

РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ КУРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И РАЗВИТИЕ КОМОРБИДНОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

DOI: 10.17691/stm2017.9.2.12

УДК 616.248+616.379–008.64–056.52:613.84

Поступила 16.06.2016 г.



В.А. Вахламов, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — показать возможности использования современных методов обследования в оценке влияния курения на течение бронхиальной астмы (БА) и развитие коморбидной метаболической патологии.

Материалы и методы. Обследован 201 пациент с неконтролируемой БА. 1-я группу составили 152 некурящих пациента, 2-ю — 18 курильщиков, 3-ю — 31 «злостный» курильщик. Наряду с общеклиническими методами исследования проводилось исследование функции внешнего дыхания с оценкой форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1 с, индекса Тиффно. Для диагностики ожирения применяли биоэлектрический импедансный анализ, определяли индекс массы тела, объем талии. При изучении углеводного обмена оценивали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), а также иммунореактивного инсулина и С-пептида.

Результаты. Большую роль в диагностике коморбидной эндокринной патологии при БА играют определение объема талии, метод биоэлектрического импедансного анализа, исследование уровней HbA1c, иммунореактивного инсулина и С-пептида. Тяжесть таких больных усугубляют висцеральное ожирение и сахарный диабет, существенным фактором риска развития которых является курение сигарет. Длительно и интенсивно курящие пациенты с БА характеризуются присоединением хронической обструктивной болезни легких и развитием перекрестного синдрома с особо тяжелым течением.

Ключевые слова: бронхиальная астма; ожирение; сахарный диабет; курение сигарет; перекрестный синдром.

Как цитировать: Vakhlamov V.A. The role of modern methods of examination in assessing the effect of smoking on the course of bronchial asthma and development of comorbid metabolic pathology. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2017; 9(2): 99–104, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.2.12>

English

The Role of Modern Methods of Examination in Assessing the Effect of Smoking on the Course of Bronchial Asthma and Development of Comorbid Metabolic Pathology

V.A. Vakhlamov, MD, PhD, Tutor, Department of Propedeutics of Internal Diseases

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

The aim of the investigation was to demonstrate the feasibilities of using up-to-date methods of examination for assessing the effect of smoking on the course of bronchial asthma (BA) and development of comorbid metabolic pathology.

Materials and Methods. 201 patients with noncontrolled BA were investigated. Group 1 comprised 152 nonsmoking patients, group 2 included 18 smokers, group 3 consisted of 31 heavy smokers. Along with the general clinical methods of examination, external respiration function with evaluation of forced life capacity, forced expiratory volume in 1 second, and Tiffeneau index were investigated. To diagnose obesity, a bioelectrical impedance analysis was used, body mass index was determined, and waist measurements were performed. To study the carbohydrate metabolism, the level of glycated hemoglobin (HbA1c), immunoreactive insulin, and C-peptide were estimated.

Results. Waist measurements, bioelectrical impedance analysis, determination HbA1c, immunoreactive insulin, and C-peptide levels are established to play a great role in the diagnosis of comorbid endocrine pathology in BA. The severity of the disease in BA patients is aggravated by visceral obesity and diabetes mellitus, and cigarette smoking is an essential risk factor of their development. Long-

Для контактов: Вахламов Владимир Алексеевич, e-mail: mlpu10@mail.ru

term heavy smokers with BA are characterized by the addition of chronic obstructive pulmonary disease and the development of overlap syndrome with an extremely severe course.

Key words: bronchial asthma; obesity; diabetes mellitus; cigarette smoking; overlap syndrome.

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее актуальных заболеваний пульмонологического профиля. На территории РФ распространенность ее колеблется от 1 до 12% [1, 2]. В последние годы появилось много работ о частом сочетанном течении БА с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом (СД), ожирением и метаболическим синдромом [1–13]. Установлено, что БА у больных с ожирением развивается значительно чаще, чем в общей популяции [1–4]. Различные исследования подтверждают дозозависимую ассоциацию между данными патологиями [1]. При коморбидности БА с метаболическим синдромом характерно более тяжелое клиническое течение ее с частыми обострениями и госпитализациями, выявляются достоверно более низкие спирометрические показатели и даже на фоне стационарного лечения нередко не удается достичь контроля над состоянием пациента [1–13].

