

Н.В. Полякова, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова, О.В. Гончаренко
КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: РОЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. В статье представлены данные сравнительного анализа клинико-лабораторного, инструментального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа (СД). Продемонстрирована негативная роль СД на течение и прогрессирование ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2 типа, провоспалительный профиль, противовоспалительный профиль, профиль адипоцитокинов, качество жизни.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний легких с широкой распространенностью, тенденцией к росту количества тяжелых форм заболевания, числа выхода на инвалидность и уровня смертности, это важнейшая медико-социальная проблема во всем мире [4].

ХОБЛ – одна из ведущих причин летальности среди неинфекционных заболеваний [5].

Согласно «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) в определении ХОБЛ акцентируется роль сопутствующих заболеваний в увеличении тяжести течения ХОБЛ, влиянии на качество жизни (КЖ), прогноз и выживаемость [1].

В последнее время все больше уделяется внимания изучению взаимного негативного влияния ХОБЛ и СД, что связано с высокой частотой выявления СД 2 типа у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией: среди пациентов с ХОБЛ СД встречается в 18,7%, среди пациентами без ХОБЛ – в 10,5% случаев [2,6].

Больные ХОБЛ подвержены высокому риску развития СД 2 типа: у 20,0% пациентов с ХОБЛ выявляются нарушения углеводного обмена, различные сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Вероятно, ХОБЛ можно рассматривать как один из факторов риска развития СД, заболеваний сердечно-сосудистой системы [7].

Подчеркивается большая предрасположенность к развитию СД 2 типа у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ – 10,6% случаев по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ – 8,2%, учитывались при этом ожирение, курение, степень обструкции дыхательных путей, степень тяжести ХОБЛ, возраст, пол [8,9].

Изучению патогенетических механизмов, лежащих в основе высокой частоты встречаемости СД при ХОБЛ, уделяется на современном этапе большое внимание.

Среди потенциальных механизмов выделяют – хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, хроническую гипергликемию [3].

В то же время аспекты влияния СД на показатели клинического, лабораторного, инструментального статуса у пациентов с ХОБЛ и СД изучены недостаточно. Таким образом, целью исследования было изучение влияния СД на клиническое течение, лабораторные и инструментальные показатели, показатели системного воспаления, КЖ больных ХОБЛ для более полного понимания сочетанного течения заболеваний.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 130 пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) вне обострения, подписавших информированное согласие. Было сформировано 2 группы пациентов, сопоставимых по ряду социально-демографических показателей: 1 группа – 90 человек с диагнозом ХОБЛ с СД 2 типа (47 мужчин, 43 женщины; средний возраст – 47,83 ± 0,43 лет), 2 группа – 40 человек с диагнозом ХОБЛ без СД 2 типа (19 мужчин, 21 женщина; средний возраст – 48,42 ± 0,69 лет).

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

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

Исследование соматического, лабораторного, инструментального статуса пациентов включало: оценку тяжести течения ХОБЛ по показателям «число обострений за последние 12 месяцев», «число вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП) за последние 12 месяцев», «число госпитализаций за последние 12 месяцев»; количественную оценку выраженности клинических симптомов ХОБЛ (одышка, кашель, мокрота) по результатам 10-бальной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); качественную оценку выраженности клинической симптоматики ХОБЛ с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета – modified British Medical Research Council (mMRC); оценку степени влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов с помощью клинического опросника по ХОБЛ – Clinical Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Questionnaire (CCQ); спирометрию по общепринятой методике; оценку уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью биохимического анализ венозной крови по стандартной методике; оценку активности системного воспалительного ответа – провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α)) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-

10) с помощью специальных тест-систем для ИФА-БЕСТ сыворотки крови (Россия); оценку профиля адипоцитокинов – орексигенный гормон (лептин) и анорексигенный гормон (адипонектин) с помощью специальных тест-систем для ИФА сыворотки крови (Германия); оценку толерантности к физическим нагрузкам (ФН) по результатам теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ); оценку степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT); оценку КЖ с помощью опросника The Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36); оценку КЖ с помощью респираторного опросника больницы Святого Георгия – Saint George Respiratory Questionnaire hospital (SGRQ).

Статистический анализ полученных данных выполнен на персональном компьютере с использованием программы Statgraphics Plus 5.1 Plus for Windows.

Полученные результаты и их обсуждение. Были получены достоверные различия по исследуемым показателям у пациентов 1 и 2 группы.

Так, число обострений заболевания, вызовов бригад СМП и госпитализаций за последние 12 месяцев было достоверно выше у пациентов 1 группы в 1,5; 1,5 и 1,6 раз соответственно по сравнению с пациентами 2 группы ($F=54,97$; $p=0,0000$), ($F=35,13$; $p=0,0020$), ($F=77,13$; $p=0,0000$) (табл. 1).

