

На правах рукописи

Недомолкина Светлана Александровна

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Воронеж – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

- Научный руководитель:** **Золоедов Владимир Иванович**
доктор медицинских наук, профессор
- Официальные оппоненты:** **Вербовой Андрей Феликсович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии
- Прибылов Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней ФПО
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 15.01.2019 года в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.А. Звягин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время ХОБЛ продолжает оставаться одной из главных проблем медицины из-за высокой смертности и инвалидизации пациентов. У взрослого населения летальность при ХОБЛ занимает четвертое место среди всех причин смертности (Чучалин А.Г., 2014). По данным аутопсий у 25,8 % умерших больных ХОБЛ сочетается с сахарным диабетом 2 типа (Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С., 2015). Патология дыхательной системы у больных СД является актуальным вопросом, привлекающим внимание многих исследователей, так как лёгкие представляют собой орган с выраженной микроциркуляторной сетью, участвующий в углеводном, липидном и других видах обмена (Полякова Н.В. и соавт., 2017). Основным звеном, связывающим ХОБЛ и СД 2 типа, является развитие системного воспаления (Костюк И.Ф. и соавт., 2013; Van den Borst B et al., 2010). Интенсивный и продолжительный воспалительный ответ сопровождается участием иммунной системы и приводит к выбросу в кровь больших концентраций гормонов и нейромедиаторов, активации дисбаланса цитокинового механизма (Абдурахманова И.С. и соавт., 2010). В развитии процессов воспаления и иммунных механизмов, регуляции сосудистого тонуса, гомеостаза, адгезии и пролиферации клеток сосудов активное участие принимает сосудистый эндотелий (Дзугкоев С.Г. и соавт., 2011). Известно, что при ХОБЛ, сердечно-сосудистых заболеваниях и СД наблюдаются эндотелиальные нарушения (Мельникова Ю.С., Макарова Т.П., 2015). У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа достоверно чаще встречаются гиперхолестеринемия, гипербеталипидемия и гипертриглицеридемия. В результате взаимного отягощения ХОБЛ и СД 2 типа частота сосудистых катастроф у таких больных в 1,5-2 раза больше. В новую противовоспалительную стратегию лечения ХОБЛ входят препараты, назначаемые по показаниям, но обладающие антиоксидантными и противовоспалительными свойствами (Недогода С.В., 2015; Barjaktarevic I.Z., Arredondo A.F., Cooper C.B., 2015). При наличии высокого кардиоваскулярного риска в лечение СД 2 типа входят статины, обладающие не только гиполипидемическими свойствами, но и другими плейотропными

эффектами (Драпкина О.М., 2013). Новые перспективы терапии больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа требуют дальнейшего изучения для повышения эффективности лечения коморбидной патологии.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время активно изучаются цитокиновый статус и эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ и СД 2 типа. По данным современной литературы, взаимное влияние ХОБЛ и СД с различными целевыми показателями углеводного обмена изучено недостаточно. Продолжается исследование возможности применения препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, и безопасности назначения статинов у больных ХОБЛ и СД 2 типа.

Цель исследования. Выявить и оценить особенности цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия у больных ХОБЛ на фоне СД 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена.

Задачи исследования.

1. Выявить клинические особенности течения ХОБЛ у больных СД 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена.
2. Исследовать цитокиновый профиль у больных ХОБЛ и СД типа 2 с различными целевыми показателями углеводного обмена.
3. Исследовать функциональное состояние эндотелия у больных ХОБЛ и СД типа 2 с различными целевыми показателями углеводного обмена.
4. Сравнить особенности течения ХОБЛ у больных СД 2 типа, непрерывно получавших в комплексном лечении статины (1 год) и у пациентов, самостоятельно отменивших гиполипидемическую терапию.
5. На основании анализа клинических показателей, маркеров воспаления, данных исследования функционального состояния эндотелия и цитокинового статуса предложить способ прогнозирования степени тяжести обострения ХОБЛ при СД типа 2.

Новизна исследования.

1. Впервые были изучены особенности клинико-лабораторных показателей у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа и показана их связь с целевыми значениями HbA1c.

2. Проведены сравнительные исследования активности системы про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8), функционального состояния эндотелия у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа при различных целевых показателях углеводного обмена и по отношению к цитокиновому статусу и функциональному состоянию эндотелия у больных с монопатологией.

3. Установлена клиническая эффективность применения статинов (розувастатина 10 мг в сутки) у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа, выразившаяся в уменьшении числа госпитализаций в стационар по поводу обострений ХОБЛ или декомпенсации СД 2 типа в 2 раза.

4. Разработана балльная оценка определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных СД 2 типа по клинико-лабораторным показателям.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлена важная роль цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия в диагностике и коррекции лечения ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа, отмечена их динамика при непрерывном лечении статинами в течение 1 года.

Показано влияние непрерывного применения статина (розувастатина в дозе 10 мг в сутки) на функцию внешнего дыхания, переносимость физических нагрузок, показатели липидного спектра, контроль над сахарным диабетом 2 типа и снижение частоты госпитализации в стационар в течение 1 года.

Разработана и внедрена в клиническую практику балльная оценка определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных СД 2 типа по клинико-лабораторным показателям. Применение данного метода позволило сократить сроки госпитализации больных с коморбидной патологией.

