

На правах рукописи

Полякова Наталья Викторовна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РОФЛУМИЛАСТОМ
И ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ ТИПА 2**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2017

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: **Будневский Андрей Валериевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Урясьев Олег Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней

Кароли Нина Анатольевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» декабря 2017 года в 12:00 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 и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Как одно из распространенных хронических заболеваний бронхолегочной системы хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой важную медико-социальную, актуальную проблему, характеризуется высокой распространенностью, ростом тяжелых форм заболевания, увеличением случаев выхода на инвалидность и высокой смертностью (Шмелев Е.И., 2011; Чучалин А.Г. и соавт., 2014).

Основываясь на данных Всемирной Организации Здравоохранения, ХОБЛ среди неинфекционных заболеваний занимает одно из ведущих мест среди причин летальности (Lozano R. и соавт., 2012).

В основном документе по менеджменту ХОБЛ – «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) огромная роль отводится сопутствующим заболеваниям, влияющим на утяжеление течения бронхо-легочного заболевания, качество жизни (КЖ), характер прогрессирования и прогноз. Для ХОБЛ характерна коморбидность. Это ишемическая болезнь сердца (ИБС), рак кишечника, рефлюкс-эзофагит, рак простаты, рак легких, пневмонии, инфекции верхних дыхательных путей, тревожно-депрессивные нарушения, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), деменция, болезнь Паркинсона, артриты.

Сочетание ХОБЛ и СД 2 типа занимает особое место, т.к. оба заболевания относятся ко второй половине жизни. По данным ряда авторов, СД сочетается с ХОБЛ в 2,0-16,0% случаев (Будневский А.В. и соавт., 2014; Недомолкина С.А. и соавт., 2016; Couillard A. и соавт., 2011).

Факторы риска смерти пациентов с ХОБЛ – старческий возраст, снижение функции легких, наличие сопутствующей соматической патологии, в частности СД. Значительно выше смертность у пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных на фоне недостаточного контроля уровня гликемии (Кобылянский В.И. и соавт., 2014; Mirrakhimov A.E., 2012).

Повторные, длительные, тяжелые обострения ХОБЛ – причина прогрессирования заболевания: увеличение частоты госпитализаций, ухудшение показателей спирометрии, ухудшение КЖ пациентов, что ведет к увеличению затрат на лечение, повышению уровня инвалидности и смертности (Yang H., 2014).

Снижение частоты, длительности и тяжести обострений ХОБЛ, согласно GOLD (пересмотр 2016), достигается различными путями – прекращением курения, вакцинопрофилактикой, повышением уровня осведомленности больных о назначаемой медикаментозной терапии, улучшением техники выполнения ингаляций, адекватной медикаментозной терапией, индивидуальным подбором дозы бронхолитиков длительного действия в сочетании с ингаляционными

глюкокортикостероидами (ГКС) или без них, патогенетической терапией ингибиторами фосфодиэстеразы 4-го типа (Чучалин А.Г. и соавт., 2014).

Согласно GOLD (пересмотр 2016) в профилактике обострения и прогрессирования ХОБЛ особое внимание уделяется нефармакологическим методам лечения – легочным программам реабилитации (ЛПР), которые включают индивидуальное или групповое обучение пациентов, рекомендации по прекращению курения, физические тренировки, диетические рекомендации.

В настоящее время, в целом, подчеркивается важное место коморбидных патологий, в том числе СД 2 типа, в течении, прогрессировании и прогнозе ХОБЛ. Однако особенности течения, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, КЖ, патогенетического лечения, профилактических мер при ХОБЛ с сопутствующим СД изучены недостаточно, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

С целью повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с ХОБЛ и СД 2 типа актуально использование компьютерной системы мониторинга больных ХОБЛ, которая позволяет оптимизировать управление лечебно-диагностическим процессом при ХОБЛ с сопутствующим СД, повысить клиническую эффективность терапии заболевания, снизить финансовую нагрузку на здравоохранение (Будневский А.В. и соавт., 2014).

Цель исследования.

Повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа за счет включения в комплексную терапию ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа (иФДЭ-4) рофлумиласта и ЛПР.

Задачи исследования.

1. Оценить с использованием компьютерного регистра пациентов особенности клинического течения ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа в общей врачебной практике (семейной медицине), выявить основные факторы, влияющие на частоту обострений и КЖ пациентов.

2. Создать и апробировать прогностическую модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа.

3. Проанализировать клиническую эффективность лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ и СД 2 типа с включением иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР.

4. Изучить КЖ пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа на фоне комплексной терапии с включением иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР в течение 12 месяцев наблюдения.

Научная новизна исследования.

1. С использованием компьютерного регистра пациентов выявлены основные факторы, влияющие на частоту и тяжесть обострений у больных ХОБЛ и СД 2 типа в общей врачебной практике (семейной медицине).

2. Применен комплексный подход у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ на фоне СД 2 типа за счет включения иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР в алгоритмы терапии ХОБЛ, который продемонстрировал снижение частоты обострений основного заболевания, улучшение клинико-функциональных показателей больных, снижение степени выраженности активности системного воспалительного ответа, повышение КЖ пациентов с ХОБЛ.

3. Продемонстрирована клиническая эффективность приема иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР, заключающаяся в достоверном снижении числа обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций, в положительном изменении степени выраженности клинической симптоматики ХОБЛ, степени влияния тяжести одышки на состояние здоровья, снижении уровня показателей провоспалительного профиля (интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α)), повышении уровня показателей противовоспалительного профиля (ИЛ-4,-10), изменении профиля адипоцитокинов (снижении уровня лептина, повышения уровня адипонектина), улучшении КЖ пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа.

4. Построена прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа, которая позволяет прогнозировать количество обострений и проводить своевременную коррекцию терапии у пациентов данной категории.

Практическая значимость исследования.

1. Прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР способствует достоверному снижению обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций, положительной динамике степени выраженности основной клинической симптоматики ХОБЛ, а также степени их влияния на состояние здоровья больных, снижению активности системного воспалительного ответа, повышению КЖ пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа.

2. Компьютерная программа «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» позволяет проводить оценку эффективности лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения числа обострений у больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2 типа в системе первичной медико-санитарной помощи.

