

## СОЧЕТАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

**Л. Сорокина**, доктор медицинских наук, профессор,  
**В. Минеев**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Павлова**,  
**М. Нёма**, кандидат медицинских наук,  
**В. Иванов**,  
**В. Трофимов**, доктор медицинских наук, профессор  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова  
**E-mail:** lada\_sorokina@mail.ru

*Хроническая обструктивная болезнь легких часто сочетается с сахарным диабетом типа 2. По данным литературы, в качестве возможного общего патогенетического звена наиболее часто рассматривается системное воспаление.*

**Ключевые слова:** пульмонология, эндокринология, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет типа 2, цитокины.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как заболевание, которое можно предупредить и лечить. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом в дыхательных путях и легких на действие патогенных частиц или газов [1]. По данным многих исследований, структурные изменения связаны с воспалительной реакцией в дыхательных путях, альвеолах и легочных сосудах. Более того, эта аномальная воспалительная реакция может быть обнаружена в системном кровотоке [2].

На 2013 г. 382 млн человек (8,3% взрослого населения в мире) страдали от сахарного диабета (СД). Его распространенность неуклонно увеличивается. СД типа 2 (СД2), на который приходится около 90% случаев СД, является результатом главным образом сидячего образа жизни и ожирения вместе с генетической предрасположенностью. СД2 характеризуется развитием инсулинорезистентности (ИР) и нарушением функции панкреатических  $\beta$ -клеток [3].

У больных СД2 статистически значимо снижены форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковая скорость выдоха (ПСВ), а также увеличен индекс Тиффно по сравнению с таковыми у пациентов без СД2, что связывают с преимущественно рестриктивным типом нарушения функции легких [4]. В ряде исследований установлено, что у 29,7% пациентов симптомы ХОБЛ предшествовали диагностике СД на 5,4 года и у 8,4% диагноз СД ставили при госпитализации. У больных ХОБЛ риск развития СД выше в 1,8 раза [5]. Таким образом, хотя ХОБЛ и СД2 представляют собой разные заболевания, они действительно могут быть патогенетически связаны [3]. Нашей целью было выяснить возможные общие патогенетические звенья ХОБЛ и СД2.

В большинстве публикаций наибольшее значение придается развитию системного субклинического воспаления, которое может брать начало из легких или других периферических органов, включая жировую ткань. Одни авторы утверждают, что имеет место локальное воспаление в легких, которое вышло за их пределы в циркулирующую кровь, в то время как другие предполагают наличие повышенной продукции медиаторов воспаления во внелегочных тканях [6]. В связи с большим вкладом системного воспаления в развитие ХОБЛ и СД2 следует подробнее остановиться на конкретных медиаторах воспаления и их роли при каждом из этих заболеваний.

### ИНТЕРЛЕЙКИН (ИЛ)-8 (ИЛ8, CXCL8)

ИЛ8 – мощный хемоаттрактант нейтрофилов. Его уровень заметно увеличен в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже пациентов с ХОБЛ, коррелирует с относительным содержанием нейтрофилов и увеличивается во время обострения. ИЛ8 синтезируется преимущественно в эпителиальных клетках, макрофагах, нейтрофилах при клеточной стимуляции различными агентами (фактор некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО $\alpha$ , ИЛ1, липополисахариды, вирусы, окислительный стресс и дым сигарет), а его высвобождение регулируется вследствие увеличенной транскрипции в ответ на транскрипцию фактора NF- $\kappa$ B и ингибируется через ингибирование NF- $\kappa$ B активированной киназы IKK2. Нейтрофилы способны высвобождать ИЛ8 и привлекать больше нейтрофилов, поэтому может быть установлен самоподдерживающийся воспалительный статус [7].

ИЛ8 высвобождается из эндотелиальных клеток сосудов, мононуклеаров периферической крови и адипоцитов после стимуляции воспалительными цитокинами. Он способствует развитию ИР в результате ингибирования инсулининдуцированного фосфорилирования адипоцитов. Уровень циркулирующего ИЛ8 повышается при гипергликемии и гиперинсулинемии [8].

### МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1 (MCP1; CCL2)

MCP1 экспрессируется в альвеолярных макрофагах, Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках и является мощным хемоаттрактантом моноцитов. При ХОБЛ уровни MCP1 повышены в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и легких [7].

MCP1 экспрессируется и секретируется еще и адипоцитами и повышается под действием ФНО $\alpha$ . Более высокие уровни MCP1 вызывают ИР и стеатоз печени у мышей. Повышенные уровни глюкозы в крови связаны с увеличенным образованием конечных продуктов гликирования, которые стимулируют высвобождение MCP1 из мезангиальных клеток [8].

### ФНО $\alpha$

Уровень ФНО $\alpha$  повышен в мокроте при ХОБЛ, особенно во время обострения. Провоспалительное действие реализуется посредством активации NF- $\kappa$ B, что изменяет транскрипцию воспалительных генов, включая цитокины, хемокины и протеазы, в эпителиальных клетках и макрофагах, а также через активацию p38 MAP-киназы, что приводит к активации нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эпителия, секреции слизи и деструкции легочной паренхимы посредством высвобождения протеиназ. Имеются данные о том, что повышенное образование ФНО $\alpha$  во время обострения может способ-

ствовать снижению массы тела, а также развитию кахексии при тяжелой ХОБЛ вследствие ингибирования экспрессии белков скелетных мышц [7].

ФНО $\alpha$  продуцируется, кроме того, адипоцитами и способствует развитию ИР посредством ингибирования фосфорилирования IRS-1 и экспрессии GLUT-4 [8].

### ИЛ1 $\beta$

ИЛ1 $\beta$  секретируется моноцитами, тканевыми макрофагами, дендритными клетками, В-лимфоцитами и НК-клетками [8]. Его высвобождение эпителиальными клетками бронхов увеличивается после стимуляции сигаретным дымом. ИЛ1 $\beta$  – потенциальный активатор альвеолярных макрофагов у пациентов с ХОБЛ; он стимулирует также экспрессию эластолитической металлопротеиназы (ММП), включая ММП9, в клетках разных типов, что играет роль в развитии эмфиземы [7].

Панкреатические  $\beta$ -клетки могут секретировать ИЛ1 $\beta$ , который, являясь одним из главных медиаторов воспаления, активирует Fas-рецептор и вызывает смерть  $\beta$ -клеток [8], активирует I $\kappa$ B-киназу  $\beta$  и может, таким образом, вызывать ИР. Сочетанное повышение уровня ИЛ1 $\beta$  и ИЛ6 увеличивает риск развития СД2 [9].

### ИЛ6

В мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, выдыхаемом конденсате, плазме у пациентов с ХОБЛ повышена концентрация ИЛ6, особенно в период обострения заболевания. ИЛ6 может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие, его эффекты определяются наличием других цитокинов [7].

У пациентов с СД2 уровень ИЛ6 повышен [9]. Адипоциты, панкреатические  $\beta$ -клетки и макрофаги являются главными источниками ИЛ6 в крови. ИЛ6 угнетает транскрипцию важных генов, ответственных за сигнальные пути инсулина, например IRS-1, GLUT-4 и PPAR- $\gamma$ , что способствует развитию ИР [8]. Влияние ИЛ6 на синтез С-реактивного белка существенно зависит от взаимодействия с ИЛ1 $\beta$  [9].

### ИЛ10

ИЛ10 – противовоспалительный цитокин, который высвобождается из моноцитов и альвеолярных макрофагов в ответ на воспалительные стимулы. Его концентрация в мокроте у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ снижена. Тем не менее бронхиальные биоптаты от пациентов с ХОБЛ свидетельствуют об увеличенной экспрессии ИЛ10. Эффекты ИЛ10 опосредованы ингибированием NF- $\kappa$ B. ИЛ10 подавляет высвобождение ММП9 из моноцитов и в то же время стимулирует высвобождение его главного эндогенного ингибитора, тканевого ингибитора ММП [7].

