкулеза в ~ 3 раза; он также удваивает риск смерти во время лечения туберкулеза и других неблагоприятных результатов лечения туберкулеза. При СД может повышаться риск ЛТВИ, но масштабы этого эффекта менее ясны. Несмотря на то, что этому тандему было уделено значительное внимание, большинство опубликованных исследований было сосредоточено на скрининге недиагностированного СД у больных туберкулезом или наблюдении за результатами лечения туберкулеза в зависимости от диабетического статуса. Таким образом, существуют значительные пробелы в исследованиях и политике, особенно в отношении профилактики заболевания туберкулезом у людей с СД и ведения пациентов с сочетанием ТЛ и СД как во время лечения туберкулеза, так и после успешного завершения терапии, когда у них, вероятно, сохраняется высокий риск рецидива ТЛ и смертности от этого заболевания и сердечно-сосудистых заболеваний.

Потенциальные стратегии предотвращения развития заболевания туберкулезом могли бы включать целевые программы вакцинации, скрининг на ЛТВИ и профилактическую терапию среди больных СД или, возможно, в идеале, улучшение ведения и профилактики СД. Экономическая эффективность каждой из них и, в частности, то, как каждая стратегия может соотноситься с целенаправленной профилактикой туберкулеза среди других групп населения, подверженных более высокому риску развития заболевания туберкулезом, также неизвестны. Несмотря на пробелы в исследованиях, клиницистам срочно нужны практические рекомендации по ведению пациентов и дополнительные научные данные по выбору и дозировке различных противодиабетических препаратов и эффективных методов лечения для снижения сердечно-сосудистых рисков (статины, антигипертензивные средства и аспирин). Возможно, потребуется существенное укрепление и интеграция системы здравоохранения, чтобы предотвратить потерю этих пациентов из группы риска по окончании лечения туберкулеза [61].

### Сахарный диабет и другие болезни легких

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) рассматривается как осложнение ДКА. Однако сам по себе СД (исключая собственно ДКА) не ассоциируется с повышенным риском развития данного синдрома, что доказано при сравнении с пациентами без СД.

СД ассоциируется с повышенным риском развития идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Этот фактор рассматривается как независимый фактор развития риска ИЛФ. СД 2-го типа отмечен у 11,3% больных ИЛФ, тогда как в группе контроля – только в 2,9% случаев. Аналогичные результаты получены для инсулинозависимого СД.

СД 2-го типа (инсулинонезависимым) в основном страдают люди старше 40 лет и пожилые. В целом между БА и СД 2-го типа патогенетическая связь отсутствует, однако современный подход к профилактике каждого из них имеет немало общего. Поскольку функция  $\beta$ -клеток частично или полностью сохранена, большинство больных не нуждаются в инсулинотерапии. По этой же причине очень редко встречается ДКА.

Особого подхода требует СД беременных. Под этим названием объединяют любые нарушения толерантности к глюкозе, возникшие во время беременности. Как правило, СД беременных бывает инсулиннезависимым, т. е. СД 2-го типа, реже он развивается как инсулинзависимый (т. е. СД 1-го типа) и тогда требует лечения инсулином. Важным вопросом при этой ситуации является контроль глюкозы крови, роды на 38 или позже неделе, чтобы снизить заболеваемость новорожденных, связанную с преждевременными родами. Если на протяжении III триместра сохранялась значительная гипергликемия, то незадолго до родов нужно оценить зрелость легких плода. Для этого определяют отношение лецитина и сфингомиелина или содержание фосфатидилглицерина в околоплодных водах. Если отношение лецитина и сфингомиелина  $> 3,5$  или если выявляется фосфатидилглицерин, то у новорожденного высок риск болезни гиалуриновых мембран – состояния, при котором легкие не могут расправиться из-за отложения гиалиноподобного вещества (плотных белковых масс) в структурах легкого, отвечающих на газообмен. Часто встречается именно при СД беременных с плохим контролем гликемии.

Совершенно другой вариант – ятрогенный СД, возникающий у больных БА, длительно применяющих системные ГКС. Известно, что при лечении БА широко распространено применение стероидных препаратов, эффективность которых обусловлена двумя факторами: подавлением в бронхах аллергического воспаления и повышением чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов бронхов к симпатомиметикам и катехоламинам. С другой стороны, хорошо известно и негативное, т. е. контринсулярное, влияние ГКС на углеводный обмен, которое выражается

в стимуляции глюконеогенеза в печени, снижении проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемии, глюкозурии вплоть до развития ятрогенных углеводных нарушений и СД.

Эти нарушения, требующие сахароснижающей медикаментозной коррекции, вплоть до инсулинотерапии, часто сохраняются во время ремиссии основного заболевания. У пациентов БА, получавших ГКС, углеводные нарушения развиваются по типу нарушенной толерантности к глюкозе, латентного СД и СД 2-го типа [62]. Схожесть клинических проявлений индуцированного стероидами сахарного диабета (ИССД), его терапии и развития типичных диабетических осложнений с таковыми при классическом СД 2-го типа подтверждает, что знания об этиопатогенезе, эпидемиологии и генетике СД 2-го типа помогают лучше понять природу возникновения данных углеводных нарушений у пациентов с БА, и, тем самым, возможности их лечения и профилактики.