3. Построенная прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа позволяет прогнозировать количество обострений и проводить своевременную коррекцию терапии у пациентов данной категории.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивают представительность выборки, количественный и качественный анализ достаточного обширного первичного материала, последовательность процедур исследовательской работы, применение современных методов обработки данных (математические, статистические).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов с ХОБЛ прием иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР, разработанная с учетом сопутствующего СД 2 типа, включающая групповое обучение пациентов, рекомендации по отказу от курения, физические тренировки, диетические рекомендации с целью снижения и профилактики обострений основного заболевания достоверно способствует повышению эффективности лечения ХОБЛ – снижается частота обострений, вызовов бригад СМП и госпитализаций, степень выраженности клинических симптомов и их влияния на здоровье пациентов, активность системного воспалительного ответа, способствует нормализации профиля адипоцитокинов, улучшает КЖ пациентов.

2. Патогенетическую терапию иФДЭ-4 и ЛПР, разработанные с учетом сопутствующей соматической патологии, целесообразно включать в схемы лечения и реабилитации пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа для оптимизации лечебно-профилактического процесса, снижения частоты, тяжести обострений, прогрессирования основного заболевания, улучшения КЖ пациентов.

3. Компьютерная программа «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» позволяет проводить оценку фармакоэкономической эффективности проводимой терапии, а также клинической эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий в системе первичной медико-санитарной помощи.

4. Разработанный способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа позволяет прогнозировать частоту обострений основного заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

Личный вклад автора. Автор лично набирала пациентов, собирала анамнестические данные, анализировала полученные при обследовании пациентов физикальные, лабораторные, инструментальные данные, разработала и заполнила индивидуальные регистрационные карты на пациентов, осуществляла в течение 12 месяцев динамическое наблюдение за пациентами, анализировала и интерпретировала полученные данные, проводила математический и статистический анализ полученных данных, самостоятельно формулировала выводы, практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования апробированы и внедрены в лечебно-диагностический процесс бюджетного учрежде-

ние здравоохранения Воронежской области «Городская клиническая поликлиника №4» (главный врач – С.В. Бредихин) и учебный процесс кафедры поликлинической терапии и кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России.

Апробация работы. Основные результаты были доложены и обсуждались на расширенных кафедральных совещаниях кафедр факультетской терапии лечебного факультета и общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России (2015-2016 гг.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертационной работы. Полный объем диссертационной работы – 154 страницы машинописного текста, содержащего 48 рисунков и 48 таблиц. Содержание работы: введение, обзор литературы, глава – материалы и методы исследования, 2 главы – результаты исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Список литературы – 181 наименование, из них 100 отечественных и 81 зарубежное.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Общая характеристика больных, дизайн исследования

В исследование было включено 130 человек с диагнозом ХОБЛ (GOLD 3), группа D вне обострения. С точки зрения фенотипирования заболевания все пациенты соответствовали «фенотипу с частыми обострениями» – частые обострения (≥ 2 /год), требующие назначения антибактериальной терапии и/или ГКС. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательская работа одобрена на заседании этического комитета ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия» им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 1 от 26.03.2015 г.

Диагноз ХОБЛ был выставлен на основе интегральной оценки симптомов, анамнеза, объективного статуса, данных спирометрии в соответствии с GOLD, пересмотр 2016.

Все пациенты были отнесены в группу D – «высокий риск», «больше симптомов» согласно рекомендациям GOLD (пересмотр 2016) на основе интегральной оценки симптомов по шкале mMRC и/или CAT, спирометрической классификации по степени тяжести ограничения скорости воздушного потока, основанной на постбронходилатационном значении $ОФВ_1$ и количеству обострений за последние 12 месяцев.

В исследование не включали пациентов моложе 40 и старше 60 лет, пациентов с хронической сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, легочным туберкулезом, облитерирующим бронхолитом, бронхоэктатической болезнью, заболеваниями опорно-двигательного аппарата с функциональными нарушениями.

Исследование состояло из 2-х этапов. **1-ый этап** – изучение особенностей течения, соматического статуса, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, физической активности, КЖ пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа; анализ влияния состояния углеводного обмена, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов на особенности течения, клинической картины основного заболевания, показателей спирометрии, физической активности, КЖ пациентов с ХОБЛ. **2-ой этап** – оценка клинической эффективности патогенетического лечения иФДЭ-4 (рофлумиласт) и ЛППР у пациентов с ХОБЛ с СД 2 типа, разработанной с учетом сопутствующей соматической патологии, через 12 месяцев наблюдения.

На **1-ом этапе** исследования все пациенты были разделены на 2 группы. 1-ая группа – 40 пациентов с ХОБЛ без СД 2 типа (21 женщина (52,5%) и 19 мужчин (47,5%), 48,42±0,69 лет – средний возраст), 2-ая группа – 90 пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа (43 женщины (47,8%) и 47 мужчин (52,2%), 47,83±0,43 лет – средний возраст).

Диагноз СД 2 типа устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (1999-2013), клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-ой выпуск, 2015), на основании клинико-лабораторного обследования.

На **2-ом этапе** исследования было рандомизировано 2 подгруппы. 1-ая подгруппа – 45 пациентов с диагнозом ХОБЛ и СД (21 женщина (46,7%) и 24 мужчины (53,3%), 48,58±0,87 лет – средний возраст), которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, 2-ая подгруппа – 45 пациентов с диагнозом ХОБЛ и СД (22 женщины (48,9%) и 23 мужчины (51,1%), 47,09±0,75 лет – средний возраст), которым на фоне стандартного медикаментозного лечения заболеваний были назначены прием рофлумиласта и ЛППР.

Стандартное медикаментозное лечение ХОБЛ включало индивидуально подобранную терапию препаратами первой линии: длительнодействующий антихолинэргический препарат и/или длительнодействующий β_2 -агонист + ингаляционный ГКС. В качестве терапии второй линии рекомендовались индивидуально подобранные комбинации трех классов препаратов – ингаляционных ГКС/длительнодействующих β_2 -агонистов/длительнодействующих антихолинэргических препаратов.

Стандартное медикаментозное лечение СД 2 типа включало при исходном уровне HbA1c 6,5-7,5% монотерапию препаратами первого ряда: бигуанидами или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (глиптинами) или агонистами рецепторов глюкоганоподобного пептида-1. При достижении индивидуальной цели лечения продолжалась исходная терапия, если индивидуальная цель лечения не достигалась, назначалась комбинированная терапия из 2-х или 3-х препаратов, включая альтернативные препараты – препараты сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины), добиваясь достижения индивидуальных целей значений HbA1c.