Методология и методы исследования. Исследование являлось открытым, проспективным и рандомизированным наблюдением. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало клинические, лабораторные,

рентгенологические и инструментальные методы исследования при поступлении в стационар и через 12 месяцев наблюдения. Клинические методы: оценка толерантности к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой, кашель и отхождение мокроты по ВАШ, степень одышки по шкале mMRC, индекс коморбидности по Чарлсону. Лабораторные методы: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, гликемический профиль, HbA1c, липидный спектр (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ, β -ЛП), С-реактивный белок, цитокиновый профиль (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α), Э-1. Инструментальные методы исследования: спирометрия с бронходилатационным тестом, пульсоксиметрия, исследование эндотелиальной дисфункции по методу D.S. Celermajer et al. (1992 г.).

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе изучались цитокиновый статус, функциональное состояние эндотелия и особенности клинического течения ХОБЛ у больных СД 2 типа. На втором этапе исследования оценивали эффективность комплексного лечения с применением статинов (розувастатина в дозе 10 мг в сутки).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. ХОБЛ, протекающая на фоне сахарного диабета 2 типа, имеет особенности клинического течения: достоверно более выражены дыхательная недостаточность, высокая частота встречаемости нарушений липидного спектра и коморбидных заболеваний (ИБС, гипертонической болезни, ХСН, ожирения, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта), затяжное течение обострений с увеличением срока пребывания в стационаре. Степень частоты встречаемости и тяжести проявлений полученных нарушений увеличивалась по мере нарастания значений целевого уровня гликированного гемоглобина.

2. Значимое влияние на клинико-лабораторные проявления коморбидной патологии ХОБЛ и СД 2 типа оказывает дисбаланс цитокинового статуса в виде роста провоспалительных и дефицита противовоспалительных агентов, а также эндотелиальная дисфункция, выраженная в увеличении концентрации Э-1 и уменьшении величины эндотелийзависимой вазодилатации. Наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с целевым уровнем HbA1c менее 8,0 %.

3. Непрерывное применение розувастатина в течение 1 года у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа не выявило нежелательных эффектов препарата, способствовало уменьшению выраженности клинико-лабораторных симптомов, повышению толерантности к физическим нагрузкам и уменьшению числа госпитализаций в стационар.

4. Определение степени тяжести обострения ХОБЛ по балльной системе способствует пациенториентированному выбору лечения, своевременной госпитализации, уменьшению длительности пребывания в стационаре.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в разработке и реализации диссертационного исследования. Автором лично проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме работы, самостоятельно разработан дизайн исследования, осуществлен набор пациентов и разделение их на группы, динамическое клиническое наблюдение за больными, статистическая обработка полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций, публикация научных статей. В печатных работах, выполненных в соавторстве, представлены результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокий уровень доказательности исследования обеспечен убедительной выборкой больных, достаточным количественным и качественным анализом первичного материала, последовательностью исследовательских процедур, применением современных методов математической обработки данных и статистики.

Основные положения и материалы диссертации были представлены на: XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 22-25 октября 2013 года), 79-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 79-летию КГМУ (Курск, 16-17 апреля 2014 года), 3-ей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 17-19 мая 2016 года), VII Всероссийском эндокринологическом конгрессе «Достижения

персонализированной медицины сегодня-результат практического здравоохранения завтра» (Москва, 2-5 марта 2016 года), XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 23-25 ноября 2016 года), Международной научно-практической конференции «Новая наука как результат инновационного развития общества» (Сургут, 22 апреля 2017 года).

Внедрение основных положений работы в практику. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и в клиническую практику эндокринологического/терапевтического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура диссертационной работы. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 14 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы с описанием собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и библиографического списка, включающего 73 отечественных и 163 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе эндокринологического (до 2016 г. общетерапевтического) и пульмонологического отделений НУЗ «ДКБ на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД» (главный врач – д.м.н., профессор Новомлинский В.В.), пульмонологического отделения БУЗ ВО «ВГК БСМП №8» (главный врач – к.м.н. Попов С.С.) и кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Черных Т.М.) в период с 2015-2018 гг. Настоящее исследование соответствовало дизайну открытого, проспективного и рандомизированного

наблюдения. Все пациенты оформили информированное согласие о проведении клинического исследования. Исследование состояло из двух этапов.

На первом этапе изучались цитокиновый статус, функциональное состояние эндотелия и особенности клинического течения ХОБЛ у больных СД 2 типа. Под наблюдением было 124 больных в возрасте от 31 до 80 лет. Основную группу исследования составили 64 пациента с ХОБЛ II стадии в период обострения в сочетании с СД 2 типа. В группу сравнения 1 вошли 29 больных ХОБЛ II стадии в период обострения без СД 2 типа. Группу сравнения 2 составили 31 пациент с СД 2 типа без ХОБЛ.

Из исследования были исключены пациенты: с острыми воспалительными заболеваниями; СД 1 типа и другими специфическими типами СД; органическими заболеваниями пищеварительной системы; другими заболеваниями лёгких; с тяжёлой сердечно-сосудистой патологией; принимающие системные ГКС; беременные и женщины в послеродовом периоде; с онкологическими заболеваниями. Достоверных различий между пациентами основной группы и групп сравнения по стажу заболевания СД и ХОБЛ не выявлено. Основная группа больных была разделена на 3 подгруппы в зависимости от целевого уровня HbA1c. Первая подгруппа (22 пациента) имела целевой уровень HbA1c <7% (6,50 – 6,99%). Вторая подгруппа (20 больных) - целевой уровень HbA1c <7,5% (7,00- 7,49%). Третья подгруппа (22 пациента) - целевой уровень HbA1c <8% (7,50 – 7,99%). Всем больным проводили физикальный осмотр, клинико-лабораторное и инструментальное исследования при поступлении в стационар, в ходе лечения (при необходимости) и через 12 месяцев. За условно-нормальные показатели цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия принимали результаты, полученные при исследовании здоровых лиц, у которых подозреваемое заболевание лёгких или бронхов рентгенологически и эндоскопически не подтвердилось и отсутствовал СД. Эту группу составили 25 человек: 16 мужчин и 9 женщин в возрасте от 22 до 60 лет.

Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно рекомендациям GOLD – 2016: на основании данных клинического и спирографического исследования (снижение

соотношения $ОФВ_1$ к форсированной ЖЕЛ менее 70%). Для уточнения стадии ХОБЛ использовался постбронходиляционный показатель $ОФВ_1$. Группа ХОБЛ определялась так же с учетом частоты обострений, результатов опросников mMRC и САТ. Диагноз СД 2 типа устанавливался согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД: на основании данных клиническо-лабораторных исследований. Лечение пациентов, включенных в исследование, проводилось согласно современным стандартам и национальным рекомендациям.

Все пациенты с ХОБЛ получали базисную терапию: небулайзерная терапия с бронхолитиком (ипрамоил 2 мл 1-2 раз/сутки или беродуал 1 мл 1-2 раза/сутки) в комбинации с ингаляционными ГКС (буденитом 25-50% -2 мл 1-2 раз/сутки); М-холинолитик длительного действия (Спирива 18 мкг через ХандиХалер 1 раз/сутки); муколитическая терапия (лазолван 30 мг 2 раза/сутки, флуимуцил 600 мг/сутки), которая назначалась по потребности; кислородотерапия; по потребности - антибиотикотерапия (цефалоспорины III поколения или защищенные аминопенициллины).

Всем пациентам с СД 2 типа назначалось лечение: диетотерапия; физическая активность; сахароснижающие препараты (бигуаниды (метформин 500-3000 мг/сутки) или препараты сульфанилмочевины (глибенкламид 2,5- 20 мг/сутки или глимепирид 1-8 мг/сутки или гликлазид 80- 320 мг/сутки); обучение и самоконтроль.

Терапия коморбидных больных включала прием статина (розувастатина 10 мг/сутки) в течение 12 месяцев, под динамическим контролем клинико-лабораторных показателей.

На втором этапе исследования оценивали эффективность проведенного курса медикаментозной терапии у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев. Пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 26 пациентов, которые регулярно в течение года принимали розувастатин в дозе 10 мг/сутки. В группу сравнения вошли 27 пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа, которые прерывали лечение статинами более чем на 1 месяц. Больные

основной группы соответствовали пациентам группы сравнения по полу, возрасту, тяжести, характеру и длительности заболевания. Всем пациентам через 12 месяцев проводили следующие исследования: общеклинические исследования; инструментальные исследования (спирография, пульсоксиметрия); исследование цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия. Был разработан способ определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных СД 2 типа для повышения точности оценки тяжести пациента, выбора наиболее оптимального в данный момент места и вида лечения.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с операционной системой Windows 10 с использованием программных пакетов Microsoft® (USA): Microsoft office 2010; Excel 2010; статистической многофункциональной программы Statistica V.6.0. при помощи основных методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки достоверности выявленных различий применялся t- критерий Стьюдента со статистически значимой границей $p < 0,05$. Степень взаимосвязей параметров анализировалась по критерию корреляционных связей Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинико-лабораторных проявлений у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена. При поступлении в стационар у больных с коморбидной патологией отмечались следующие особенности течения заболевания: в 1,5 раза чаще беспокоил кашель со слизисто - гнойным характером мокроты, в 2,6 раза - одышка в покое по сравнению с больными ХОБЛ без СД; в 3 раза – общая слабость, в 1,6 раза – жажда, в 1,9 раза – повышенное мочеиспускание, в 3,9 раз – ухудшение зрения, в 2,9 раза – наличие трофических изменений нижних конечностей по сравнению с больными СД 2 типа. При объективном осмотре пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа отмечались цианоз и признаки ХСН. Достоверно чаще встречались хронические сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, гипертоническая болезнь, ИБС, ОНМК в анамнезе, ХСН и ожирение. Степень нарушений полученных данных увеличивалась по мере нарастания

целевого уровня HbA1c. Средняя степень одышки по шкале mMRC при поступлении у больных с коморбидной патологией составила $2,91 \pm 0,12$, что достоверно было выше, чем у больных ХОБЛ без СД – $2,22 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с целевым HbA1c $< 8,0$ % степень одышки по mMRC – $3,02 \pm 0,05$ - была достоверно выше, чем у пациентов с целевыми значениями HbA1c $< 7,0$ % - $2,84 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Результаты исследования функции внешнего дыхания в исследуемых группах представлены на рис. 1.