Ведущим универсальным фактором риска бронхолегочной, сердечно-сосудистой и метаболической патологии принято считать курение сигарет. Данная вредная привычка ассоциируется с прогрессирующим снижением легочной функции, уменьшением ответа на терапию глюкокортикоидами [2, 11]. Увеличение дозы базисных препаратов, избыточное потребление β_2 -агонистов короткого действия, прогрессирующая артериальная гипоксемия в сочетании с множеством других факторов запускают порочные круги патогенеза коморбидных кардиоваскулярных и метаболических заболеваний, которые в свою очередь еще усугубляют течение БА. Особую актуальность имеет синдром перекреста БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), активно обсуждающийся в современной литературе [14–16]. Следует учитывать, что у многих курящих пациентов с БА резко ухудшается качество жизни за счет более частых обострений, быстрее снижается легочная функция и наступает смертельный исход. Однако все тонкости влияния курения на бронхолегочную и метаболическую патологию бывает сложно отследить. В данной работе нами предпринята попытка оценить влияние курения сигарет при БА, в том числе и при перекрестном синдроме, на развитие коморбидных нарушений и заболеваний с помощью дополнительных современных методов.

Цель исследования — показать возможности использования современных методов обследования больных в оценке влияния курения на течение бронхиальной астмы и развитие коморбидной метаболической патологии.

Материалы и методы. Обследован 201 пациент с неконтролируемой БА, проходивший стационарное

лечение в специализированном пульмонологическом отделении Городской клинической больницы №10 Нижнего Новгорода. Верификация диагноза проводилась согласно критериям GINA [2, 14]. Все больные были разделены на три группы: 1-ю группу составили 152 некурящих пациента, 2-ю — 18 курильщиков (в том числе бывших), 3-ю — 31 «злостный» курильщик. Именно у пациентов последней группы и был представлен перекрестный синдром БА + ХОБЛ, а первые две группы были обследованы с целью сравнения. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Наряду с общеклиническими методами исследования проводилось изучение функции внешнего дыхания с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и индекса Тиффно на спирометре Shiller SPIROVIT SP-1 (Shiller, Швейцария). В настоящее время верификация висцерального ожирения базируется на применении компьютерной или магнитно-резонансной томографии [17]. Однако это — весьма дорогостоящие методы, поэтому для определения процентного содержания жировой ткани в организме, а также висцерального жира мы использовали биоэлектрический импедансный анализ с помощью Body Composition Monitor BF 508 (OMRON, Япония), данные о применении которого в подобных исследованиях в доступной литературе нам найти не удалось. Кроме того, всем пациентам проводили подсчет индекса массы тела, измеряли объем талии.

При изучении углеводного обмена наряду с показателями гликемии крови определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью автоматического анализатора D-10 (BIO-RAD, США), протестированного и сертифицированного в соответствии с NGSP (Национальная программа стандартизации гликозилированного гемоглобина) и являющегося, по данным некоторых авторов, наиболее точным прибором, используемым на территории РФ [18], а также иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида на электрохемилюминесцентном анализаторе для иммунологических исследований Elecsys 2010 (ROCHE, Швейцария).

Статистическую обработку осуществляли с помощью программ Minitab 16 и Statistica 7.0. В начале анализа данных проводили определение правильности распределения признака с помощью теста Андерсона–Дарлинга. Протяженные переменные

были представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) или в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). При сравнении двух несвязанных групп использовали t-тест Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Для сопоставления частот применяли критерий χ^2 . С целью установления взаимосвязей между явлениями использовали линейную корреляцию Пирсона (r), ранговую корреляцию Спирмена (R_s), а также критерий Гамма. При недостоверном значении «p» в таблицах применялось сокращение Н/д.

Результаты и обсуждение. У большинства обследованных нами пациентов наблюдались существенные смешанные нарушения функции внешнего дыхания (табл. 1). При этом интенсивное курение способствовало достоверному снижению всех вентиляционных констант. Наиболее комплаентными оказались некурящие больные с БА (получали регулярную поддерживающую терапию ингаляционными глюкокортикоидами). Во 2-й группе правильное лечение установлено только в 44% случаев. Длительное и интенсивное курение приводило к развитию тяжелых смешанных нарушений легочной вентиляции,

побуждающих слушать советы врачей и принимать поддерживающую терапию, при этом распространенность комплаентных пациентов достигла в 3-й группе 68%, однако она все равно оказалась статистически значимо более низкой, чем у некурящих астматиков ($\chi^2_{1-3}=6,5$; $p=0,011$).