На обширном популяционно-генетическом материале на основе генеалогического метода показано распределение СД 2-го типа в семьях больных БА и распределение БА в семьях больных СД 2-го типа. Установлена положительная корреляция между развитием углеводных нарушений и ИССД у больных БА, получающих терапию ГКС и семейной отягощенностью по СД 2-го типа и МС у родственников 1-й степени родства [63]. Показано также, что у больных БА с семейным анамнезом, отягощенным СД 2-го типа и МС, отмечается тенденция к более ранней манифестации ИССД и неблагоприятному его течению. Данная корреляция свидетельствует о том, что внутрисемейное сходство по факту присутствия СД 2-го типа и характеру течения ИССД в значительной степени обусловлено генетическими факторами. В этом же исследовании показано, что больные СД 2-го типа и больные БА с ИССД – носители XbaI-полиморфизма гена гликогенсинтазы (*GYS*) имели поздний возраст манифестации СД. Это позволило отнести полиморфизм данного гена к вероятным маркерам позднего СД.

Следует упомянуть о синдроме Альстрема – редком аутосомно-рецессивном заболевании детей, при котором имеет место сочетание БА с СД на фоне рентинопатии, ожирения и нейросенсорной тугоухости. К редким синдромам СД и респираторных заболеваний также относят синдром Вольфрама и синдром Рабсона–Менденхолла. Митохондриальные нарушения, которые имеют сходные характеристики с синдромом Альстрема, включают синдром Кернса–Сейра с хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегией. Синдром Вольфрама – это генетическое заболевание, вызванное неправильной работой одного или нескольких генов. Диагноз подозревается в случаях развития СД в детском возрасте и атрофии зрительного нерва, и это нарушение зрения не связано с СД.

### Заболевания щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы обладают сложными метаболическими эффектами, которые объясняют их вмешательство в сложный механизм дыхания: они регулируют белковый, липидный и углеводный обмен, контролируют активность мембранных ферментов, усиливают окислительные процессы в митохондриях, модулируют транскрипцию многих генов, кодирующих миофибрилярные и кальций регулирующие белки в мио-волокнах, играют важную роль в развитии легких и созревании легочного сурфактанта. Изменение функции щитовидной железы, сопровождающееся иногда опасными для жизни респираторными проявлениями, которые могут быть скорректированы с помощью адекватной терапии, является аргументом, подтверждающим важность их знаний [64].

### Гипотиреоз

Гипотиреоз – это синдром, обусловленный снижением действия тиреоидных гормонов Т4 и Т3 на ткани-мишени. Поскольку Т4 и Т3 влияют на рост и развитие организма и регулируют многие внутриклеточные процессы, гипотиреоз приводит к многочисленным системным нарушениям.

Клинически у пациентов наблюдается одышка при выдохе, вызванная частичной обструкцией верхних дыхательных путей (ВДП) из-за отека и мукополисахаридной инфильтрации, а также нарушения речи с хриплым голосом. Объем легких нормальный (при отсутствии ожирения) или слегка уменьшенный (при ожирении). Дыхательные функциональные тесты выявляют гиповентиляцию легких и снижение вентиляционной реакции на гипоксию и гиперкапнию. Исследования показали, что это серьезное изменение в вентиляции имеет центральное происхождение, вызванное снижением периферического потребления кислорода и, в меньшей степени, изменением механики вентиляции [65].

Способность рассеивать монооксид углерода может быть низкой у некоторых пациентов с гипотиреозом, даже не страдающих ожирением, с нормальным объемом легких, и это изменение может быть скорректировано с помощью заместительной терапии. Снижение мышечного тонуса на вдохе и выдохе, демонстрируемое измерением мышечного давления во время максимального вдоха и выдоха, коррелирует с тяжестью гипотиреоза, с уровнем концентрации ТТГ. Миопатия присутствует при обоих типах микседемы: идиопатической и ятрогенной. Заместительная терапия тироксином значительно корректирует миастению [66].

Дисфункция диафрагмальных мышц, еще одно мышечное изменение при гипотиреозе, варьируется от легкой, ограничивающей только переносимость усилий, и тяжелой – с одышкой и гиперкапнией. Она обусловлена тяжестью гипотиреоза, независимо от ожирения или отсутствия ожирения. Некоторые исследования позволяют предположить, что



диафрагмальная миастения имеет двойную причину: миопатическую и невропатическую (поражение диафрагмального нерва).

Гипотиреоз обуславливает предрасположенность к СОАС, который может быть обструктивного и центрального происхождения. СОАС был диагностирован у 25% пациентов с гипотиреозом. Также у 3,1% пациентов с СОАС была выявлена гипофункция щитовидной железы. Факторы риска и причинно-следственные связи СОАС при гипертиреозе включают вентиляционную дисфункцию, инфильтрацию ротоглотки и ВДП мукополисахаридами и белковыми отложениями, астению дыхательных мышц, ожирение, мужской пол и пожилой возраст. При терапии гормонами щитовидной железы СОАС только усиливается; в более редких случаях удается полностью устранить синдром, по крайней мере, после 1 года лечения, особенно при наличии других сопутствующих факторов, таких как ожирение. ОАС центрального происхождения также может быть выявлено у пациентов с гипотиреозом, обычно у молодых людей, у которых наблюдается быстрое благоприятное развитие после заместительной терапии тироксином [67].

Скопление плевральной жидкости наблюдается у 25% пациентов с гипотиреозом, что следует отличать от скоплений в плевре, вызванных нарушениями, связанными с гипотиреозом: пневмонией, СН, циррозом печени с асцитом, злокачественными поражениями. Это скопление происходит в небольших количествах ( $< 1/3$  плевральной полости), одностороннее или двустороннее, серозное или серозно-кровянистое, трансудатное или экссудативно-выпотное, в целом невоспалительное. Оно протекает бессимптомно, реже может вызывать рестриктивную функцию легких. Его патофизиологический механизм неизвестен; вероятно, это развивается в результате увеличения проницаемости капилляров. Гипотиреоидный плевральный выпот устраняется с помощью заместительной гормональной терапии.