Таблица 1

Обострения, вызовы бригад СМП, госпитализация

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

Примечание. Здесь и в последующих таблицах n – число пациентов, количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней, * – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными.

Выявлена большая выраженность основных клинических симптомов основного заболевания по ВАШ у пациентов 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы. У пациентов с ХОБЛ и СД 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 ($F=101,45$; $p=0,0000$), ($F=81,11$; $p=0,0000$), ($F=89,09$; $p=0,0001$) (табл.2).

Таблица 2

Выраженность клинических симптомов ХОБЛ

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

Оценка степени тяжести одышки и ее влияние на состояние здоровья пациентов позволила определить большую степень ограничения физической активности у пациентов 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы. По шкале mMRC у пациентов с ХОБЛ и СД выраженность одышки была достоверно выше по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД и составила $2,95 \pm 0,07$ и $2,05 \pm 0,15$ баллов соответственно, т.е. на 0,90 баллов ($F=41,32$; $p=0,0000$)

По результатам опросника ССQ у пациентов 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы достоверно выше были все оцениваемые показатели: «Общий показатель» – на 1,06 баллов ($F=128,01$; $p=0,0000$), «Симптомы» – на 1,25 баллов ($F=35,27$; $p=0,0000$), «Функциональный статус» – на 1,25 баллов ($F=54,72$; $p=0,0000$), «Психический статус» – на 1,36 баллов ($F=112,46$; $p=0,0000$) (рис. 1).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 1. Выраженность симптомов по опроснику 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).

Таблица 3

Спирометрия

| Показатели | Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90 | | Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40 | |
|--|----------------------------|----------------------|------------------------------|--------|
| | Значение | (F; p) | Значение | (F; p) |
| ФЖЕЛ, % | $67,56 \pm 1,21^*$ | (F=45,02; p=0,0000) | $71,15 \pm 1,26$ | |
| ЖЕЛ, % | $61,59 \pm 1,32^*$ | (F=110,36; p=0,0000) | $70,54 \pm 1,49$ | |
| ОФВ1, % | $60,12 \pm 1,44^*$ | (F=42,15; p=0,0000) | $67,04 \pm 1,25$ | |
| Индекс Тиффно, % | $59,49 \pm 1,41^*$ | (F=36,47; p=0,0001) | $65,36 \pm 1,87$ | |
| ПОС, % | $51,51 \pm 1,69^*$ | (F=89,47; p=0,0000) | $59,74 \pm 1,02$ | |
| МОС25, % | $35,22 \pm 1,40^*$ | (F=47,26; p=0,0000) | $44,26 \pm 1,67$ | |
| МОС50, % | $32,66 \pm 1,09^*$ | (F=101,55; p=0,0000) | $41,25 \pm 1,97$ | |
| МОС75, % | $35,77 \pm 1,69^*$ | (F=58,33; p=0,0000) | $43,49 \pm 1,24$ | |
| Прирост ОФВ1 пос-ле бронхолитической пробы, мл | $60,94 \pm 1,74^*$ | (F=54,28; p=0,0000) | $69,47 \pm 2,01$ | |

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

Выявлены достоверные различия показателей провоспалительного профиля у пациентов 1 и 2 группы: ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α выше в 1,4; 1,6 и 2,0 раза соответственно ($F=45,02$; $p=0,0000$), ($F=88,47$; $p=0,0000$), ($F=47,11$; $p=0,0000$) (табл. 4).

Таблица 4

Провоспалительный профиль

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

Выявлены достоверные различия показателей противовоспалительного профиля у пациентов 1 и 2 группы: ИЛ-4 и ИЛ-10 ниже в 1,5 и 3,0 раза соответственно ($F=84,21$; $p=0,0000$), ($F=24,57$; $p=0,0000$) (табл. 5).

Таблица 5

Противовоспалительный профиль

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

Выявлены достоверные различия показателей профиля адипоцитокинов у пациентов 1 и 2 группы: 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