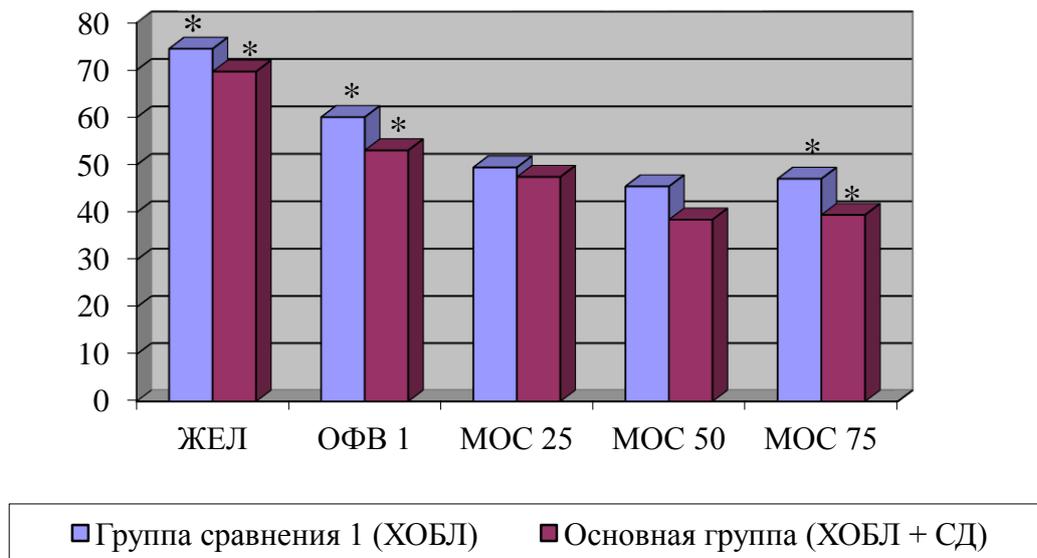


рис. 1. Исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ исследуемых групп.

Примечание: * - статистически значимые различия между пациентами основной группой и группой сравнения 1 ($p < 0,05$).

У всех пациентов с ХОБЛ анализ показателей спирограммы выявил наличие изменений со стороны функции лёгких по сравнению с таковыми у больных СД 2 типа без ХОБЛ. По результатам теста с 6 – минутной ходьбой у коморбидных больных при уровне целевого HbA1c $< 8,0$ % отмечалась самая низкая толерантность к физической нагрузке: $161,86 \pm 9,5$ м. Уровень С - реактивного белка у пациентов ХОБЛ II стадии в сочетании с СД 2 типа составил $5,23 \pm 0,1$ мг/л, что достоверно выше по сравнению с показателями данного маркера воспаления у больных с изолированным ХОБЛ ($2,31 \pm 0,09$ мг/л) и изолированным СД 2 типа ($2,54 \pm 0,08$ мг/л), $p < 0,05$. У 13,64 % пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с целевым уровнем HbA1c < 8 % наблюдалось увеличение СРБ выше 5 мг/л, что достоверно чаще, чем у пациентов – с целевыми уровнями HbA1c < 7 и $< 7,5$ % -

9,09 % и 10,0 % ($p < 0,05$). При исследовании липидного спектра у пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа были выявлены следующие изменения: повышение ОХ ($5,88 \pm 0,09$ ммоль/л), ЛПНП ($2,75 \pm 0,05$ ммоль/л), ТГ ($1,87 \pm 0,06$ ммоль/л), β -ЛП ($5,59 \pm 0,15$ ммоль/л), что достоверно отличалось от липидного спектра у больных ХОБЛ ($5,4 \pm 0,05$ ммоль/л; $2,55 \pm 0,07$ ммоль/л; $1,65 \pm 0,03$ ммоль/л; $5,0 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно), $p < 0,05$. Значение ЛПВП было на нижней границе нормы ($1,04 \pm 0,03$ ммоль/л). Наиболее выраженные изменения липидного спектра достоверно чаще встречались у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа при целевом уровне HbA1c $< 8,0$ %. β -гиперлипидемия встречалась у всех больных и только у 37,93 % больных - в группе ХОБЛ без сахарного диабета ($p < 0,05$). Длительность госпитализации у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа составила $14,3 \pm 0,5$ дней, что достоверно больше, чем у пациентов без сахарного диабета – $12,0 \pm 0,5$ дней ($p < 0,05$). Максимальное количество дней стационарного лечения было у пациентов с коморбидной патологией при целевом уровне HbA1c $< 8,0$ % - $16,0 \pm 0,5$ дней, $p < 0,05$.

Цитокиновый статус у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. У пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа достоверно чаще наблюдалось повышение активности провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ИЛ-8, ФНО- α) по сравнению с группой здоровых и группами с изолированными ХОБЛ и СД 2 типа ($p < 0,05$). У больных с коморбидной патологией одновременно отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-4, обладающего противовоспалительной активностью, до $0,99 \pm 0,05$ пг/мл, у пациентов без СД - снижение достоверно не отличалось от группы здоровых ($1,85 \pm 0,07$ пг/мл). При целевом уровне HbA1c < 8 % у пациентов наблюдалось увеличение активности ФНО- α на 8,1 % и 5,0 % по сравнению с пациентами, имеющими уровень целевого HbA1c $< 7,0$ % и $< 7,5$ % соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий уровня активности ИЛ-8 у пациентов с разными уровнями целевого HbA1c выявлено не было. Активность ИЛ-4 была наименьшей у пациентов с целевым HbA1c $< 8,0$ %, наибольшей – у пациентов с целевым HbA1c $< 7,0$ %: $0,83 \pm 0,05$ пг/мл и $1,25 \pm 0,02$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$ (табл.1).

Цитокиновый статус у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от целевых показателей HbA1c.