Гипотиреоидная кома – заключительная стадия нелеченой или недостаточно пролеченной микседемы, развивается с тяжелой ДН в результате гиповентиляции, респираторного ацидоза, обструкции ВДП из-за отека и инфильтрации гортани, астении дыхательных мышц, снижения уровня сурфактанта в легких, инфекций легких и ДП, снижения емкости легких из-за плеврального выпота, дисфункции дыхательного центра, дисэлектролитемии, гипогликемии и артериальной гипотензии [68].

### Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз – это синдром, обусловленный действием избытка Т4 и Т3 на ткани-мишени. Иногда этот синдром называют гипертиреозом, а термином «тиреотоксикоз» обозначают состояние, вызванное избытком экзогенных тиреоидных гормонов. При тиреотоксикозе уменьшается жизнен-

ная емкость легких, так как развиваются явления с возможным проявлением отеков. Может возникать одышка. У таких пациентов увеличиваются частота и минутный объем дыхания, что вызвано повышенной потребностью тканей в кислороде. Замечено, что данные больные, особенно в тяжелой форме часто подвержены заболеванию пневмонией.

Пневмония является провоцирующим фактором развития тиреотоксического криза – опасного осложнения нелеченого или неправильно леченного тиреотоксикоза. При этом состоянии, помимо резкой тахикардии, мерцательной аритмии, лихорадки, часто развивается тахипноэ. Тиреотоксикоз у новорожденных – редкое и обычно преходящее заболевание. Оно характерно для новорожденных, матери которых страдали диффузным токсическим зобом либо до, либо во время беременности. Почти у половины новорожденных с тиреотоксикозом пальпируется зоб, который может сдавливать ВДП.

При обструкции ДП большим зобом голову ребенка запрокидывают, под шею подкладывают подушку; в более тяжелых случаях прибегают к интубации трахеи.

Принимая во внимание тот факт, что 20% населения планеты проживают в йод-эндемических регионах, в которых недостаточно эффективно проводится йодная профилактика (в т. ч. и в Сибирском регионе РФ), большая часть населения имеет увеличенные объема щитовидной железы [69].

### Гипертрофия щитовидной железы

Более частое развитие узлов щитовидной железы в переднем положении избавляет трахею от их сдавливающего действия. Одностороннее, заднее расположение или выраженная гипертрофия одной доли приводит к отклонению трахеи и сдавлению ВДП. Пациенты испытывают одышку, стрidor, свистящее дыхание и кашель. Большой внутригрудный / субстернальный зоб определяет ортопневматическое положение. Быстрый рост узелков, сопровождающийся перинодулярным отеком, может вызвать тяжелую острую респираторную недостаточность [70].

Итак, гипертиреоз и гипотиреоз по-разному влияют на функцию легких. Гипотиреоз снижает дыхательную активность и может вызвать ОАС, плевральный выпот, миопатию скелетных мышц и снижение способности рассеивать монооксид углерода, в то время как гипертиреоз увеличивает дыхательную активность и может вызвать одышку при физической нагрузке.

Прием добавок L-тироксина при гипотиреозе не может скорректировать внутриклеточный гипотиреоз в таких тканях, как легкие, или восстановить уровень IGF-1 в крови до уровня эутиреоза. Пациенты с гипертиреозом, как правило, не имеют повышенной реактивности ДП, но дыхательные мышцы слабы и улучшаются после лечения. У пациентов с гипертиреозом снижается способность к физической нагрузке, вероятно, вследствие неэффективно

быстрого и поверхностного дыхания, усиления анаэробного метаболизма и дискомфорта, связанного с актом дыхания. Гипертиреоз был связан с повышенным риском развития рака предстательной железы, молочной железы и легких, в то время как гипотиреоз связан со снижением риска развития рака предстательной железы и как повышенным, так и пониженным риском развития рака молочной железы. Гипертиреоз может также приводить к острой СН и накоплению жидкости.

### Тиреоидит

Тиреоидит — его различные формы составляют неоднородную группу воспалительных заболеваний с разной этиологией и многообразными клиническими проявлениями. Дыхательная симптоматика не характерна для этой группы заболеваний, однако некоторые проявления имеют место.

Так, причиной подострого гранулематозного тиреоидита является вирусная инфекция. О вирусной этиологии свидетельствует длительный продромальный период, эпидемический характер и сезонное (зимой и осенью) увеличение случаев заболевания отмечаются субфебрильная температура, ларингит, иногда дисфагия. Предрасполагающими факторами для развития подострого гранулематозного тиреоидита являются бактериальные и вирусные инфекции ВДП. У детей часто наблюдается дисфагия.

Не так давно было описано заболевание — пневмоцистный тиреоидит, вызванный *Pneumocystis carinii*. Этот тиреоидит следует заподозрить у больных СПИДом, особенно у больных, получающих пентамидин в виде аэрозоля для профилактики пневмоцистной пневмонии. Такое лечение защищает легкие от *P. carinii*, но не препятствует размножению этого микроорганизма в других органах.

При подостром лимфоцитарном тиреоидите могут наблюдаться дисфагия и охриплость голоса, аналогичные симптомы имеют место при первичном идиопатическом гипотиреозе.