На следующем этапе были детально изучены метаболические нарушения у курящих и некурящих больных БА. Распространенность СД у всех пациентов оказалась выше, чем в популяции (табл. 2). При этом у курящих больных она достигала 34,5% (2-я группа + 3-я группа). Благодаря проведению анализов на постпрандиальную гликемию и HbA1c диагноз СД впервые установлен у 4,5% пациентов 1-й группы.

Перекрестный синдром БА + ХОБЛ (3-я группа) также статистически значимо чаще сопровождался коморбидным ожирением (определялось по индексу массы тела), достигшим в 3-й группе распространенности 61,3%. Некоторое статистически не значимое снижение частоты ожирения в 3-й группе по сравнению со 2-й, по нашему мнению, обусловлено присоединением ХОБЛ, которая имеет существенные системные проявления. Абсолютное большинство об-

Т а б л и ц а 1
Характеристика обследованных курящих и некурящих пациентов с бронхиальной астмой (M±SD)

Показатели	1-я группа (некурящие)	2-я группа (курящие)	3-я группа (злостные курильщики)	χ^2 ; p
Возраст, лет	62,2±9,4	58,5±7,2	60,6±10,2	Н/д
Длительность бронхиальной астмы, лет (Me [Q1; Q3])	10 [3; 18]	5 [1,37; 10,25]	8 [4; 14]	Н/д
Число комплаентных пациентов, %	80,92	44,44	67,74	$\chi^2_{1-3}=6,5$; $p=0,011$ $\chi^2_{1-2}=19,15$; $p=0,000$ $\chi^2_{2-3}=2,56$; $p=0,109$
ФЖЕЛ, %	70,76±22,36	65±20,62	54,19±18,39	$p_{1-3}=0,001$
ОФВ1, %	70,01±26,77	63,28±25,36	43,23±17,61	$p_{1-3}=0,000$; $p_{2-3}=0,007$
Индекс Тиффно	88,01±20,44	84,17±21,27	67,58±17,15	$p_{1-3}=0,000$; $p_{2-3}=0,004$

Т а б л и ц а 2
Распространенность сахарного диабета и ожирения у курящих и некурящих пациентов с бронхиальной астмой, %

Показатели	1-я группа (некурящие)	2-я группа (курящие)	3-я группа (злостные курильщики)	Все курящие	χ^2 ; p
Распространенность сахарного диабета	18,4	38,9	32,2	34,5	$\chi^2_{1-2}=4,12$; $p=0,042$ $\chi^2_{1-3}=3,0$; $p=0,083$ $\chi^2_{1-2+3}=5,65$; $p=0,017$
Распространенность ожирения	37,5	66,7	61,3	63,3	$\chi^2_{1-2}=5,68$; $p=0,017$ $\chi^2_{1-3}=6,0$; $p=0,014$ $\chi^2_{1-2+3}=9,99$; $p=0,002$
Распространенность гипертонической болезни	94	93	90	—	Н/д

Т а б л и ц а 3

Метаболические показатели у курящих и некурящих пациентов с бронхиальной астмой (M±SD)

Показатели	1-я группа (некурящие)	2-я группа (курящие)	3-я группа (злостные курильщики)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	33,02±6,78	33,22±7,0	32,02±6,45	Н/д
Объем талии, см	107,80±13,69	108,88±13,85	113,71±16,45	p ₁₋₃ =0,038
Содержание жировой ткани, %	44,17±8,81	40,70±13,05	28,41±9,34	p ₁₋₃ =0,000; p ₂₋₃ =0,004
Содержание висцерального жира, %	12,39±3,06	13,29±2,59	13,76±5,06	Н/д
HbA1c, % (больные сахарным диабетом)	7,82±1,35	7,97±2,41	8,31±1,94	Н/д
Иммунореактивный инсулин, мкМЕ/мл (больные сахарным диабетом)	13,09±13,27	30,06±14,39	41,80±35,98	p ₁₋₃ =0,076
C-пептид, нг/мл (больные сахарным диабетом)	5,55±2,32	4,39±1,28	5,82±1,53	Н/д

следованных пациентов имели сопутствующую гипертоническую болезнь. Различия между группами оказались статистически не значимыми.