Профиль адипоцитокинов

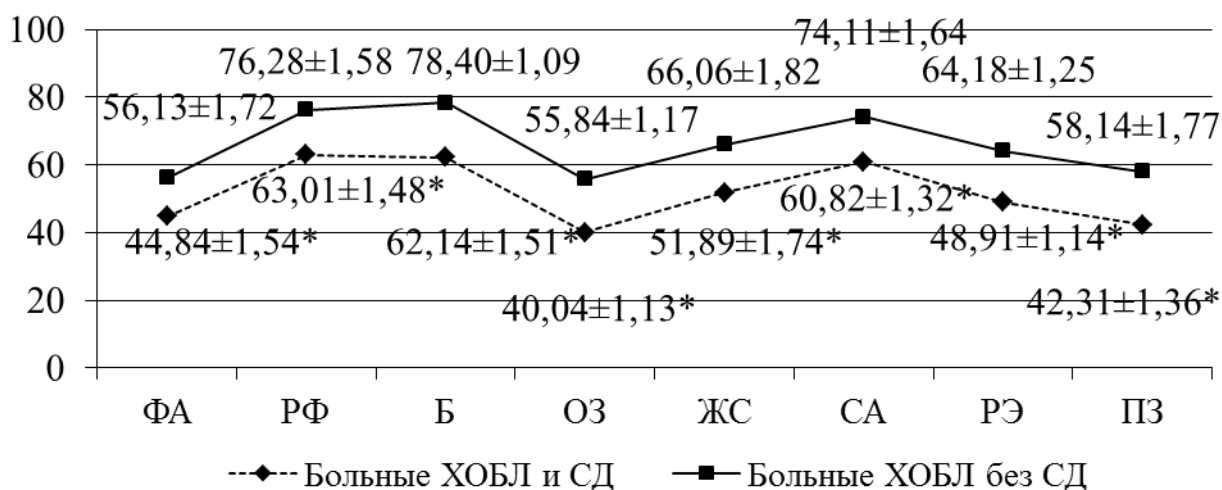
| Показатели | Пациенты с ХОБЛ и СД, n=90 | Пациенты с ХОБЛ без СД, n=40 |
|--------------------|----------------------------|------------------------------|
| Лептин, нг/дл | $35,61 \pm 0,17^*$ | $10,02 \pm 1,21$ |
| Адипонектин, мг/мл | $1,67 \pm 0,06^*$ | $3,53 \pm 0,08$ |

Данные ТШХ продемонстрировали статистически значимо более низкую толерантность к ФН у пациентов 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы. 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 ($F=67,23$; $p=0,0003$).

Оценка степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов позволила определить более выраженное влияние основного заболевания на повседневную деятельность пациентов 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы. Результаты САТ были достоверно

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

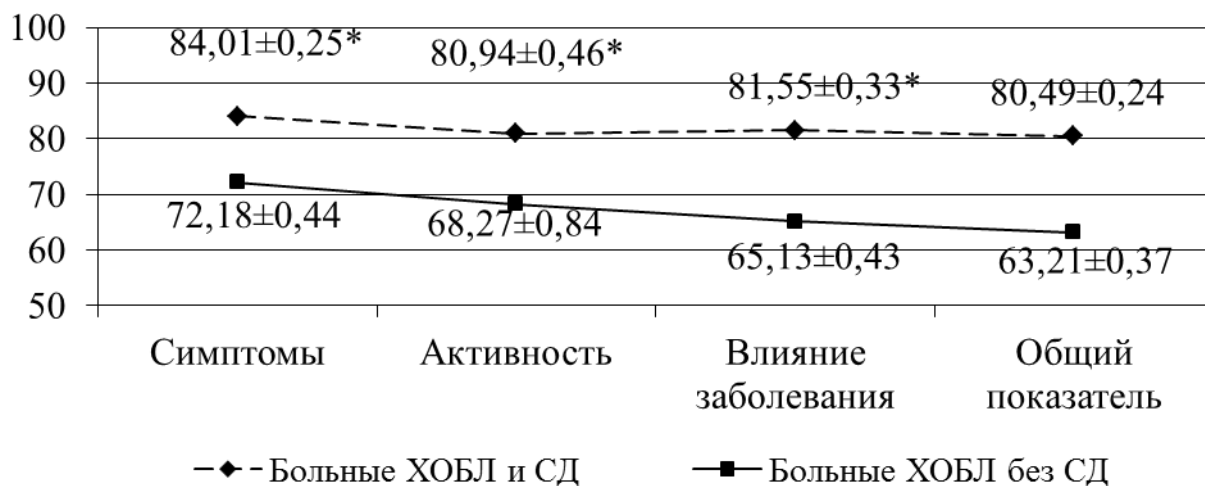
Сравнительная оценка показателей КЖ по результатам опросника SF-36 у пациентов 1 и 2 группы выявила достоверные различия по всем показателям. У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно ниже были показатели КЖ: ФА на 11,29 баллов ($F=54,17$; $p=0,0000$), РФ на 13,27 баллов ($F=110,67$; $p=0,0000$), Б на 16,26 баллов ($F=90,77$; $p=0,0001$), ОЗ на 15,85 баллов ($F=68,62$; $p=0,0000$), ЖС на 14,17 баллов ($F=53,61$; $p=0,0000$), СА на 13,29 баллов ($F=107,69$; $p=0,0000$), РЭ на 15,27 баллов ($F=15,47$; $p=0,0000$), ПЗ на 15,83 баллов ($F=61,11$; $p=0,0000$) (рис. 2).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 2. КЖ по опроснику SF-36