### Заболевания паращитовидных желез

#### Гиперпаратиреоз

При вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек или находящихся на гемодиализе в легочной ткани, в стенках бронхов и легочной артерии развиваются узловые кальцификации [71]. Они преимущественно расположены в альвеолярных перегородках, главным образом в верхушке легкого. Они имеют размер 3–10 мм, сопровождаются фиброзом и утолщением перегородки, содержат соли кальция и лучше визуализируются при компьютерной томографии, чем при рентгенографии грудной клетки. При первичном гиперпаратиреозе они встречаются редко. При обширных формах у пациентов могут наблюдаться одышка, сухой кашель и рестриктивная дисфункция с гипоксемией. У трети пациентов наблюдается со-

путствующая ЛГ, которая не коррелирует с наличием или тяжестью кальцификации легочной артерии или с уровнем паратгормонов.

При первичном гиперпаратиреозе, особенно при аденомах паращитовидных желез, в контексте системной миастении также поражаются дыхательные мышцы, что коррелирует с уровнем паратиреоидного гормона и кальциемией сыворотки крови.

#### Гипертрофия паращитовидной железы

Увеличение размеров паращитовидных желез из-за кист или других доброкачественных и злокачественных опухолей может вызвать сдавление трахеи со стридором и нарушениями речи.

#### Гипопаратиреоз

Следствием недостаточной секреции или функции паратиреоидного гормона является гипокальциемия и гиперфосфатемия с нервно-мышечной повышенной возбудимостью. Респираторные проявления, которые могут быть тяжелыми, вызываются приступами тетании — наиболее показательным проявлением нервно-мышечной гипервозбудимости. У пациентов наблюдается бронхоспазм, сокращения диафрагмы и грудной клетки, ларингоспазм у младенцев и у детей младшего возраста [72].

#### Рак щитовидной железы

Рак щитовидной железы — выявляется у ~ 20% больных с одиночным узлом щитовидной железы и у 4,8% больных с множественными узлами. Число новых случаев ежегодно увеличивается. При физикальном обследовании больных с узлами щитовидной железы бросаются в глаза симптомы сдавления соседних органов, например обструкция ДП и пищевода. Отмечаются дисфагия, охриплость голоса из-за паралича голосовых связок. Паралич голосовых связок считается классическим признаком злокачественного новообразования, однако при обследовании 10 больных с узлом щитовидной железы и параличом голосовых связок у 4 обнаруживается доброкачественное образование. Если опухоль растет быстро и есть риск обструкции ДП, показана трахеостомия.

#### Заболевания щитовидной железы и бронхиальная астма

БА изучена достаточно разносторонне, но по сей день в литературе нет единого мнения о клинике и лечении БА в сочетаниях с различными заболеваниями щитовидной железы. Известно, что увеличенная щитовидная железа при различных формах зоба, сдавливая трахею и бронхи, способствует развитию клиники обструктивных заболеваний легких. Влияние гормонов щитовидной железы и их коррекции на течение БА изложено в литературе достаточно противоречиво. Так, у пациентов с необъяснимым ухудшением БА частота тиреотоксикоза была выше, чем в популяции, а после начала

анти тиреоидной терапии и терапии радиоактивным йодом, по одним авторам, у больных отмечалось улучшение состояния, по другим – тиреотоксикоз не оказывал одинакового влияния на течение заболевания у пациентов с различными патофизиологическими вариантами. На фоне субклинического гипотиреоза ряд авторов отмечает улучшение контроля над БА. При этом другие исследователи демонстрируют, что у больных БА с гипотиреозом медленный переход к эутиреозу приводит к ухудшению течения БА [73].

*Н.И. Попова и др.* оценили клиническую картину БА по наличию одышки, приступов удушья, кашля и мокроты у больных с заболеваниями щитовидной железы [74]. Было отмечено, что на течение БА влияет как нарушение функции, так и изменение структуры щитовидной железы, приводящие к более тяжелому течению БА.

В целом у больных БА в сочетании с патологией щитовидной железы часто возникают ночные приступы удушья. Наиболее частые дневные приступы удушья и наиболее выраженная одышка отмечались у больных с зобом без нарушения функции железы. Реже дневные приступы удушья были у больных с гипотиреозом и тиреотоксикозом. Наличие приступообразного кашля чаще отмечали больные с гипотиреозом, при этом кашель у них был с более скудным количеством мокроты, что объясняется преобладанием атрофических изменений слизистой бронхов у больных с гипофункцией щитовидной железы [75].

Охриплость голоса и потливость отмечали все больные БА, но они более выражены у больных БА с зобом без нарушения функции щитовидной железы: у таких больных возникали периодическая охриплость или потеря голоса и резко выраженная потливость. Сердцебиение, потеря массы тела, бессонница и дисфагия были наиболее выражены у больных с тиреотоксикозом, а запоры и увеличение массы тела – у больных с гипотиреозом. У больных с изолированной БА таких симптомов, как дисфагия, сердцебиение и запоры не отмечалось. Таким образом, БА имеет клинические особенности в зависимости от структурного и функционального состояния щитовидной железы. У больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы при наличии БА отмечались частые и тяжелые приступы удушья, одышка в покое и приступообразный кашель. У больных с дисфункцией щитовидной железы отмечены частые приступы удушья в ночное время, одышка в покое и также приступообразный кашель, при этом у больных БА с гипотиреозом имел место кашель со скудным количеством мокроты.

Полученные данные подтвердили мнение тех авторов, которые утверждают, что изменение уровня тиреоидных гормонов и наличие зоба ухудшают течение БА, что обуславливает тяжесть и трудный контроль БА у больных с заболеваниями щитовидной железы.