ИЛ10 экспрессируется и в жировой ткани и содействует чувствительности к инсулину в разных тканях. Низкий уровень ИЛ10 в сыворотке крови является фактором риска развития СД2. ИЛ10 обеспечивает защиту против эндотелиальной дисфункции во время диабета, реализующуюся путем подавления повышенного супероксиданиона в кровеносных сосудах [8].

### ИЛ13

Гиперпродукция ИЛ13 в легких мышей приводит к эмфиземе, что опосредуется повышенной экспрессией ММП и катепсинов. Повышение экспрессии ИЛ13 в бронхиальных

биоптатах курильщиков с гиперсекрецией слизи в сравнении с таковой у обычных курильщиков согласуется с тем, что ИЛ13 является мощным стимулятором секреции слизи и усиливает дифференцировку бокаловидных клеток посредством активации EGFR [7].

У пациентов с СД уровни ИЛ13 снижены. Сниженный уровень ИЛ13 ассоциируется также с повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов. ИЛ13 повышает чувствительность к инсулину в результате противовоспалительного действия на М2-макрофаги в жировой ткани; он важен также для регуляции образования глюкозы печенью [8].

### ИЛ17

ИЛ17 продуцируется преимущественно Т-хелперами 17-го типа (Th17) и стимулирует эпителиальные клетки к выработке антимикробных пептидов и ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ8, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. У пациентов с ХОБЛ уровни Th17 выше, чем у активных курильщиков без ХОБЛ и здоровых лиц; обнаружены обратные корреляции между Th17 и ОФВ $_1$ , а также ОФВ $_1$ /ФЖЕЛ. Кроме того, увеличение уровня Th17 определяется наличием и тяжестью ограничения воздушного потока [10].

Th17 способствуют развитию воспаления и ИР. Показано, что уровни Th17 и ИЛ17A у пациентов с СД2 повышены, однако количество Th17 и концентрация ИЛ17A в мононуклеарах периферической крови снижается по мере прогрессирования заболевания [11].

### ИЛ18

ИЛ18 сильно экспрессирован в альвеолярных макрофагах, СД8 $^+$  Т-клетках, бронхиальном и альвеолярном эпителии пациентов с ХОБЛ. Существует отрицательная корреляция между уровнем ИЛ18 и легочной функцией у пациентов с ХОБЛ. Постоянная гиперпродукция ИЛ18 в легких мышей вызывает эмфизему [12].

Адипоциты продуцируют ИЛ18, однако не являются его главным источником в жировой ткани. Повышенные уровни ИЛ18 ассоциированы с ожирением. Уровни ИЛ18 выше у пациентов с СД2. ИЛ18 имеет разные функции, включая нарастание молекул клеточной адгезии, синтез оксида азота, продукцию хемокинов, индукцию Fas-лиганда, стимуляцию ФНО $\alpha$  и продукцию ИЛ6 [13].

### ИЛ33

ИЛ33 описывается как новый член семейства ИЛ1, который экспрессируется многими типами клеток в ответ на провоспалительные стимулы и выделяется при лизисе клеток. ИЛ33 стимулирует продукцию ИЛ5 и ИЛ13, является мощным активатором врожденной иммунной системы. Уровень ИЛ33 у пациентов с ХОБЛ меньше, чем у пациентов с БА, из-за селективной экспрессии рецептора ИЛ33 на Th2-клетках. ИЛ33 уменьшает накопление липидов, снижает экспрессию ряда генов, связанных с метаболизмом липидов и адипогенезом, и дает протективный метаболический эффект. Уровень ИЛ33 наиболее вероятно отражает воспалительный компонент диабета и оксидантно-антиоксидантный статус. Активные формы кислорода (АФК) взаимодействуют с сигнализацией инсулина на разных уровнях, приводя к ИР. Повышение уровня инсулина или глюкозы далее повышает продукцию АФК и окислительный стресс, нарушая действие и секрецию инсулина и ускоряя трансформацию в СД2 [14].

### ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА- $\beta_1$ (ТФР $\beta_1$ )

В эпителиальных клетках и альвеолярных макрофагах в дистальных дыхательных путях, а также в периферических моноцитах у пациентов с ХОБЛ увеличена экспрессия ТФР $\beta_1$ . ТФР $\beta_1$  индуцирует высвобождение тканевого фактора роста коллагена, который опосредует фиброзный ответ [7].

ТФР $\beta_1$  способствует осложнению диабета вследствие стимуляции синтеза ключевых экстрацеллюлярных матриксных молекул, включая коллаген 1-го, 4-го типов, фибронектин и ламинин, а также в результате снижения деградации матрикса путем ингибирования протеаз и активирования ингибиторов протеаз (например, PAI-1) [15].

### АДИПОНЕКТИН

Адипонектин секретируется адипоцитами, оказывает противовоспалительное [8] и антиатеросклеротическое действие, а также повышает чувствительность к инсулину [16]. Экспрессия адипонектина снижена у лиц с ожирением и ИР [17].

Установлено, что при ХОБЛ и метаболическом синдроме уровень адипонектина в плазме ниже, чем при изолированной ХОБЛ [5]. Однако в перекрестных исследованиях показано, что уровни адипонектина повышены у пациентов со стабильной ХОБЛ и коррелируют с системным воспалением. Предполагается, что адипонектин дает протективный эффект в отношении прогрессирования структурных изменений в легочной паренхиме [16].

### ЛЕПТИН

Лептин – гормон, выделяемый адипоцитами – способствует снижению массы тела и потребления пищи. Уровни лептина снижены у лиц с ожирением и СД2 [8]. По данным других авторов, экспрессия и (или) секреция лептина повышены у людей с ожирением и ИР [17].

Уровни лептина значительно выше при ожирении у пациентов с ХОБЛ [6] и повышаются во время ее обострения. Кроме того, более высокие концентрации лептина находятся в независимой связи с более низкими значениями ОФВ<sub>1</sub> у пациентов со стабильным течением ХОБЛ [16].

Кроме воспалительной гипотезы, имеются данные о роли в развитии ХОБЛ гиподинамии [6], дисбаланса оксидантно-антиоксидантных систем [5], гипоксии [3], эндотелиальной дисфункции [6, 8] и лекарственной терапии как возможных связующих звеньев между ХОБЛ и СД2. Так, обнаружено, что ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт снижает выраженность нарушения толерантности к глюкозе [5]. Исследования показали способность симвастина снижать уровни ИЛ17, ИЛ22, ИЛ6 и ИЛ8, а также параллельно повышать уровень ИЛ10 у пациентов с ХОБЛ [18]. Прием оральных глюкокортикостероидов (ГКС) ассоциирован с ИР и гипергликемией, в то время как ингаляционные ГКС в низких и средних дозах не повышают риск развития СД и гипергликемии [19].

В настоящее время все активнее изучаются связи между разными коморбидными состояниями, в частности между ХОБЛ и СД2. Внимание авторов в основном сконцентрировано на роли системного воспаления и факторов, участвующих в его поддержании и усилении, на значении каждого из них в патогенезе этих заболеваний. Авторы, как сказано выше, не исключают также роль в развитии ХОБЛ и СД2 гипоксии, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, гиподинамии, лекарственной терапии. Изложенное обобщено в таблице, в которой представлены возможные эффекты указанных цитокинов при сочетании ХОБЛ и СД2.

Цитокиновый профиль у пациентов с ХОБЛ, СД2 и сочетанием ХОБЛ и СД2 [5, 7–17]

Цитокин	ХОБЛ	СД2	ХОБЛ + СД2
ИЛ1 $\beta$	↑	↑	↑↑
ИЛ6	↑	↑	↑↑
ИЛ8	↑	↑	↑↑
ИЛ10	↑↓	↓	??
ИЛ13	↑	↓	??
ИЛ17	↑	↑	↑↑
ИЛ18	↑	↑	↑↑
ИЛ33	↑↓	↓	↓↓
МСР1	↑	↑	↑↑
ФНО $\alpha$	↑	↑	↑↑
ТФР $\beta_1$	↑	↑	↑↑
Адипонектин	↑↓	↓	??
Лептин	↑	↓↑	??