Рофлумиласт (Даксас, Такеда ГмбХ, Германия) назначали по схеме: 500 мкг вне зависимости от приема пищи 1 раз в день, запивая достаточным количеством воды, в течение 2-х месяцев 2 раза в год в осенне-весенний период.

ЛПР включала групповое обучение пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа с рекомендациями по отказу от курения, дозированную ФН, диетические рекомендации.

Групповое обучение пациентов – в течение двух недель проводили 10 занятий-семинаров в группах по 4-5 пациентов, длительность занятий составляла 1 ч 30 мин. с перерывом на 10 мин., последовательность тем занятий-семинаров строго выдерживалась.

Темы занятий-семинаров:

1. ХОБЛ: определение заболевания, факторы риска развития и прогрессирования болезни, патоморфологические, патогенетические и патофизиологические механизмы при ХОБЛ, диагностические критерии: симптомы, физикальное, инструментальное обследование, спирометрия, мониторинг течения заболевания.

2. Медикаментозное лечение ХОБЛ вне обострения: цель, задачи, основные группы лекарственных препаратов, способы применения, дозы, побочные эффекты, подбор индивидуальной схемы лечения. Патогенетическое лечение – современные лекарственные средства. Правила применения ингаляционных устройств. Пикфлоуметрия.

3. Обострение ХОБЛ: определение, диагностические критерии, оценка тяжести обострения. Профилактические мероприятия.

4. Нефармакологическое лечение ХОБЛ – ЛПР: обучение – групповое или индивидуальное, дозированные ФН, антитабачные программы, диетические рекомендации.

5. Отказ от курения: понятие «табачная зависимость», роль курения в развитии и прогрессировании ХОБЛ, эффективные способы терапии табакокурения, никотиновой зависимости, варианты никотинзамещающего лечения.

6. СД: определение, классификация, факторы риска развития заболевания, симптомы заболевания, диагностические критерии, скрининг, нормальные значения уровня глюкозы крови, гликированный гемоглобин.

7. Лечение СД: понятие «индивидуальные цели лечения», основные группы лекарственных препаратов, показания, противопоказания, дозы, побочные эффекты, подбор индивидуальных схем терапии.

8. Осложнения СД: понятие «микро- и макроангиопатии». Гипергликемия. Гипогликемия, роль ФН, первая помощь. Правила ухода за ногами, первая помощь при повреждении стоп.

9. Самоконтроль при СД: определение уровня глюкозы крови, глюкометры, тест-полоски, правила использования. Определение уровня глюкозы, ацетона в моче. Контроль АД. Контроль веса. Ведение «Дневника больного СД».

10. Основные принципы диетотерапии: понятие «энергетический баланс пациента с СД», понятие «калорийность пищи», углеводы как основной источник энергии, классификация углеводов, система «Хлебные единицы», взаимозаменяемость продуктов, содержащих углеводы, понятие «пищевой светофор», сахарозаменители, подсластители, алкоголь.

Всем пациентам раздавали образовательные книги и брошюры, посвященные ХОБЛ и СД: «Как улучшить качество жизни при ХОБЛ?», «Хроническая обструктивная болезнь легких: пособие для пациентов», «Диабет: Книга для пациентов и их близких», «Сахарный диабет 2 типа. Книга пациента», «Руководство самопомощи для лиц с диабетом», образовательные буклеты и информационные листовки о факторах риска ХОБЛ, СД, вреде курения, пикфлоуметрии, типах и правилах использования ингаляционных устройств, глюкометров, тест-полосок.

Каждый пациент мог лично и/или связаться по телефону с исследователем с целью получения дополнительной информации и/или помощи или коррекции медикаментозных и немедикаментозных мер относительно ХОБЛ, СД.

После обучения в группах в течение 8 недель под активным наблюдением исследователя проводили курс дозированной ФН с методическими рекомендациями по выполнению, затем пациенты продолжали занятия дома.

Методы обследования больных и их обоснование. На каждого больного заполнялась индивидуальная регистрационная карта.

Оценка тяжести течения ХОБЛ: показатели «число обострений за последние 12 месяцев», «число вызовов бригад СМП в течение последних 12 месяцев», «число госпитализаций за последние 12 месяцев».

Качественная оценка выраженности клинической симптоматики ХОБЛ: 10-бальная визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Количественная оценка степени тяжести одышки: модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета – modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea questionnaire.

Оценка влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов: клинический опросник по ХОБЛ – Clinical Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Questionnaire (CCQ).

Спирометрия: регистрация петли «поток-объем» согласно общепринятой методике на спирографе «Диамант-С» (Россия).

Биохимический анализ венозной крови: уровень HbA1c; уровни показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α ; уровни показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4, ИЛ-10; уровни показателей профиля адипоцитокинов – лептина, адипонектина по стандартным методикам.

Оценка толерантности к ФН: тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ).

Влияние ХОБЛ на КЖ пациентов: тест оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT).

Оценка КЖ: валидизированный неспецифический общий краткий опросник оценки статуса здоровья – Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36).

Оценка КЖ при ХОБЛ: респираторный опросник больницы Святого Георгия – Saint George Respiratory Questionnaire hospital (SGRQ).

Физикальное, лабораторное, инструментальное обследование и оценочные тесты в группах пациентов с ХОБЛ проводились на этапе включения в исследование и через 12 месяцев.

Расчет параметров прогностической модели частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа: уровень триглицеридов (ТГ), уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) венозной крови по стандартным методикам; расчет индекса массы тела (ИМТ).