## Нарушения секреции гормона роста

### Акромегалия

Это часть патологии касается взрослых людей, т. е. лиц с законченным физиологическим ростом, характеризующееся патологическим диспропорциональным периферическим увеличением костей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, периферических эндокринных желез, нарушением различных видов обменных процессов. Клинические и биологические проявления обусловлены избыточной секрецией гормона роста (ГР). Наиболее частым источником секреции являются аденомы гипофиза и, реже, карциноидные опухоли бронхов и мелкоклеточный рак легких. Они выделяют избыточное количество гормона роста, релизинг-гормона (GHRH), который стимулирует секрецию ГР.

Клиническая картина включает соматические изменения (увеличение размеров костей, гипертрофия мягких тканей, характерный внешний вид лица) и сложные метаболические изменения, вызванные избытком ГР и инсулиноподобного фактора роста (IGF)-1, в основном секретируемого печенью, но также и другими органами, в т. ч. легкими, под действием ГР [76].

Респираторные осложнения являются частыми и тяжелыми, определяя неблагоприятное развитие со смертельным исходом у 25% пациентов [77]. Морфо-клиническими и функциональными проявлениями верхних и нижних ДП, стенок грудной клетки и легких, которые вызывают изменение дыхательной функции, являются: макроглоссия, хриплый голос из-за утолщения голосовых связок, гипертрофия гортани, гиперпневматизация синусов, полипы носа, стеноз трахеи, гипертрофия носоглоточной полости, гиперплазия подчелюстной слюнной железы, щитовидной железы гипертрофия (вызывающая сужение трахеи), увеличение размеров нижней и верхнечелюстной костей, отек гипофарингеальной области с коллапсом при вдохе, сужение мелких ДП, усугубляемое инфекциями, слабость дыхательных мышц, изменения в телах позвонков и межпозвоночных дисках, кифосколиоз, увеличение объема и размеров легких за счет гипертрофии и расширения альвеол [78]. Внегрудная обструкция ДП встречается у 30–35% пациентов с акромегалией. Общая емкость легких и жизненная емкость легких увеличиваются, что коррелирует с длительностью заболевания [79].

ОАС является одним из наиболее серьезных заболеваний при акромегалии. О его наличии сообщается у 20–60% пациентов. ОАС возникает в связи с обструкцией ВДП из-за гипертрофии тканей ротоглотки, макроглоссии, коллапса гипофарингии при вдохе, увеличения размеров костей и окружности шеи. Удаление гипофиза или лечение октреотидом (аналогом соматостатина) улучшает клинические проявления. Центральное ОАС также часто



проявляется при акромегалии в связи с изменениями центрального механизма управления вентиляцией легких. У этих пациентов уровни ГР и ИФР-1 выше, чем у пациентов с ОАС, а также более высокая вентиляционная реакция на гиперкапнию [71].

Таким образом, при акромегалии важен комплексный подход в диагностике, как можно более раннее начало патогенетического лечения с коррекцией дыхательных и метаболических расстройств.

## Заболевания надпочечников

### Эндогенный синдром Кушинга

Автономный эндогенный гиперкортицизм вызывается секреторными аденокарциномами гипофиза, аденомами надпочечников или аденокарциномами, а также эктопической секрецией АКТГ мелкоклеточными карциномами легких, карциноидными опухолями, гастриномами, феохромоцитомами или островково-клеточными карциномами поджелудочной железы. Уровень кортизола значительно выше в случае внепочечной гиперсекреции АКТГ или неоплазии надпочечников по сравнению с неоплазией гипофиза (гиперкапния [71]).

Связь с респираторными проявлениями заключается в предрасположенности гиперкортицизма к оппортунистическим легочным инфекциям, особенно вызванным *Aspergillus*, *Nocardia*, *Critococcus*, *Pneumocystis* или *Mycobacterium tuberculosis*. Гиперкортизолемия способствует состоянию гиперкоагуляции, увеличивая риск тромбозов.

### Болезнь Аддисона

Болезнь Аддисона может быть трудно обнаружить на первых порах, поскольку ранние симптомы схожи с симптомами многих других заболеваний. Если уровень гормонов, вырабатываемых надпочечниками, становится слишком низким, это может привести к опасной для жизни ситуации, известной как надпочечниковый или аддисонический криз. Это может быть вызвано серьезным физическим стрессом, таким как перенесенная операция, или другим заболеванием, таким как инфекция.

Во время надпочечникового криза симптомы болезни Аддисона проявляются быстро и являются тяжелыми. Это может произойти, когда пациент уже испытывает начальные симптомы или вообще без каких-либо симптомов. Признаки надпочечникового криза включают: сильное обезвоживание; бледную, холодную, липкую кожу; потоотделение; учащенное и неглубокое дыхание; головокружение; низкое артериальное давление (гипотензию); сильную рвоту и диарею; боль в животе или в боку; усталость и сильную мышечную слабость, головную боль, сильную сонливость или потерю сознания. При надпочечниковом кризе необходима неотложная медицинская помощь. Если его не лечить, это может привести к летальному исходу.

В развитых странах первичная недостаточность коры надпочечников, болезнь Аддисона, имеет аутоиммунную этиологию в 70–80% случаев. В развивающихся странах у большинства пациентов она имеет туберкулезную этиологию.