Цитокины	1 подгруппа (n = 22)	2 подгруппа (n = 20)	3 подгруппа (n = 22)	Группа здоровых (n= 25)
ИЛ-4, пг/мл	1,25 ± 0,02*#	0,9 ± 0,03*	0,83 ± 0,05#	2,28 ± 0,54
ИЛ-8, пг/мл	15,15 ± 1,2	15,73 ± 2,1	16,75 ± 1,1	2,3 ± 0,15
ФНО-α, пг/мл	1,35 ± 0,01#	1,39 ± 0,02^	1,46 ± 0,01^#	0,45 ± 0,03

Примечание: * - статистически значимые различия между 1 и 2 подгруппами, ^ - статистически значимые различия между 2 и 3 подгруппами, # - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 3.

Исследование функционального состояния эндотелия у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Концентрация Э-1 ($2,17 \pm 0,03$ фмоль/мл) достоверно была выше, чем у больных с монопатологией: ХОБЛ - $1,75 \pm 0,02$ фмоль/мл, СД 2 типа - $1,92 \pm 0,01$ фмоль/мл ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа в зависимости от целевого HbA1c наблюдались следующие показатели Э-1: $< 7,0\%$ – $1,99 \pm 0,02$ фмоль/мл; $< 7,5\%$ – $2,19 \pm 0,01$ фмоль/мл; $< 8,0\%$ – $2,32 \pm 0,03$ фмоль/мл, что достоверно было выше концентрации у пациентов с изолированными ХОБЛ ($1,75 \pm 0,02$ фмоль/мл) и СД 2 типа ($1,92 \pm 0,01$ фмоль/мл), $p < 0,05$. Наиболее высокая концентрация Э-1 была у больных СД 2 типа с целевым HbA1c $< 8,0\%$, наиболее низкая – с целевым HbA1c $< 7,0\%$ ($p < 0,05$). Результаты исследования Э-1 представлены на рисунке 2.

По результатам проведения пробы с реактивной гиперемией у всех пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа была выявлена дисфункция эндотелия, тогда как у больных ХОБЛ без СД – в $89,66\%$ ($p < 0,05$), у больных СД 2 типа без ХОБЛ – в $96,77\%$. У 19 ($29,69\%$) больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа наблюдалась недостаточная вазодилатация плечевой артерии (вазодилатация ПА менее 10% после устранения окклюзии), 45 ($70,31\%$) пациентов была постокклюзионная вазоконстрикция ПА.

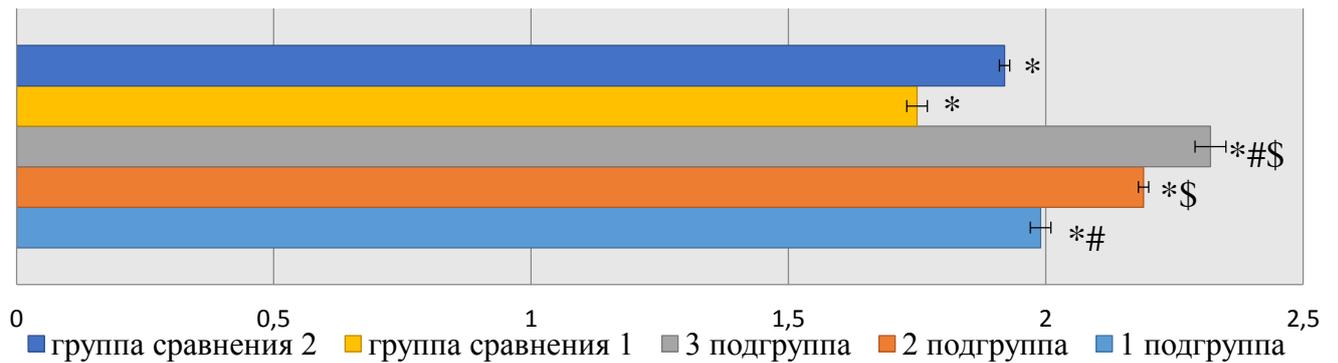


рис. 2. Концентрация эндотелина-1 у пациентов основной группы в зависимости от целевых уровней HbA1c (фмоль/мл).

Примечание: * - статистически значимые различия с группами сравнения 1 и 2, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между 1 и 2 подгруппами, $p < 0,05$; # - статистически значимые различия между 1 и 3 подгруппами, $p < 0,05$; \$ - статистически значимые различия между 2 и 3 подгруппами, $p < 0,05$.

У пациентов с постокклюзионной вазоконстрикцией и с недостаточной вазодилатацией плечевой артерии было зарегистрировано уменьшение систолической и диастолической скорости кровотока, объемной скорости кровотока, изменения которых были статистически не достоверны по сравнению со здоровыми ($p > 0,05$).