На первом этапе исследования осуществлялось создание базы данных – регистра больных ХОБЛ – компьютерной программы «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2015614261 от 13.04.2015 г.) путем внесения данных из медицинской документации и сведений, полученных от респондентов. Данная компьютерная программа использовалась для сбора, анализа и оценки в динамике показателей, характеризующих тяжесть течения ХОБЛ – «число обострений ХОБЛ, в течение последних 12 месяцев», «число вызовов бригад СМП в течение последних 12 месяцев», «число госпитализаций в течение последних 12 месяцев»), особенности лечения – стандартная медикаментозная терапия ХОБЛ, патогенетическая терапия, лекарственное обеспечение пациентов с ХОБЛ.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Качественные пере-

менные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного метода Fisher. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Student или рангового метода Wilcoxon (для зависимых переменных) и U-теста Mann-Whitney (для независимых групп). Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Kruskal-Wallis, нескольких зависимых переменных – ранговый критерий Friedman. Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли параметрический метод Pearson и непараметрический – Spearman. Корреляционный анализ проводили между уровнем HbA1c сыворотки крови, показателями про-, противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов и показателями течения, клинической картины ХОБЛ, спирометрии, физической активности, КЖ пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ течения, клинической картины, спирометрии, про- и противовоспалительного профиля, профиля адипоцитокинов, толерантности к ФН, КЖ пациентов с ХОБЛ без СД 2 типа и пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа

Комплексное физикальное, лабораторное, инструментальное обследование пациентов с ХОБЛ без СД и пациентов с ХОБЛ и СД выявило статистически значимые различия по исследуемым показателям. Так, число обострений заболевания, вызовов бригад СМП и госпитализаций за последние 12 месяцев было достоверно выше у пациентов с ХОБЛ и СД в 1,5; 1,5 и 1,6 раз соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД ($F=35,13$; $p=0,0020$), ($F=77,13$; $p=0,0000$), ($F=54,97$; $p=0,0000$) (табл. 1).

Таблица 1

Число обострений, вызовов бригад СМП и госпитализаций

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Обострения	2,08±0,09	3,04±0,09*
Госпитализации	1,35±0,07	2,06±0,07*
Вызовы бригад СМП	1,65±0,08	2,52±0,08*

Примечание. Здесь и в последующих таблицах * – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными.

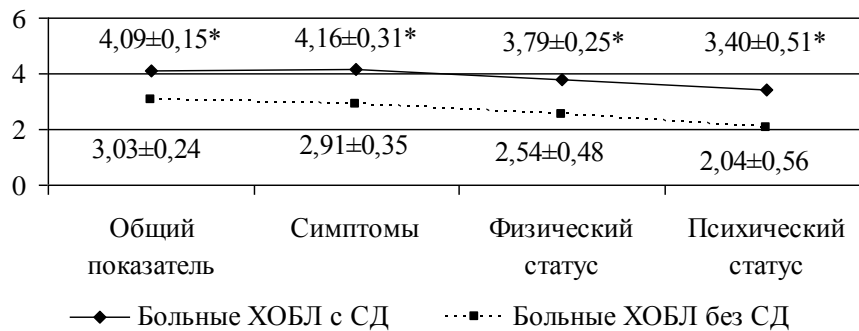
В группе пациентов с ХОБЛ и СД по данным ВАШ субъективная оценка степени выраженности одышки, кашля и мокроты была достоверно выше в 1,2; 1,2 и 1,7 раз соответственно по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД ($F=89,09$; $p=0,0001$), ($F=101,45$; $p=0,0000$), ($F=81,11$; $p=0,0000$) (табл. 2).

Выраженность клинических симптомов ХОБЛ

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Одышка	4,72±0,10	5,82±0,10*
Кашель	5,07±0,11	5,94±0,11*
Мокрота	2,17±0,22	3,74±0,09*

По шкале mMRC у пациентов с ХОБЛ и СД выраженность одышки была достоверно выше на 0,90 баллов по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составила 2,95±0,07 и 2,05±0,15 баллов соответственно.

По результатам опросника ССQ у пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД достоверно выше были все оцениваемые показатели: «Общий показатель» и «Симптомы», «Функциональный статус» и «Психический статус» (F=128,01; p=0,0000 и F=35,27; p=0,0000), (F=54,72; p=0,0000 и F=112,46; p=0,0000) (рис. 1).



Примечание. Здесь и в последующих рисунках * – p < 0,05 – различия между группами являются достоверными.

Рис. 1 Показатели опросника ССQ

Выявлены достоверные различия показателей спирометрии: у пациентов с ХОБЛ и СД достоверно более выраженные нарушения бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД (табл. 3).

Выявлены достоверные различия уровня HbA1c венозной крови у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: 4,98±0,09 и 7,50±0,07 % соответственно, т.е. на 2,52 % (F=681,05; p=0,0000).

Выявлены достоверные различия показателей провоспалительного профиля у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: ИЛ-6 – в 1,4 раза (F=45,02; p=0,0000), ИЛ-8 – в 1,6 раз (F=88,47; p=0,0000) и ФНО-α – в 2,0 раза (F=47,11; p=0,0000) (табл. 4).

Таблица 3

Спирометрия

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90		
		F	p	
ЖЕЛ, %	70,54±1,49	110,36	0,0000	61,59±1,32*
ФЖЕЛ, %	71,15±1,26	45,02	0,0000	67,56±1,21*
Индекс Тиффно, %	65,36±1,87	36,47	0,0001	59,49±1,41*
ОФВ ₁ , %	67,04±1,25	42,15	0,0000	60,12±1,44*
ПОС, %	59,74±1,02	89,47	0,0000	51,51±1,69*
МОС ₅₀ , %	41,25±1,97	101,55	0,0000	32,66±1,09*
МОС ₂₅ , %	44,26±1,67	47,26	0,0000	35,22±1,40*
МОС ₇₅ , %	43,49±1,24	58,33	0,0000	35,77±1,69*
Прирост ОФВ ₁ , мл	69,47±2,01	54,28	0,0000	60,94±1,74*

Таблица 4

Показатели провоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ИЛ-6	9,15±0,17	12,80±0,14*
ИЛ-8	8,70±0,16	13,91±0,13*
ФНО-α	13,92±0,18	28,46±0,16*

Выявлены достоверные различия показателей противовоспалительного профиля у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: ИЛ-4 – в 1,5 раза (F=84,21; p=0,0000), ИЛ-10 – в 3,0 раза (F=24,57; p=0,0000) (табл. 5).

Таблица 5

Показатели противовоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
ИЛ-4	5,85±0,13	4,01±0,09*
ИЛ-10	4,82±0,19	1,55±0,06*

Выявлены достоверные различия показателей профиля адипоцитокинов у пациентов с ХОБЛ без СД и у пациентов с ХОБЛ и СД: лептин – в 3,6 раз (F=35,14; p=0,0000), адипонектин – в 2,1 раза (F=54,67; p=0,0002) (табл. 6).

Таблица 6

Показатели профиля адипоцитокинов

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90
Лептин, нг/дл	10,02±1,21	35,61±0,17*
Адипонектин, мг/мл	3,53±0,08	1,67±0,06*

Результаты ТШХ у пациентов с ХОБЛ и СД были достоверно ниже по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составили $292,01 \pm 1,43$ и $340,95 \pm 2,67$ м соответственно, т.е. на $48,94$ м ($F=67,23$; $p=0,0003$).