### Феохромоцитома

Феохромоцитома — редкая опухоль, происходящая из хромоаффинных клеток, которая вызывает приступообразные эпизоды головной боли, сердцебиения, потливости и гипертонии, одышки. Избыточный уровень катехоламинов в плазме крови при феохромоцитоме может вызвать нарушения сердечного ритма, такие как фибрилляция предсердий и желудочков, и гипертоническую энцефалопатию, которая характеризуется изменением психического статуса, очаговыми неврологическими признаками и симптомами или судорогами. При отсутствии лечения феохромоцитома/параганглиома может прогрессировать и вызывать серьезные, опасные для жизни осложнения, такие как заболевание сердечной мышцы (кардиомиопатия), кровотечение в головном мозге (кровоизлияние в мозг) или скопление жидкости в легких (отек легких). Некоторые люди с феохромоцитомой/параганглиомой могут быть подвержены риску развития инсульта или сердечного приступа (инфаркта миокарда).

Существует ряд симптомов, вызванных феохромоцитомой, которые должны заставить людей обратиться за неотложной помощью. К ним относятся: высокое артериальное давление, боль в груди, одышка, слабость или онемение одной стороны тела, трудности с речью, обморок / головокружение. Поэтому при наблюдении за больными в состав специалистов обязательно должны входить пульмонологи.

Таким образом, опухоль, секретирующая катехоламин, иногда может осложняться отеком легких, вызванным увеличением проницаемости легочных капилляров на фоне повышенного уровня катехоламинов в крови [80].

### Заболевания репродуктивной системы

Исследования по физиологии и патофизиологии дыхательной системы, проведенные десятилетия назад, демонстрируют влияние репродуктивных гормонов на механику дыхания. Однако существует несколько заболеваний репродуктивной системы, сопровождающихся респираторными проявлениями.

При злокачественных и доброкачественных опухолях яичников (синдром Мейгса) развиваются односторонние или двусторонние выпоты в плевральных полостях, иногда сопровождающиеся асцитом [81].

Хориокарцинома или опухоли из клеток Сертоли–Лейдига могут вызывать метастазы в легкие. Были описаны случаи эндометриоза со специфической тканью в диафрагме или плевре, вызывающего рецидивирующий катамениальный пневмоторакс.

СОАС имеет высокую распространенность при синдроме поликистозных яичников – 17–44%, или в постменопаузальном периоде – 2,7% (его распространенность в пременопаузе составляет 0,6%).

### Апудомы

Понятие АПУД (аббревиатура английских терминов: *Amine* – амин, *Precursor* – предшественник, *Uptake* – поглощение, *Decarboxylation* – декарбоксилирование) было предложено *H.G.E. Pearse* в 1966 г. для обозначения общих свойств разнообразных нейроэндокринных клеток. Совокупность этих клеток была названа системой АПУД. Все клетки АПУД способны накапливать триптофан, гистидин и тирозин и превращать их путем декарбоксилирования в медиаторы – серотонин, гистамин и дофамин. Кроме того, любая клетка системы АПУД способна синтезировать многие пептидные гормоны. Клетки системы АПУД локализируются в гипоталамусе, гипофизе, периферических ганглиях автономной нервной системы, параганглиях, мозговом веществе надпочечников, центральной нервной системе, С-клетках щитовидной железы, парашитовидных железах, слизистой ЖКТ, меланоцитах, а также и в слизистой ДП (нейроэндокринные клетки легких).

Как правило, каждая клетка системы АПУД секретирует какой-либо один медиатор или гормон. Однако некоторые из них одновременно секретируют и медиатор, и гормон. Так, овсяноклеточный рак легкого нередко секретирует АКТГ и вызывает синдром Кушинга. Интересно, что в 1928 г., за 4 года до того, как *H.W. Cushing* описал симптомокомплекс, которому было присвоено его имя, *W.H. Brown* наблюдал у больного раком легкого клиническую картину, характерную для повышенной активности коры надпочечников.

Ортоэндокринные апудомы ЖКТ и поджелудочной железы – карциноиды – могут возникать и в легких, секретируя при этом серотонин, брадикинин, гистамин и др. Отмечено, что у больных муковисцидозом с поражением поджелудочной железы, уровень панкреатического полипептида понижен. Таким образом, его действие, как антагониста холецистокинина, т. е. подавляющего секрецию панкреатического сока и расслабляющего гладкую мускулатуру желчного пузыря, ослаблено. Необходимо отметить, что при синдроме множественной эндокринной неоплазии важным компонентом при диагностике является воронкообразная грудная клетка [82].

### Заключение

Респираторные осложнения эндокринных заболеваний и заболеваний обмена веществ могут по-разному влиять на дыхательную систему. Острые и хронические легочные инфекции являются наиболее распространенными нарушениями дыхания у пациентов с СД, в то время как кардиогенный и некардиогенный отек легких также может быть

осложнением этих заболеваний. У пациентов с зобом может наблюдаться сдавление ВДП.

Исследования физиологии легких у пациентов с эндокринными нарушениями выявили клинически значимые функциональные нарушения. Распространенные эндокринные нарушения могут влиять на дыхательную систему различными способами, от повышенного риска специфических инфекций у пациентов с СД до сдавления ВДП. СД, на сегодняшний день наиболее распространенное эндокринное заболевание, связан с ОАС и предрасполагает к определенным бактериальным, грибковым и микобактериальным респираторным инфекциям. Курение сигарет является фактором риска развития СД 2-го типа. Пациенты с СД должны получать прививки от пневмококка и гриппа и, из-за повышенного риска прогрессирования до активного туберкулеза, должны получать лечение от латентной туберкулезной инфекции, если у них кожная проба на туберкулин > 10 мм или положительный результат анализа на высвобождение интерферона-γ.