Предполагается, что СД может ухудшить течение и прогноз ХОБЛ. С другой стороны, ХОБЛ может увеличить риск развития СД [3]. Таким образом, взаимное негативное влияние способствует утяжелению течения и более быстрому развитию осложнений этих заболеваний. В заключение следует отметить, что хотя существуют доказательства связи между ХОБЛ и СД, для лучшего понимания этих взаимоотношений необходимы дополнительные исследования в этом направлении.

### Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2016.
2. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007; 4 (7): 522–5.
3. Glaser S., Merkel M. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus: A Systematic Review of the Literature // Respiration. – 2015; 89 (3): 253–64.
4. Aparna A. Pulmonary Function Tests in Type 2 Diabetics and Non-Diabetic People - A Comparative Study // J. Clin. Diagnostic Research. – 2013; 7 (8): 1606–8.
5. Ромашов Б.Б., Чернов А.В., Полякова Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких на фоне состояния инсулинорезистентности // Молодой ученый. – 2015; 14 (94): 80–4.
6. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A., et al. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association // Int. Emerg. Med. – 2013; 8 (4): 283–9.
7. Barnes P. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Pharmacol. Rev. – 2004; 56 (4): 517–48.
8. Adela R., Banerjee S. Role of inflammatory mediators in diabetes and cardiovascular diseases // Int. J. Sci. Technol. Manag. – 2015; 4 (01): 62–70.
9. Spranger J., Kroke A., Mohlig M. et al. Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // Diabetes. – 2003; 52: 812–7.
10. Cazzola M., Matera M. IL-17 in chronic obstructive pulmonary disease // Exp. Rev. Respir. Med. – 2012; 6 (2): 135–8.
11. Chen H., Ren X., Liao N. et al. Th17 cell frequency and IL-17A concentrations in peripheral blood mononuclear cells and vitreous fluid from patients with diabetic retinopathy // J. Int. Med. Res. – 2016; 44 (6): 1403–13.
12. Imaoka H., Hoshino T., Takei S., et al. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD // Eur. Respir. J. – 2008; 31: 287–97.

13. Hivert M., Sun Q., Shrader P. et al. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women // Diabetologia. – 2009; 52 (10): 2101–8.

14. Abbas S. Comparative study of Interleukin-33 in Male with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthmatic Patients with Type 2 diabetes mellitus // Int. J. Innovat. Res. Sci., Engin. Technol. – 2013; 2 (11): 5947–54.

15. Ziyadeh F. Mediators of Diabetic Renal Disease: The Case for TGF- $\beta$  as the Major Mediator // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004; 15: 55–7.

16. Oh Y.-M., Jeong B.-H., Woo S.-Y. et al. Association of Plasma Adipokines with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity and Progression // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015; 12 (7): 1005–12.

17. Franssen F., O'Donnell D., Goossens G. et al. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD // Thorax. – 2008; 63: 1110–7.

18. Maneechotesuwan K., Wongkajornsilp A., Adcock I. et al. Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients With Stable COPD // CHEST. – 2015; 148 (5): 1164–76.

19. O'Byrne P., Rennard S., Gerstein H. et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids // Respir. Med. – 2012; 106: 1487–93.

---

## **CONCURRENT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2**

*Professor L. Sorokina, MD; Professor V. Mineev, MD; A. Pavlova; M. Nyoma, Candidate of Medical Sciences; V. Ivanov; Professor V. Trofimov, MD Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*

*Chronic obstructive pulmonary disease is often associated with diabetes mellitus type 2. According to the literature, systemic inflammation is most frequently considered as a possible common pathogenetic component.*

**Key words:** pulmonology, endocrinology, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus type 2, cytokines.