Результат САТ были достоверно выше на $6,38$ баллов в группе пациентов с ХОБЛ и СД и составил $27,16 \pm 0,31$ баллов, а в группе пациентов с ХОБЛ без СД – $20,78 \pm 1,01$ баллов ($F=68,62$; $p=0,0000$).

У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно ниже были показатели физического и психосоциального статуса по сравнению с больными ХОБЛ без СД: ФА и РФ, Б и ОЗ, ЖС и СА, РЭ и ПЗ (рис. 2).

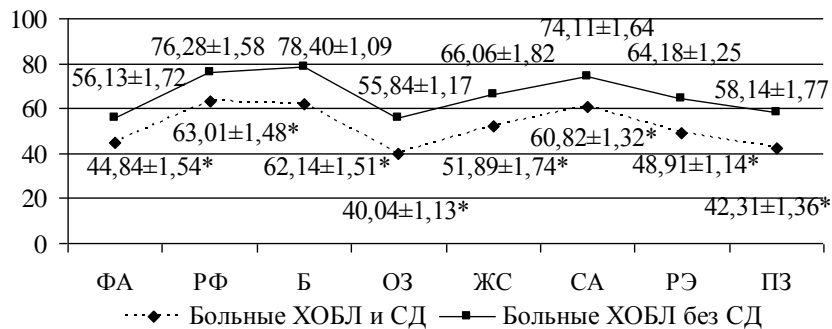


Рис. 2 КЖ по опроснику SF-36

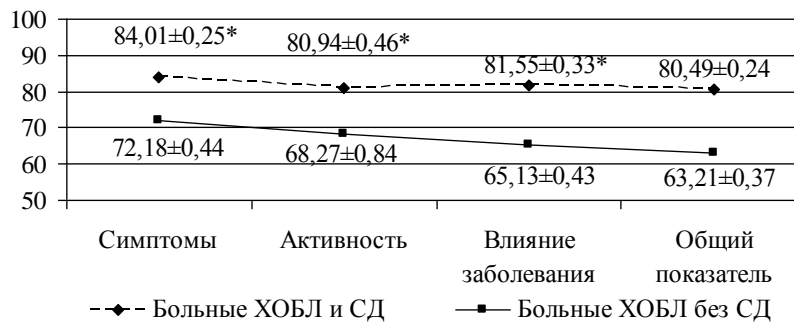


Рис. 3 КЖ по опроснику SGRQ

У пациентов с ХОБЛ и СД по сравнению с больными ХОБЛ без СД достоверно ниже были средние значения шкал: «Симптомы» и «Активность», «Влияние заболевания» и «Общее КЖ» (рис. 3).

Прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа

С целью своевременного выявления пациентов, которым необходимы коррекция системы лечебно-профилактических мероприятий, был разработан способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа – прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа. Для расчета параметров модели бы-

ло проведено клинико-лабораторное исследование данных 90 пациентов с ХОБЛ, из них 43 женщины (47,8%) и 47 мужчин (52,2%), с сопутствующим СД 2 типа. Возраст пациентов варьировал от 40 до 60 лет, составляя в среднем $47,83 \pm 0,43$ лет.

Используя аппарат многофакторного регрессионного анализа, определяли факторы, влияющие на частоту обострений ХОБЛ у пациентов с СД 2 типа. Таким образом, в качестве прогнозируемой переменной избрали индекс вероятности обострения ХОБЛ в течение 12 месяцев наблюдения – exacerbation of chronic obstructive lung disease (ExCOPD), используя количественные переменные – уровень HbA1c венозной крови (%), результат САТ (баллы), ИМТ (BMI) ($\text{кг}/\text{см}^2$), уровень ХС ЛПНП (LDL) венозной крови (ммоль/л), уровень ТГ (TG) венозной крови (ммоль/л), результат ТШХ (6MWT) (м). С использованием многофакторного регрессионного анализа получили модель прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа. Регрессионная модель имеет вид: $\text{ExCOPD} = -6,60806 + 0,103256 * \text{HbA1c} + 0,329496 * \text{САТ} + 0,05823 * \text{BMI} + 0,784092 * \text{LDL} + 0,67827 * \text{TG} - 0,00486634 * 6\text{MWT}$. ExCOPD меньше 5 у.е. указывает на низкий риск развития обострений, под которыми понималось количество обострений в год менее 2, ExCOPD = 5 и более – высокий риск обострений с частотой 2 и более раз в год.

Комплексная оценка клинической эффективности рофлумапта и ЛПР у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа

Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии заболеваний был назначен прием рофлумапта и ЛПР (2-ая подгруппа), выявлена статистически значимая динамика ряда исследуемых клинических, лабораторных и инструментальных показателей, свидетельствующая о выраженных положительных изменениях соматического статуса, КЖ данной категории пациентов, по сравнению с пациентами с ХОБЛ и СД 2 типа, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний (1-ая подгруппа), и, при этом, статистически достоверной динамики исследуемых показателей получено не было ($p > 0,05$).

Так, во 2-ой группе достоверно снизилось в 1,8 раз число обострений заболевания ($F=92,83$; $p=0,0000$), в 1,6 раз число вызовов бригад СМП ($F=67,82$; $p=0,0000$), в 1,3 раза число госпитализаций ($F=10,65$; $p=0,0016$) (табл. 7).

Таблица 7

Динамика числа обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций

Показатели, раз в год	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумапт ЛПР
Обострения	$2,53 \pm 0,12$	$2,86 \pm 0,09$	$2,51 \pm 0,11$	$1,40 \pm 0,07^*$
Вызовы бригад СМП	$2,91 \pm 0,08$	$2,95 \pm 0,11$	$3,17 \pm 0,12$	$1,91 \pm 0,06^*$
Госпитализации	$2,07 \pm 0,11$	$2,16 \pm 0,10$	$2,04 \pm 0,09$	$1,60 \pm 0,09^*$

Табл. 8 демонстрирует, у пациентов 2-ой подгруппы отмечена значимая положительная динамика субъективной оценки степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ: одышка – в 1,5 раза ($F=77,52$; $p=0,0000$), кашель – в 1,5 раза ($F=153,80$; $p=0,0000$), мокрота – в 1,7 раза ($F=90,58$; $p=0,0000$).