Сравнительная оценка параметров КЖ по результатам опросника SGRQ выявила статистически значимые различия между больными 1 и 2 группы. У пациентов с ХОБЛ и СД достоверно ниже были средние значения шкал «Симптомы» на 11,83 баллов ($F=21,06$; $p=0,0000$), «Активность» на 12,67 баллов ($F=65,55$; $p=0,0000$), «Влияние заболевания» на 16,42 балла ($F=21,07$; $p=0,0000$), «Общее КЖ» на 17,28 баллов ($F=44,13$; $p=0,0001$) (рис. 3).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными

Рис. 3. КЖ по опроснику SGRQ

Сравнительный анализ показателей клинического, лабораторного, инструментального статуса пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа и пациентов с ХОБЛ без СД 2 типа продемонстрировал: для пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа характерно более тяжелое течение основного заболевания с частыми обострениями, вызовами бригады СМП, госпитализациями, клинически более выраженными симптомами ХОБЛ, в большей степени ограничивающими физическую активность пациентов и в большей степени влияющих на физическое, эмоциональное самочувствие больных, выраженные нарушения спирометрии, высокая активность системного воспаления, низкая толерантность к ФН, низкие значения показателей КЖ как по опроснику SF-36, так и по опроснику SGRQ.

Выводы. СД 2 типа достоверно негативно влияет на ХОБЛ, способствуя частым обострениям, госпитализациям, выраженной клинической симптоматике, влияющей на физическое, эмоциональное здоровье пациентов, ухудшению бронхиальной проходимости, повышению активности системного воспаления, низкой толерантности к ФН, выраженным нарушениям психосоциальной адаптации пациентов, ухудшению КЖ.

Литература.

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) Available at: <http://www.goldcopd.org>.
2. Кобылянский В.И. К диагностике нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Кобылянский, Г.Ю. Бабаджанова // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 26-29.
3. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ / Е.А. Суркова □ и др. □ // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, №4/5. – С. 349-354.
4. Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15-54.

5. Система мониторинга больных хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Будневский [и др.] // Материалы V съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – 2013. – С. 75-78.
6. Diabetes among outpatients with COPD attending a university hospital / P. Rogliani [et al.] // Acta Diabetologica. – 2014. – Vol. 51, N 6. – P. 933-40.
7. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway / M. Cazzola [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2012. – Vol. 47, N 4. – P. 509-16.
8. Non-emphysematous COPD is associated with diabetes / C.P. Hersh [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2014. – N 14. – P. 164-9.
9. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice/ M. Miravittles [et al.] // Eur Respir J. – 2013. – N 41. – P. 1252-56.

Abstract

N.V. Polyakova, A.V. Budnevskiy, S.A. Kozhevnikova, O.V. Goncharenko
THE COMORBID PATHOLOGY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: THE ROLE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Voronezh State Medical University

In the article the data of comparative analysis of the clinico-laboratorial, instrumental status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and patients with COPD and type 2 diabetes mellitus (DM2). The negative role of DM2 in current and progression of COPD is shown.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, pro-inflammatory profile, anti-inflammatory profile, adipocytokine profile, quality of life.

References.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) Available at: <http://www.goldcopd.org>.
2. Kobyljanskij V.I. To diagnostics of glucose intolerance and diabetes mellitus at patients with chronic obstructive pulmonary disease / V.I. Kobyljanskij, G.Ju. Babadzhanova // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2014. – N 1. – P. 26-29 (in Russian).
3. Features of cytokines regulation of focal and system inflammation at COPD / E.A. Surkova [et al.] // Medicinskaja immunologija. – 2010. – T. 12, N 4/5. – P. 349-354 (in Russian).
4. Federal clinical recommendations about diagnostics and treatment of a chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Chuchalin [et al.]. – 2014. Available at: http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y (in Russian).
5. System of patients with chronic obstructive pulmonary disease monitoring / A.V. Budnevskij [et al.] // The materials of the V congress of Siberia and the Far East pulmonologists. – 2013. – P. 75-78 (in Russian).
6. Diabetes among outpatients with COPD attending a university hospital / P. Rogliani [et al.] // Acta Diabetologica. – 2014. – Vol. 51, N 6. – P. 933-40.
7. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway / M. Cazzola [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2012. – Vol. 47, N 4. – P. 509-16.
8. Non-emphysematous COPD is associated with diabetes / C.P. Hersh [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2014. – N 14. – P. 164-9.
9. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice/ M. Miravittles [et al.] // Eur Respir J. – 2013. – N 41. – P. 1252-56.

Сведения об авторах: Полякова Наталья Викторовна – аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Будневский Андрей Валериевич – профессор, д.м.н., проректор по научно-инновационной деятельности ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, заведующий; Кожевникова Светлана Алексеевна – к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО

ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Гончаренко Ольга Владимировна – аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.