При анализе параметров питательного статуса во всех трех группах больных средние значения индекса массы тела соответствовали категории ожирения I степени (табл. 3). Интересную тенденцию демонстрировал показатель объема талии, который в 3-й группе (перекрестный синдром) достигал значения 113,71±16,45 см и оказался статистически значимо более высоким, чем в 1-й (p₁₋₃=0,038). При этом отмечено статистически значимое снижение процентного содержания жировой ткани на фоне интенсивного курения. Таким образом, ожирение было типично для

большинства больных БА. Длительно и интенсивно курящие пациенты характеризовались снижением общей массы жира, который, однако, перераспределялся в абдоминально-висцеральную область, что подтверждает наличие у них метаболического синдрома. Применение метода биоэлектрического импедансного анализа позволило более точно описать изменения питательного статуса при перекрестном синдроме.

Изучение углеводного обмена показало, что показатели гликемии (натощак и постпрандиальной) между группами существенно не различались, поэтому мы решили здесь их не приводить. Значения HbA1c и ИРИ у пациентов с СД несколько нарастали от 1-й группы к 3-й, однако разница между группами достигала лишь уровня статистической тенденции и только в случае ИРИ (p₁₋₃=0,076). Следует отметить, что большинство обследованных больных имели выраженную гиперинсулинемию.

С целью более детального анализа метаболического профиля при БА применяли и другие статистические методики. Так, корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную связь между индексом «пачек/лет» и объемом висцерального жира (r=0,334; p=0,041), что еще раз подтверждает влияние курения на развитие метаболического синдрома (табл. 4). Установлена отчетливая статистическая тенденция к наличию отрицательной корреляции между индексом «пачек/лет» и процентным содержанием в организме жировой ткани (R_s=-0,277; p=0,072). Возраст начала и стаж курения с параметрами питательного статуса не коррелировали. При анализе углеводного обмена установлены несколько другие тенденции. Так, у курящих пациентов 2-й и 3-й групп без сопутствующего СД выявлена статистически значимая отрицательная связь возраста начала курения с HbA1c (R_s=-0,381; p=0,049).

Установлено, что степень артериальной гипертензии увеличивалась на фоне повышения индекса «пачек/лет» (табл. 5). Выявлена отрицательная кор-

Т а б л и ц а 4

Корреляционные связи между параметрами питательного статуса и курением сигарет у больных бронхиальной астмой

Показатели	Содержание жировой ткани, %	Содержание висцерального жира, %
Стаж курения, лет	r=-0,180; p=0,247	r=-0,052; p=0,742
Индекс «пачек/лет»	R _s =-0,277; p=0,072	r=0,334; p=0,041
Возраст начала курения, лет	r=0,089; p=0,509	r=-0,094; p=0,548

Т а б л и ц а 5

Корреляционные связи между показателями интенсивности курения сигарет и степенью артериальной гипертензии

Показатели	Степень артериальной гипертензии
Стаж курения, лет	r=0,148; p=0,330
Индекс «пачек/лет»	r=0,298; p=0,047 Gamma=0,299; p=0,033
Возраст начала курения, лет	R _s =-0,341; p=0,022 Gamma=-0,401; p=0,005

реляция между возрастом начала курения и уровнем артериального давления.

Таким образом, ожирение, метаболический синдром, СД и гипертоническая болезнь являются частыми спутниками БА у курящих пациентов, что приводит к увеличению общей тяжести заболевания и требует пересмотра программ лечения. Длительно и интенсивно курящие пациенты с астмой характеризуются присоединением ХОБЛ и развитием перекрестного синдрома, отличающегося особо тяжелым течением. Наряду с бронхолегочными явлениями общую тяжесть заболевания у таких пациентов усугубляют частые коморбидные состояния, к которым следует отнести абдоминально-висцеральное ожирение, СД и гипертоническую болезнь. Выявление тонких механизмов формирования сочетанной патологии невозможно без применения достаточного арсенала современных статистических методик.

Заключение. Большую роль в диагностике коморбидной эндокринной патологии при бронхиальной астме играют некоторые современные, легко доступные в клинической практике методы обследования. Для диагностики висцерального ожирения целесообразно определение объема талии, применение метода биоэлектрического импедансного анализа. С целью оценки состояния углеводного обмена и его регуляции, а также диагностики гиперинсулинемии и сахарного диабета недостаточно измерения показателей гликемии крови — в данном случае будет полезным изучение уровня HbA1c, иммунореактивного инсулина и С-пептида.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Литература/References

1. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма (часть 1). *Лечащий врач* 2014; 4: 8. Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. Obesity and bronchial asthma (part 1). *Lechashchiy vrach* 2014; 4: 8.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Под ред. Белевского А.С. М: Российское респираторное общество; 2012. *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.)* [Global strategy of diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2011)]. Pod red. Belevskogo A.S. [Belevskiy A.S. (editor)]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012.
3. Будневский А.В., Чернов А.В., Ермолова А.В., Трибунцева Л.В. Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом: возможности достижения контроля над заболеванием. *Пульмонология* 2014; 5: 39–45. Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Ermolova A.V., Tribuntseva L.V. Co-morbidity of bronchial asthma and metabolic syndrome: possibilities to achieve asthma control. *Russian Pulmonology* 2014; 5: 39–45.
4. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма (часть 2). *Лечащий врач* 2014; 5: 100. Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. Obesity and bronchial asthma (part 2). *Lechashchiy vrach* 2014; 5: 100.
5. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением. *Пульмонология* 2012; 2: 102–107. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasilyeva T.S., Trofimov V.I. Phenotype of bronchial asthma with obesity. *Russian Pulmonology* 2012; 2: 102–107.
6. Сысоева М.С., Соловьева А.В., Никифоров А.А., Ракита Д.Р. Влияние наличия метаболического синдрома на клиническое течение бронхиальной астмы. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова* 2011; 4: 93–98. Sysoeva M.S., Solovieva A.V., Nikiforov A.A., Rakita D.R. Influence of metabolic syndrome on the course of bronchial asthma. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova* 2011; 4: 93–98.
7. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Бронхиальная астма и метаболический синдром: некоторые аспекты сочетанного течения. *Международный эндокринологический журнал* 2008; 3(15): 15–25. Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. Bronchial asthma and metabolic syndrome: some aspects of comorbidity. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal* 2008; 3(15): 15–25.
8. Ермолова А.В., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинико-патогенетические взаимосвязи. *Молодой ученый* 2014; 6: 291–294. Ermolova A.V., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S. Bronchial asthma and metabolic syndrome: clinical-pathological relations. *Molodoy uchenyy* 2014; 6: 291–294.
9. Beyther D.A., Sutherland E.R. Over weight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: 661–667, <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1717OC>.
10. Yeh K.H., Skowronski M.E., Coreno A.J., Seitz R.E., Villalba K.D., Dickey-White H., McFadden E.R. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma. *J Asthma* 2011; 8(6): 546–552, <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.581733>.
11. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? *Практическая медицина* 2011; 6(54): 36–41. Tsubulkin V.N., Tsubulkin N.A. Asthma and obesity: coincidence or pattern? *Prakticheskaya meditsina* 2011; 6(54): 36–41.
12. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5): 1087–1093, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.004>.
13. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P., Dures J.-P., Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61(1): 79–84, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00953.x>.
14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.). Под ред. Белевского А.С. М: Российское респираторное общество; 2015. *Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2014 g.)* [Global strategy for asthma management and prevention (updated 2014)]. Pod red. Belevskogo A.S. [Belevskiy A.S. (editor)]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2015.
15. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп

экспертов GINA и GOLD). Практическая пульмонология 2014; 2: 12–19. Belevskiy A.S. Syndrome of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap (based on the joint document of the GINA and GOLD working groups of experts). *Prakticheskaya pul'monologiya* 2014; 2: 12–19.

16. Трофимов В., Миронова Ж., Белаш В. Overlap-синдром: перекрестный синдром ХОБЛ–астма. *Врач* 2013; 2: 20–21. Trofimov V., Mironova Zh., Belash V. Overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease–asthma. *Vrach* 2013; 2: 20–21.

17. Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома (3-й пересмотр). М; 2013; 103 с. *Proekt rekomendatsiy ekspertov Rossiyskogo*

kardiologicheskogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (3-y peresmotr) [Draft recommendations of experts from the Russian Society of Cardiology for the diagnostics and treatment of metabolic syndrome (3rd updated)]. Moscow; 2013; 103 p.

18. Лихоносова А.П., Лихоносов Н.П., Кузнецова О.Г. Анализ методов определения уровня гликозилированного гемоглобина в лечебно-профилактических учреждениях города Санкт-Петербурга. *Международный эндокринологический журнал* 2010; 6(30): 23–27. Likhonosova A.P., Likhonosov N.P., Kuznetsova O.G. Analysis of methods for determining the level of glycosylated hemoglobin as used in health care facilities in Saint Petersburg. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal* 2010; 6(30): 23–27.