Увеличение щитовидной железы может вызвать сдавление ВДП. У пациентов с гипертиреозом одышка может усиливаться из-за снижения жизненной емкости легких и силы дыхательных мышц. Чаще всего пациенты с гипотиреозом страдают от одышки, альвеолярной гиповентиляции, плеврального выпота и иногда ДН. Вторичный гиперпаратиреоз на терминальной стадии почечной недостаточности часто вызывает диффузную метастатическую кальцификацию легких, которая часто протекает бессимптомно.

Эндогенный синдром Кушинга предрасполагает к различным оппортунистическим инфекциям, в то время как акромегалия, вызванная избытком гормона роста, связана с высокой распространенностью ОАС и может привести к структурным нарушениям ВДП [71].

### Литература

1. Kantroo V., Bhattacharya S., Dhingra A. et al. Pulmocrinology: interplay of pulmonary and endocrine diseases. *J Pak Med Assoc.* 2021; 71(3): 1033–1038.
2. Judith M.B., Billeter A., Müller-Stich B.P. et al. Obesity and the lung: what we know today. *Respiration.* 2021; 99(10): 856–866. doi: 10.1159/000509735.
3. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014. doi: 10.1016/SO140-6736(14)60460-8.
4. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019; 92: 6–10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
5. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. *Ожир. и метаболизм.* 2006; 1: 2–4.
6. Dixon A.E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(9): 755–767. doi: 10.1080/1746348.2018.1506331.

7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
8. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения. РМЖ. 2008; 5.
9. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М., 2013.
10. Антипина А.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений хронической обструктивной болезни легких у больных с ожирением различной степени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2011.
11. Brigham E.P., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Challenging the obesity paradox: extreme obesity and COPD mortality in the SUMMIT trial. *ERJ Open Res.* 2021; 7(3): 00902–2020.
12. Mokhlesi B., Kryger M.H., Grunstein R.R. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(2): 218–225.
13. Shetty S., Parthasarathy S. Obesity hypoventilation syndrome. *Curr Pulmonol Rep.* 2015; 4(1): 42–55. doi: 10.1007/s13665-015-0108-6.
14. Phipps P.R. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax.* 2002; 57(1): 75–76.
15. Забненкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции: клинические особенности, молекулярно-генетические причины, ДНК-диагностика. *Мед. генет.* 2017; 3: 46–52.
16. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2017. V. 2.4.
17. Kumar R., Lee K., Macey P.M., Woo M.A., Harper R.M., 2011.
18. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение / пер. с англ. под ред. И.М. Балкарова. М.: Бином, 2004.
19. Болотова С.Б., Лазебникова С.В., Чичева Г.В. Клинико-гормональные нарушения у девочек-подростков с ожирением. Пути их коррекции. *Педиатрия.* 2009; 5: 63–67.
20. Cortes-Telles A., Ortiz-Farías D.L., Pou-Aguilar Y.N. et al. *Lung India.* 2021; 38(4): 321–325. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_701\_20.
21. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Ожирение и бронхиальная астма. *Леч. врач.* 2014; 4: 9.
22. Brüske I., Flexeder C., Heinrich J. Body mass index and the incident of asthma in children. *Curr Opin Allergy Immunol.* 2014, Feb 4.
23. Beutler D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(7): 661–666.
24. Weiss S.T. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol.* 2005; 6(6): 537–539.
25. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax.* 2008; 63(1): 14–22.
26. Gibeon D., Batuwita K., Osmond M. et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society difficult asthma registry patient cohort according to BMI. *Chest.* 2013; 143(2).
27. Бойков В.А., Кобякова В.А., Деев О.С. и др. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. *Бюл. сиб. мед.* 2013; 12(1): 86–92.
28. Sutherland R. Linking obesity and asthma/
29. Sood A., Shore S.A. Adipoectin, leptin, and resistin in asthma basic mechanisms through population studies. *J Allergy.* 2013; Article ID 785835.
30. Procaccini C.L., Jirillo E., Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med.* 2012; 33(1): 35–45.
31. Mancuso P. et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 gamma) protein expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 287: 497–502.
32. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. *Immunol.* 2005; 174: 3137–3142.
33. La Cava A., Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(5): 371–437.
34. Periyalil H.A., Gibson P.G., Wood L.G. Immunometabolism in obese asthmatics: are we there yet? *Nutrients.* 2013; 5: 3506–3530.
35. Шварц В. Воспаление жировой ткани (часть 7). Немедикаментозное лечение. *Пробл. эндокринологии.* 2012; 2: 62–70.
36. Sismanopoulos N. et al. Do mast cells link obesity and asthma? *Allergy. Beutler.* 2013; 68(1): 8–15.
37. Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 112–119.
38. Moreira A., Bonini M., Garcia-Larsen V. et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Allergy.* 2013; 68: 425–443.
39. Huang Y.J., Nariya S., Harris J.M. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 874–884.
40. Kuo N.W. Beta-3-adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 731–733.e3.
41. Melen E., Granell R., Kogevinas M. et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 463–474.
42. Wang L., Murk W., DeWan A.T. Genome-wide gene by environment interaction analysis identifies common SNPs at 17q21.2 that are associated with increased