Таблица 8

Динамика выраженности симптомов ХОБЛ

Показатели, баллы	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
Одышка	5,86±0,16	6,11±0,14	5,77±0,16	3,97±0,12*
Кашель	5,96±0,18	5,60±0,13	5,93±0,11	3,82±0,13*
Мокрота	3,64±0,12	3,71±0,15	3,84±0,15	2,20±0,08*

Достоверно в 1,5 раза уменьшилась степень тяжести одышки по данным шкалы mMRC у пациентов 2-ой подгруппы ($F=54,26$; $p=0,0000$) (табл. 9).

Таблица 9

Динамика выраженности одышки по шкале mMRC

Показатель, баллы	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
Одышка mMRC	2,93±0,42	2,84±0,08	2,96±0,10	1,98±0,09*

По результатам опросника CCQ у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР статистически значимо изменились показатели: «Общий показатель» и «Симптомы», «Функциональный статус» и «Психический статус» ($F=45,78$; $p=0,0000$ и $F=110,21$; $p=0,0020$), ($F=37,23$; $p=0,0000$ и $F=33,19$; $p=0,0001$) (рис. 4).

Анализ полученных через 12 месяцев показателей спирометрии у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема рофлумиласта и ЛПР и у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне стандартного лечения достоверных различий спирометрии не выявил ($p > 0,05$) (табл. 10).

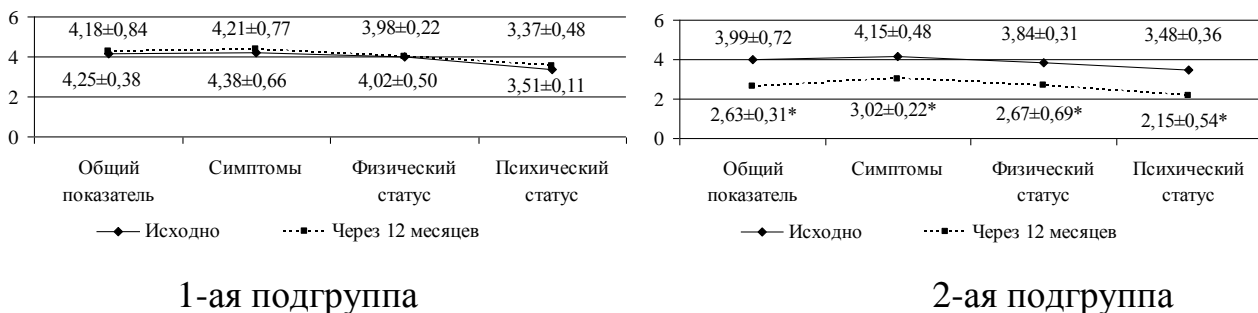


Рис. 4 Динамика показателей опросника CCQ

Таблица 10

Спирометрия

Показатели	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
ЖЕЛ, %	61,98±1,99	62,41±1,06	60,23±1,46	62,55±1,43
ФЖЕЛ, %	67,21±1,89	66,88±1,02	68,86±1,47	73,25±1,59
Индекс Тиффно, %	60,29±1,89	59,55±1,22	59,29±1,66	58,32±1,11
ОФВ ₁ , %	59,68±1,27	57,61±1,89	59,44±1,32	59,62±1,47
ПОС, %	51,40±1,59	50,99±1,22	52,31±1,80	53,24±1,87
МОС ₇₅ , %	35,02±1,57	36,46±1,66	36,62±1,28	36,21±1,87
МОС ₂₅ , %	35,55±1,87	36,40±1,44	35,99±1,63	34,94±1,25
МОС ₅₀ , %	33,54±1,69	33,14±1,75	32,74±1,43	32,35±1,69
Прирост ОФВ ₁ , мл	61,36±1,59	62,63±1,87	60,19±1,42	61,24±1,56

Анализ полученных через 12 месяцев результатов биохимического анализа сыворотки крови у пациентов 1-ой и 2-ой подгруппы достоверных различий уровня HbA1c не выявил ($p > 0,05$). Следует подчеркнуть, у пациентов 2-ой подгруппы получена динамика исследуемого показателя с тенденцией к статистически значимой с $7,51 \pm 0,08$ до $7,36 \pm 0,05$ %, т.е. на 0,15% ($F=3,70$; $p=0,0575$) (табл. 11).

Таблица 11

Оценка углеводного обмена

Показатель, %	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
HbA1c	7,48±0,07	7,58±0,06	7,51±0,08	7,36±0,05

У пациентов 2-ой подгруппы получено значимое снижение показателей провоспалительного профиля: ИЛ-6 – в 1,3 раза ($F=100,04$; $p=0,0000$), ИЛ-8 – в 1,2 раза ($F=54,21$; $p=0,0000$) и ФНО- α – в 1,2 раза ($F=281,43$; $p=0,0000$) (табл. 12).

У пациентов 2-ой подгруппы получено значимое увеличение показателей противовоспалительного профиля: ИЛ-4 – в 1,5 раза ($F=107,14$; $p=0,0000$), ИЛ-10 – в 2,0 раза ($F=125,29$; $p=0,0000$) (табл. 13).

Таблица 12

Динамика показателей провоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
ИЛ-6	12,75±0,21	12,93±0,19	12,84±0,20	10,07±0,19*
ИЛ-8	13,97±0,17	13,68±0,18	13,84±0,17	11,26±0,30*
ФНО- α	28,31±0,23	28,86±0,25	28,60±0,22	23,76±0,19*

Таблица 13

Динамика показателей противовоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
ИЛ-4	3,95±0,13	3,82±0,14	4,06±0,14	6,11±0,13*
ИЛ-10	1,58±0,09	1,48±0,09	1,51±0,08	3,04±0,11*

Анализ профиля адипоцитокинов у пациентов 2-ой подгруппы показал значимое изменение исследуемых показателей: лептина – в 1,3 раза ($F=67,15$; $p=0,0002$), адипонектина – в 1,7 раз ($F=125,29$; $p=0,0000$) (табл. 14).

Таблица 14

Показатели профиля адипоцитокинов

Показатели	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
Лептин, нг/дл	35,57±1,24	35,68±1,21	35,64±1,23	28,73±1,21*
Адипонектин, мг/мл	1,64±0,08	1,58±0,07	1,68±0,09	2,91±0,09*

Анализ данных ТШХ у пациентов 1-ой и 2-ой подгруппы достоверных различий исследуемого показателя не выявил ($p > 0,05$) (табл. 15).