Для прогнозирования степени тяжести обострения ХОБЛ у больных с СД 2 типа и повышения точности оценки состояния пациента была использована балльная оценка, которую вычисляли, как сумму показателей с учетом контроля углеводного обмена (индивидуальных целей лечения) пациентов. У больных уточнялись следующие данные анамнеза: количество лет, сопутствующие заболевания, число обострений ХОБЛ в течение последнего года. Из объективного обследования в сумму входили баллы от частоты дыхательных движений в минуту, определения уровня сознания и уровня целевого HbA1c. При сумме 0 – 1 балл диагностировали лёгкое обострение ХОБЛ и рекомендовали лечиться амбулаторно, 2 – 3 балла – обострение средней степени тяжести и рекомендовали стационарное лечение, 4 и более баллов – тяжёлое обострение ХОБЛ и рекомендовали госпитализироваться в палату интенсивной терапии. Способ апробирован нами на 85 пациентах ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа, которые были разделены на две

группы. В основную группу вошли 64 пациента (30 - мужчин и 34 – женщин). У пациентов данной группы сумма баллов составила от 2 до 6, из них 59 пациентов госпитализированы в отделение и 5 - в палату интенсивной терапии. Группу сравнения составили 21 больной ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа, которые по результату модифицированной балльной оценки степени тяжести обострения, нуждались в стационарном лечении, но отказались и прошли его амбулаторно. У пациентов этой группы после лечения частота обострений ХОБЛ в течение года была больше, чем у пациентов основной группы ($3,5 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,5$ соответственно). По результатам исследования было дополнительно показано, что у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, применение модифицированного метода определения степени тяжести ХОБЛ у больных СД 2 типа способствует уменьшению дней стационарного лечения на $4,5 \pm 0,5$ дня, уменьшению дней нетрудоспособности и снижению количества обострений ХОБЛ в течение следующего года в среднем в 1,7 раза.

Перспективное наблюдение больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Через 12 месяцев лечения оценивали эффективность проведенного курса медикаментозной терапии (статинов) у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа. Средняя степень одышки по mMRC у больных, приверженных терапии, через 12 месяцев была достоверно ниже, чем при поступлении в стационар: $2,37 \pm 0,1$ и $2,91 \pm 0,12$ соответственно ($p < 0,05$). У пациентов, принимавших регулярно статины, средняя степень одышки составила $2,24 \pm 0,08$, что статистически отличалось от больных, не приверженных к лечению статинами ($2,5 \pm 0,09$). Анализ основных показателей спирограммы через 12 месяцев у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа показал улучшения со стороны вентиляционной функции лёгких по сравнению со значением у этих же больных во время госпитализации: ЖЕЛ = 69,5 и 69,7; ОФВ1 = 52,92 и 53,1; МОС 25 = 47,6 и 47,5; МОС 50 = 39,6 и 38,5; МОС 75 = 42,15 и 39,5 % от должного соответственно, что было статистически не значимо. Результаты исследования ФВД у пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев представлены на рисунке 3.

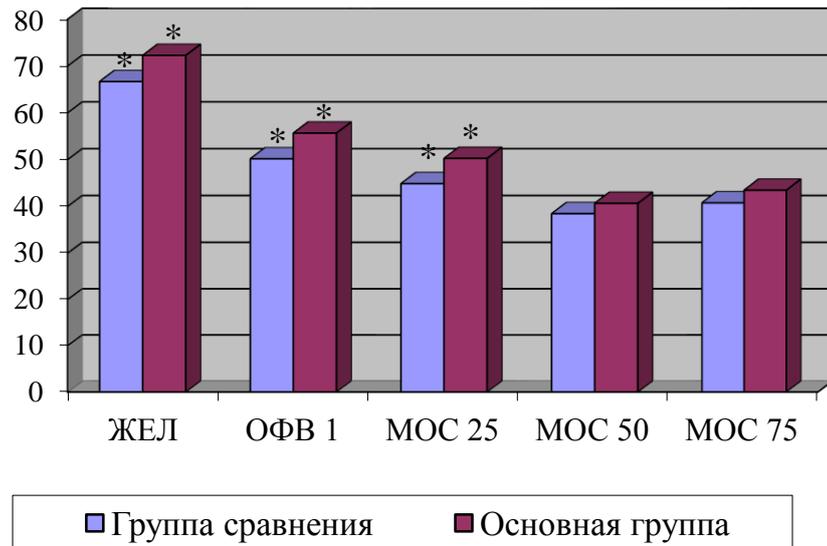


рис.3. Исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа через 12 месяцев.

Примечание: * - статистически значимые различия между пациентами основной группы и группы сравнения, $p < 0,05$.

У больных основной группы по отношению к группе сравнения были выявлены достоверные различия по следующим показателям ФВД: ЖЕЛ = 72,3 и 66,7; ОФВ1 = 55,7 и 50,2; МОС 25 = 50,3 и 44,9 % от должного соответственно ($p < 0,05$). Через 12 месяцев тест с 6-минутной ходьбой у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа показал увеличение преодолеваемой дистанции по сравнению со значениями, полученными в стационаре: $245,43 \pm 12,25$ м и $177,07 \pm 11,21$ м соответственно ($p < 0,05$). В основной группе дистанция составила $254,91 \pm 6,81$ м; в группе сравнения – $235,95 \pm 5,52$ м, что было достоверно значимо ($p < 0,05$). Биохимическое исследование пациентов основной группы и группы сравнения показало следующие результаты: глюкоза = $7,5 \pm 0,75$ и $8,5 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$); HbA1c = $7,55 \pm 0,15$ и $8,25 \pm 0,21$ % ($p < 0,05$) соответственно. Исследование липидного спектра через 12 месяцев у пациентов основной группы выявило достоверные изменения по сравнению с больными ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа на первом этапе работы, данные представлены в таблице 2.