- body mass index only among asthmatics. *PLoS One*. 2015; 10: e0144114.
43. Rastogi D., Suzuki M., Grealley J.M. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. *Sci Rep*. 2013; 3: 2164.
44. Rastogi D., Nico J., Johnston A.D. et al. CDC42-related genes are upregulated in helper T-cells from obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017.
45. Skaaby T., Taylor A.E., Thuesen B.H. et al. Estimating the causal effect of body mass index on hay fever, asthma and lung function using Mendelian randomization. *Allergy*. 2017.
46. Global burden of disease collaborative network. *Global Burden of Disease Study 2019. Results*. Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020.
47. Дедов И.И., Шестакова О.К., Викулова А.В. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.202. *Сах. диабет*. 2021; 24(3): 204–221. doi: 10.14341/DM12759.
48. Schmeisel G.W. Diabeteseinstellung – Risiko für Asthma und COPD Schlechte. *Diabetes-Journal*. 2014; 63: 40–43.
49. Древаль А.В., Мисникова И.В., Губкина В.А. и др. Оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена. *Сах. диабет*. 2013; 1: 71–77.
50. Black M.H., Anderson A., Bell R.A. et al. Prevalence of asthma and association with glycemic control among youth with diabetes. *Pediatrics*. 2011; 128: e839–e84.
51. Мачарадзе Д.Ш. Диабет и астма. *Леч. врач*. 2004; 6: 16–21.
52. Khateeb J., Fuchs E., Khamaisi M. Diabetes and lung disease: a neglected relationship. *Rev Diabet Stud*. 2019; 25(15): 1–15. doi: 10.1900/RDS.2019.15.1.
53. Szendrői J. *Lungenkrankheiten bei Diabetes*. Diabinfo. 2023.
54. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2007; 2: 5–9.
55. Шойхет Я.Н., Титова Е.А., Коновалов В.К., Титова Л.А. Течение хронической обструктивной болезни легких при сахарном диабете. *Каз. мед. журн*. 2008; 89(5): 651–656.
56. Kosmala W., Przewloska-Kosmala M., Mazurek W. Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus – an ultrasonic strain/strain rate study. *Diabet Med*. 2007; 6: 656–663.
57. Gläser S., Krüger S., Merkel M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration*. 2015; 89(3): 253–264. doi: 10.1159/000369863.
58. Смурова Т.В., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. *Руководство для врачей*. М.: Медкнига, 2007.
59. Шальмин А.С., Разнатовская Е.Н., Бобровни-чая-Двизова Ю.М. и др. Особенности сочетанного течения туберкулеза легких и сахарного диабета. *Патология*. 2012; 1: 92–94.
60. World Health Organization / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Provisional collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. WHO/HTM/TB/2011.15. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
61. van Crevel R., Critchley J.A. The interaction of diabetes and tuberculosis: translating research to policy and practice. *Trop Med Infect Dis*. 2021; 6(1): 8. doi: 10.3390/tropicalmed6010008.
62. Бабаджанова Г.Ю. Бронхиальная астма и сахарный диабет: анализ взаимоотношений двух мультифакториальных заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
63. Бабаджанова Г.Ю. Популяционно-генетический подход к прогнозированию развития сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2000; 3: 80–82.
64. Zimmerman L. Pulmonary complications of endocrine diseases. In: Broaddus V.C., Mason R.J., Ernst J.D. et al. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Ch. 95. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016. 1671–1678.
65. Milla C.E., Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders. *J Paediatr Resp Rev*. 2012; 13: 23–28.
66. Siafakas N.M., Salesioutou V., Filaditaki V. et al. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest*. 1992; 102(1): 189–194.
67. Lin C.C., Tsan K.W., Chen P.J. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest*. 1992; 102(6): 1663–1667.
68. Lencu C., Alexescu T., Petrulea M. Respiratory manifestations in endocrine diseases. *Clujul Med*. 2016; 89(4): 459–463.
69. Генри М., Кеннет С. и др. Заболевания щитовидной железы / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Рид Элсивер, 2010.
70. Noppen M., Poppe K., D'Haese J. Interventional bronchoscopy for treatment of tracheal obstruction secondary to benign or malignant thyroid disease. *Chest*. 2004; 125: 723–730.
71. Zimmerman L., Broaddus V.C. Pulmonary complications of endocrine diseases. In: *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Ch. 95. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016. 1671–1678.
72. Shoback D. *Clinical practice. Hypoparathyroidism*. *N Engl J Med*. 2008; 359: 391–403.
73. Saaresranta T., Polo O. Hormones and breathing. *Chest*. 2002; 122(6): 2165–82.
74. Попова Н.И., Бондарь И.А., Кудель Л.М. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы. *Сиб. мед. журн*. 2011; 26(4): 179–183.
75. Балаболкин М.М., Клебанова Е.М., Клеминская В.М. *Фундаментальная клиническая тиреодология: руководство для врачей*. М.: Медицина, 2007.

76. Sjögren K., Liu J.L., Blad K. et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 7088–7092.

77. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2929–2934.

78. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004; 25(1): 102–152.

79. Camilo G.B., Guimaraes F.S., Silva D.P. et al. Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly. *Multidisc Respir Med*. 2013; 8(1).

80. Eldridge L., Doru P. Symptoms of pheochromocytoma. *Pheochromocytoma Guide*. 2021.

81. Brüssel T., Matthay M.F., Chernow B. Pulmonary manifestations of endocrine and metabolic disorders. *Clin Chest Med*. 1989; 10(4): 645–653.

82. Bell D.J. APUD cells. *Radiopaedia*. 2023.

### **Информация об авторе**

**Бабаджанова Гульнара Юсуповна** – д. м. н., профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 411-45-00; e-mail: babadjanova@rambler.ru