Таблица 15

Толерантность к ФН

Показатель, м	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
ТШХ	292,42±2,35	288,71±1,85	291,60±1,66	294,16±1,57

У пациентов 2-ой подгруппы отмечена достоверная положительная динамика результата САТ на 5,89 баллов, т.е. с 27,11±0,35 до 21,22±0,30 баллов (табл. 16).

Таблица 16

Динамика результата теста оценки ХОБЛ

Показатель, баллы	1-ая подгруппа, n=45		2-ая подгруппа, n=45	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	рофлумиласт ЛПР
САТ	27,20±0,42	27,67±0,45	27,11±0,35	21,22±0,30*

У пациентов 2-ой подгруппы получена достоверная динамика показатели физического и психосоциального статуса: РФ и ФА, ОЗ и Б, СА и ЖС, ПЗ и РЭ ($F=34,77$; $p=0,0000$ и $F=28,21$; $p=0,0001$), ($F=95,67$; $p=0,0020$ и $F=101,34$; $p=0,0000$), ($F=88,32$; $p=0,0003$ и $F=26,11$; $p=0,0004$), ($F=65,72$; $p=0,0000$ и $F=65,91$; $p=0,0000$) (рис. 5).

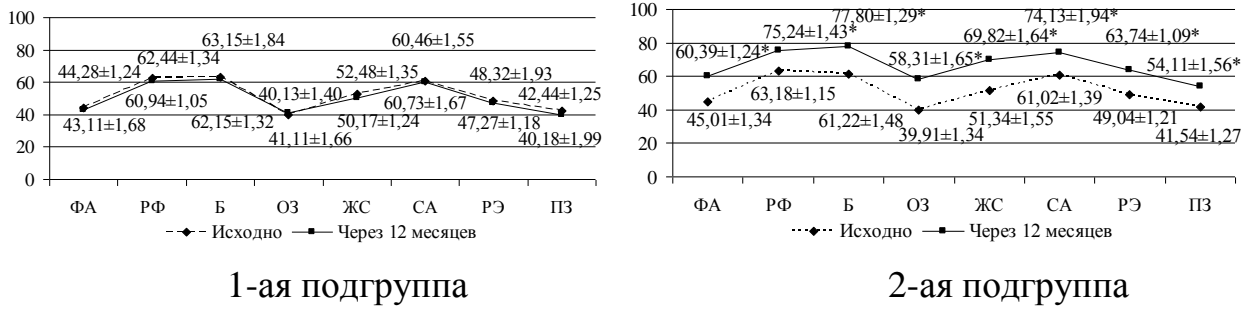


Рис. 5 Динамика КЖ по опроснику SF-36

Анализ параметров КЖ, полученных по результатам опросника SGRQ, показал во 2-ой подгруппе статистически значимо улучшились средние значения шкал «Активность» и «Симптомы» на 10,90 и 14,50 баллов ($F=23,14$; $p=0,0001$ и $F=67,23$; $p=0,0001$), «Общее КЖ» и «Влияние заболевания» на 14,19 и 13,41 баллов ($F=122,71$; $p=0,0004$ и $F=47,01$; $p=0,0000$) (рис. 6).

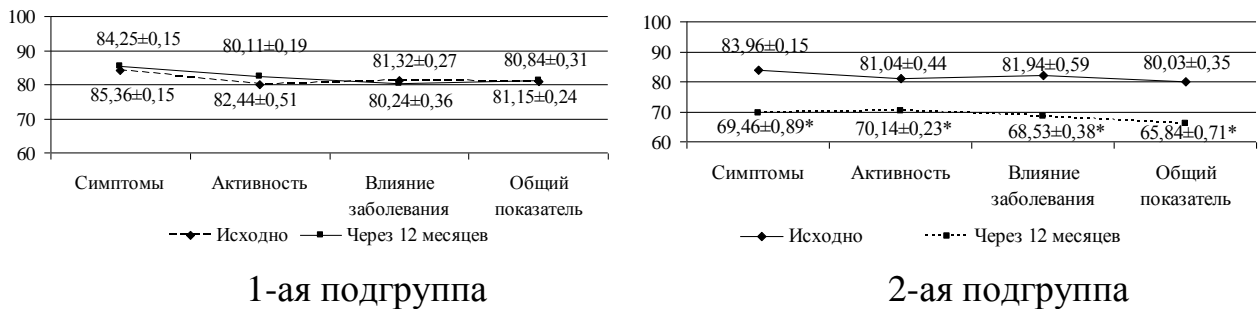


Рис. 6 Динамика КЖ по опроснику SGRQ

Следует отметить, интенсивные беседы о вреде курения, активная мотивация пациентов к прекращению курения в ходе проведения групповых занятий и при каждом контакте в период наблюдения, а также индивидуально подобранная никотинзаместительная терапия способствовали отказу от курения в группе пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа, включенных в ЛПР ($\chi^2=6,67$; $p=0,0357$). Бросили курить 12 пациентов (26,6%). В группе пациентов с ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний, отношение к курению не изменилось ($p>0,05$).

Таким образом, патогенетическая терапия иФДЭ-4 (рофлумиластом) и ЛПР – групповое обучение пациентов с раскрытием основных вопросов, касающихся ХОБЛ и СД, и их сочетанного течения, клинической картины, диагностики, мониторинга заболеваний, с возможностью пользоваться пациентам дополнительными образовательными материалами, мероприятия по мотивации пациентов к отказу от курения или снижению интенсивности курения, дозированные ФН в виде физических тренировок, разработанных с учетом сопутствующего СД 2 типа, диетические рекомендации способствуют положительной динамике показателей клинического, лабораторного, инструментального статус-

са пациентов с ХОБЛ и СД и длительному сохранению полученных результатов после реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХОБЛ с СД 2 типа статистически достоверно тяжелее протекает основное заболевание с частыми обострениями, вызовами бригад СМП, госпитализациями, выраженными клиническими симптомами ХОБЛ, влияющих на физическую, повседневную активность и жизнедеятельность, физическое, эмоциональное самочувствие, здоровье пациентов, низкими показателями спирометрии, высокой активностью системного воспалительного ответа, измененным профилем адипоцитокинов, низкой переносимостью ФН, что обуславливает негативное восприятие болезни, психосоциальную дезадаптацию пациентов, низкое КЖ.