Липидный спектр у пациентов с ХОБЛ в сочетании
с сахарным диабетом 2 типа

Показатели	При поступлении в стационар (n = 64)	Через 12 месяцев	
		Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 27)
Общий холестерин, ммоль/л	5,88 ± 0,09	5,47 ± 0,05*^	5,85 ± 0,05^
ЛПНП, ммоль/л	2,75 ± 0,05	2,56 ± 0,02*^	2,82 ± 0,07^
β-липопротеиды, ммоль/л	5,59 ± 0,15	5,27 ± 0,05*^	5,62 ± 0,2^
ЛПВП, ммоль/л	1,04 ± 0,03	1,25 ± 0,03*^	0,97 ± 0,05^
Триглицериды, ммоль/л	1,87 ± 0,06	1,67 ± 0,05*^	1,9 ± 0,04^

Примечание: * - статистически значимые различия у пациентов через 12 месяцев наблюдения и при поступлении, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

Регулярное применение статинов у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа достоверно способствовало улучшению показателей липидного спектра по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$): уменьшению ОХ, ЛПНП, β-ЛП, ТГ и увеличению ЛПВП. У пациентов, регулярно принимавших розувастатин, по отношению к больным, не приверженным лечению статинами, отмечалось достоверное увеличение концентраций ИЛ-4 ($1,92 \pm 0,05$ и $1,81 \pm 0,02$ пг/мл соответственно) и уменьшение значений ФНО-α ($0,91 \pm 0,04$ и $1,15 \pm 0,06$ пг/мл соответственно), $p < 0,05$. Достоверной разницы в снижении ИЛ-8 у пациентов основной группы и группы сравнения не выявлено (табл.3).

Цитокиновый статус через 12 месяцев у больных ХОБЛ
в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Показатели	При поступлении в стационар (n = 64)	Через 12 месяцев	
		Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 27)
ИЛ-4, пг/мл	0,99 ± 0,05	1,92 ± 0,05*^	1,81 ± 0,02*^
ИЛ-8, пг/мл	15,88 ± 2,3	6,5 ± 0,37*	7,1 ± 0,25*
ФНО-α, пг/мл	1,4 ± 0,03	0,91 ± 0,04*^	1,15 ± 0,06*^

Примечание: * - статистически значимые различия у пациентов через 12 месяцев наблюдения и при поступлении, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

Значение Э-1 у исследуемых пациентов представлены на рисунке 4.

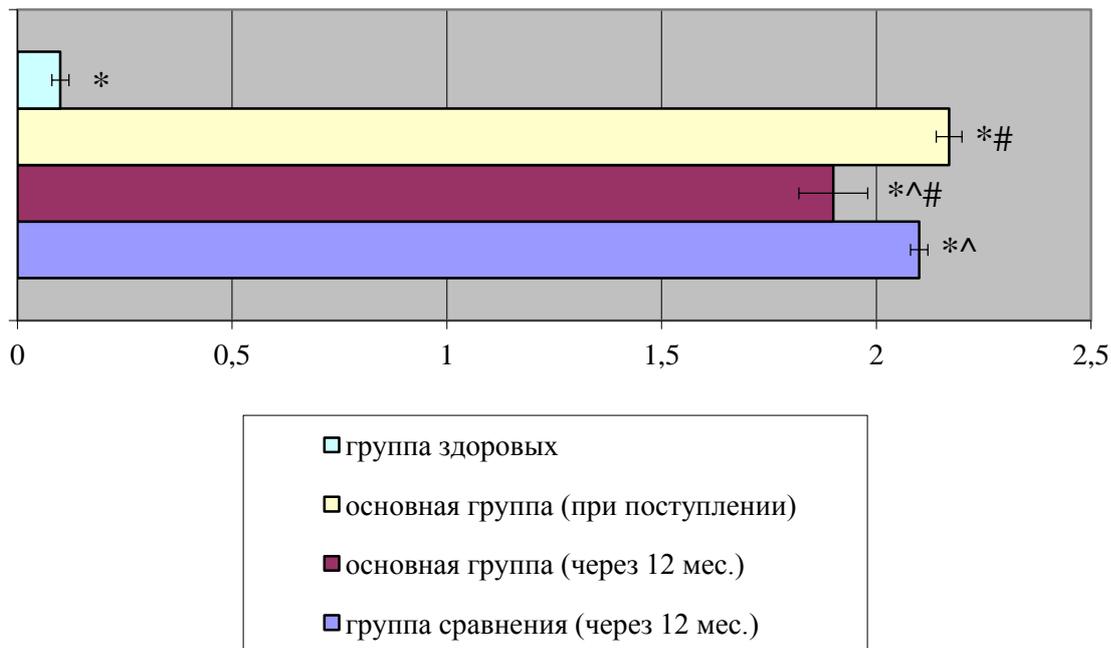


рис. 4. Концентрация эндотелина-1 у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа через 12 месяцев (фмоль/мл).

Примечание: *- статистически значимые различия с группой здоровых, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$; # - статистически значимые различия у пациентов через 12 месяцев наблюдения и при поступлении, $p < 0,05$.

Через 12 месяцев у всех больных выявлено превышение нормальных значений пептида, $p < 0,05$. Пациенты, регулярно получавшие розувастатин, имели достоверно более низкие значения Э-1, чем больные, не приверженные лечению ($p < 0,05$).

Таким образом, регулярный приём в течение года розувастатина в дозе 10 мг/сутки у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа способствовал улучшению компенсации СД, показателей липидного спектра; уменьшению дисбаланса в цитокиновой системе и снижению концентрации Э-1 по сравнению с пациентами, прерывавшими лечение статинами. Клинически это отразилось в достоверном уменьшении степени одышки по шкале mMRC, улучшении показателей ФВД (ЖЕЛ, ОФВ1, МОС25) и увеличению толерантности к физическим нагрузкам по данным теста с 6-минутной ходьбой.

ВЫВОДЫ

1. Для больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа характерны: достоверно более выраженные клинические симптомы заболевания, дыхательная недостаточность, затяжное течение обострений с увеличением сроков нахождения в стационаре (на 19,2 %), высокая частота встречаемости нарушений липидного спектра и коморбидных заболеваний (ИБС, гипертонической болезни, ХСН, ожирения и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта) по сравнению с изолированным течением ХОБЛ. Степень частоты встречаемости и тяжести проявлений полученных нарушений увеличивалась по мере нарастания значений целевого уровня HbA1c.

2. Для коморбидной патологии (ХОБЛ и СД 2 типа) характерно наличие достоверно более выраженного дисбаланса цитокинового статуса, чем у пациентов с изолированными заболеваниями. Дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов прогрессирует с увеличением уровня целевого HbA1c.

3. У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа имеет место нарушение эндотелиальной функции, характеризующееся повышением в сыворотке крови Э-1 и уменьшением величины эндотелийзависимой вазодилатации. Наиболее

выраженные изменения отмечаются у пациентов с целевым уровнем HbA1c менее 8,0 %.

4. Применение розувастатина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 месяцев в комплексном лечении больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа не выявило нежелательных эффектов препарата. Способствовало повышению толерантности к физической нагрузке; достоверному улучшению спирометических показателей (ЖЕЛ, ОФВ1, МОС25), компенсации СД (по данным HbA1c), показателей липидного спектра (уменьшению ОХ, ЛПНП, β -ЛП, ТГ и увеличению ЛПВП); уменьшению дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов (увеличение концентрации ИЛ-4 и снижение- ФНО- α) и снижению концентрации Э-1; уменьшению числа госпитализаций в стационар.

5. Определение степени тяжести обострения ХОБЛ по балльной системе способствует пациенториентированному выбору лечения, своевременной госпитализации, уменьшению длительности пребывания в стационаре.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа рекомендуется использовать в лечении статины (розувастатин 10 мг/сутки) для достижения положительного эффекта на клиническое течение взаимоотношающихся заболеваний, коррекции цитокинового статуса и эндотелиальной дисфункции.

2. Для коррекции лечения у пациентов с коморбидной патологией можно определять концентрацию Э-1, про- и противовоспалительных цитокинов; исследовать эндотелиальную функцию с помощью пробы с реактивной гиперемией.

3. Для оценки степени тяжести обострения ХОБЛ у больных СД 2 типа рекомендуется использовать балльную оценку клинико-лабораторных показателей.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Недомолкина С.А. Особенности поражения легких при сахарном диабете / С.А. Недомолкина, А.В. Великий, А.П. Волюнкина // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. - 2015.-№2.-С.86-87.

2. Недомолкина С.А. Особенности липидного спектра у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2

типа / С.А. Недомолкина, О.В. Великая, А.В. Великий, В.И. Золоедов // Сборник материалов XI национального конгресса терапевтов. - 2016.- С.97.

3. Недомолкина С.А. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития / С.А. Недомолкина, О.В. Великая, В.И. Золоедов, Т.М. Черных // Современные проблемы науки и образования. – 2016.-№2.- С.14-26.

4. Недомолкина С.А. Клиническое обоснование персонализированного подхода к лечению и профилактике ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Недомолкина, В.И. Золоедов // В сборнике: Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии. - 2016.- С.73-74.

5. Недомолкина С.А. Особенности электрокардиографической картины у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / С.А. Недомолкина, В.И. Золоедов, А.В. Великий // в книге: Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения РФ; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». - 2016.-С.166.

6. Недомолкина С.А. Статины у больных хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа / С.А. Недомолкина, О.В. Великая, Г.А. Батищева, А.В. Великий // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2017.- Т16. №2.- С.248-253.

7. Недомолкина С.А. Цитокиновый статус у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа / С.А. Недомолкина, О.В. Великая, В.И. Золоедов // Казанский медицинский журнал. - 2017.- Т.98., №2.- С.222-226.

8. Недомолкина С.А. 6-минутный тест ходьбы у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких / С.А. Недомолкина, О.В. Великая, А.В. Великий // в сборнике: новая наука как результат

инновационного развития общества. Сборник статей Международной научно-практической конференции: в 17 частях. - 2017.- С.28-30.

9. **Недомолкина С.А. Цитокины у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом / С.А. Недомолкина, В.И.Золоедов, О.В.Великая // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2018.- Т20., №2. – С.75-78.**

10. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620144 «Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: клинико-иммунологические особенности» / С.А. Недомолкина, О.В.Великая, В.И.Золоедов, А.В. Великий; правообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Заявка № 2017621409; заявл. 30.11.2017; регистр. 23.01.2018.- 1с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ГКС –глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МОС – мгновенная объёмная скорость

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1 секунду

ОХ – общий холестерин

ПА – плечевая артерия

СД – сахарный диабет

ТГ - триглицериды

ФВД – функция внешнего дыхания

ФНО – фактор некроза опухоли

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Э-1 – эндотелин - 1

ЭКГ – электрокардиограмма

β – ЛП – β -липопротеиды

CAT – оценочный тест по ХОБЛ

FMD – поток - зависимая вазодилатация

GOLD – Глобальная инициатива по ХОБЛ

HbA1c- гликированный гемоглобин

mMRC – Шкала тяжести одышки