2. Нарушения углеводного обмена (повышенный уровень HbA1c), активность системного воспалительного ответа (повышенный уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и сниженный уровень противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10), повышенный уровень орексигенного гормона – лептина, сниженный уровень анорексигенного гормона – адипонектина коррелируют с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями, вызовами бригад СМП, госпитализациями, выраженной клинической симптоматикой ХОБЛ и ее значительным влиянием на физическое и эмоциональное здоровье и самочувствие пациентов, выраженным влиянием ХОБЛ на повседневную деятельность пациентов, низкими показателями спирометрии, низкой толерантностью к ФН, низкими значениями показателей КЖ.

3. Разработанный способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа позволяет прогнозировать частоту обострений основного заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

4. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа на фоне приема иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР достоверно уменьшились частота обострений заболевания, вызовов бригад СМП, госпитализаций, отмечена достоверная положительная динамика степени выраженности клинических симптомов ХОБЛ и их влияния на здоровье пациентов, снизился уровень HbA1c на 0,15% с тенденцией к статистически значимому, статистически значимо снизилась активность системного воспалительного ответа в виде снижения уровня показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6 в 1,3; ИЛ-8 в 1,2; ФНО- α в 1,2 раза и повышения уровня показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4 в 1,5; ИЛ-10 в 2,0 раза, статистически значимо изменился профиль адипоцитокинов в сторону снижения уровня лептина в 1,3 раза, повышения уровня адипонектина в 1,7 раза.

5. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа на фоне приема иФДЭ-4 (рофлумиласта) и ЛПР выявлена достоверная положительная динамика КЖ, коррелирующая с улучшением клинических и лабораторных показателей больных.

6. Интенсивные беседы о вреде курения, активная мотивация пациентов к прекращению курения способствовали достоверному отказу от курения 12 пациентам с ХОБЛ и СД 2 типа.

7. Компьютерная программа «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» позволяет проводить оценку клинической эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ и СД 2 типа в системе первичной медико-санитарной помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Одним из вариантов профилактики обострений, снижения их частоты и длительности у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа может быть сочетание патогенетического лечения иФДЭ-4 (рофлумиласта), назначаемого по схеме: 500 мкг вне зависимости от приема пищи 1 раз в сутки, запивая достаточным количеством жидкости, 2 раза в год в течение 2-х месяцев в осенне-весенний период и ЛПР, разработанная с учетом сопутствующей соматической патологии и включающая групповое обучение, отказ от курения, физические тренировки, диетические рекомендации.

2. Предложенный нами способ прогнозирования обострений ХОБЛ у лиц с СД 2 типа может быть использован для прогнозирования обострений основного заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Будневский А.В. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета / А.В. Будневский, Б.Б. Ромашов, Н.В. Полякова, Е.Ю. Малыш // Терапия. – 2016. – № 1. – С. 36-41.

2. Полякова Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет 2 типа: особенности сочетанного течения / Н.В. Полякова, А.В. Будневский // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 15-20.

3. Полякова Н.В. Рофлумиласт и физические тренировки как компонент терапии больных хронической обструктивной болезнью легких и сахар-

ным диабетом 2 типа / Н.В. Полякова, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 81, № 2. – С. 48-57.

4. Polyakova N.V. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Roflumilast and Physical Exercise in the Exacerbation Prevention / N.V. Polyakova, A.V. Budnevskiy, S.A. Kozhevnikova, E.S. Ovsyannikov, V.N. Belov // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2017. – N 8 (2). – P. 1466-1471.

5. Полякова Н.В. Коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких: роль сахарного диабета 2 типа / Н.В. Полякова, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова, О.В. Гончаренко // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 67 (I квартал). – С. 26-33.

6. Полякова Н.В. Роль патогенетической терапии и профилактических мероприятий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Н.В. Полякова, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова, О.В. Гончаренко // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 67 (I квартал). – С. 34-43.

7. Полякова Н.В. Легочная программа реабилитации и рофлумиласт в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией / Н.В. Полякова, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова // Молодой ученый. – 2017. – № 9. – С. 149-154.

8. Полякова Н.В. Исследование состояния клинического, лабораторного, инструментального, функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа / Н.В. Полякова, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – № 1-2. – С. 82-87.

9. Будневский А.В. Клиническая эффективность рофлумиласта и легочной реабилитации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, А.В. Перцев, Н.В. Полякова // Практическая пульмонология. – 2017. - № 2. – С. 76-81.

10. Патент на изобретение № 2625270 «Способ прогнозирования обострений хронической обструктивной болезни легких у лиц с сахарным диабетом 2 типа» / Н.В. Полякова, С.А. Кожевникова, А.В. Будневский, О.В. Гончаренко, В.Т. Бурлачук, Е.С. Овсянников, Л.В. Трибунцева, Г.Г. Прозорова; патентообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Заявка № 2016145888; заявл. 22.11.2016; регистр. 12.07.2017. – 2 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Б – боль	ФА – физическая активность
ВАШ – визуальная аналоговая шкала	ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ГКС – глюкокортикостероиды	ФН – физическая нагрузка
ЖЕЛ – жизненная емкость легких	ФНО- α – фактор некроза опухолей- α
ЖС – жизнеспособность	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды	ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности
ИЛ-4, -6, -8, -10 – интерлейкин-4, -6, -8, -10	6MWT – 6 Minute Walk Test
ИМТ – индекс массы тела	BMI – Body Mass Index
иФДЭ-4 – ингибитор фосфодиэстеразы-4	CAT – COPD Assessment Test
КЖ – качество жизни	CCQ – Clinical COPD Questionnaire
ЛПР – легочная программа реабилитации	COPD – Chronic obstructive pulmonary disease
МОС – мгновенная объемная скорость	ExCOPD – Exacerbation of COPD
ОЗ – общее восприятие здоровья	GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду	HbA1c – Glycated hemoglobin – гликированный гемоглобин
ПЗ – психическое здоровье	LDL – Low-density lipoprotein
ПОС – пиковая объемная скорость	mMRC – modified Medical Research Council dyspnea questionnaire
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	SF-36 – Short Form medical outcomes study-36
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire hospital
СА – социальная активность	TG – Triglyceride
СД – сахарный диабет 2 типа	
СМП – скорая медицинская помощь	
ТГ – триглицериды	
ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой	