

*Н.В. Полякова, А.В. Будневский,
С.А. Кожевникова, О.В. Гончаренко*
**РОЛЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ
И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

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

Резюме. Обследовано 90 человек с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет 2 типа (СД), рандомизировано 2 группы: 1 группа – 45 больных ХОБЛ и СД, которым на фоне стандартного медикаментозного лечения заболеваний были назначены ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа и легочная программа реабилитации (ЛПР), разработанная с учетом сопутствующего СД. 2 группа – 45 больных ХОБЛ и СД, которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний. На фоне приема рофлумиласта и ЛПР через 12 месяцев наблюдения в 1 группе имела место достоверная положительная динамика ряда исследуемых показателей по сравнению с больными, получавшими только стандартную медикаментозную терапию. Таким образом, прием рофлумиласта и легочная реабилитация позволяют улучшить клинико-лабораторные показатели больных ХОБЛ и СД, повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий, улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2 типа, рофлумиласт, реабилитация, обучение, физические упражнения.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) как одно из наиболее распространенных заболеваний поражает от 4,0 до 25,0% взрослого населения [2].

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД) составляет от 6,0 до 10,0% среди взрослого трудоспособного населения и от 8,9 до 16,0% – среди пожилых людей. Вследствие старения населения, повышения распространенности гиподинамии, ожирения, употребления рафинированной пищи к 2025 г. во всех странах мира СД, предположительно, будут болеть более 300 млн. человек [4,6].

Актуальность. Роль сопутствующих заболеваний при ХОБЛ подчеркивается в определении заболевания, согласно «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) [3].

ХОБЛ и СД представляют одно из частых коморбидных состояний в амбулаторной практике. Такое сочетание встречается в 2,0-16,0% случаев [1].

Тяжелые повторные обострения – одна из причин прогрессирования ХОБЛ: увеличение частоты госпитализаций, ухудшение показателей спирометрии, ухудшение КЖ пациентов, что ведет к увеличению затрат на лечение, повышению уровня инвалидности и смертности [7].

Согласно GOLD (2016), снижение частоты и тяжести обострений ХОБЛ достигается различными путями – прекращение курения, вакцинация против вирусной и бактериальной инфекции, осведомленность пациентов о проводимой медикаментозной терапии, правильная техника выполнения ингаляций, адекватная медикаментозная терапия индивидуально подобранными дозами длительнодействующих ингаляционных бронхолитиков в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами или без них, а также патогенетическая терапия – ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа (иФДЭ-4) [3,5].

Согласно GOLD (2016) в профилактике обострений и прогрессирования ХОБЛ особое внимание уделяется нефармакологическим методам лечения – легочная реабилитация, которые включают индивидуальное или групповое обучение пациентов, рекомендации по прекращению курения, физические тренировки, диетические рекомендации [3].

Таким образом, представляется актуальным разработать и оценить эффективность легочной программы реабилитации (ЛПР), включающей групповое обучение, курс физических упражнений, диетические рекомендации, для пациентов с ХОБЛ и СД, разработанной с учетом сопутствующей соматической патологии.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 90 пациентов (47 мужчин, 43 женщины, средний возраст $47,83 \pm 0,43$ лет с диагнозом ХОБЛ (GOLD 3) и СД 2 типа. Было рандомизировано 2 группы пациентов, сопоставимых по ряду социально-демографических показателей: 1 группа – 45 пациентов с диагнозом ХОБЛ и СД 2 типа (22 женщин и 23 мужчины, $47,09 \pm 0,75$ лет – средний возраст), которым на фоне стандартного медикаментозного лечения заболеваний были назначены прием иФДЭ-4 – рофлумиласт и ЛПР. 2 группа – 45 пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа (21 женщина и 24 мужчины, $48,58 \pm 0,87$ лет – средний возраст), которые получали только стандартное медикаментозное лечение заболеваний. Рофлумиласт (Даксас, Такеда ГмбХ, Германия) назначали по схеме: 500 мкг независимо от приема пищи 1 раз в день, запивая достаточным количеством воды, в течение 2-х месяцев 2 раза в год в осенне-весенний период. С учетом сопутствующего СД была разработана ЛПР для пациентов с ХОБЛ. ЛПР включала групповое обучение пациентов – в течение 2-х недель проводили 10 семинарских занятий в группах по 4-5 человек продолжительностью 1 ч 30 мин. с перерывом на 10 мин. со строгой последовательностью тематики занятий. Первая неделя была посвящена вопросам этиопатогенеза, клиники, лечения и профилактики ХОБЛ. Вторая неделя – вопросам этиопатогенеза, клиники, лечения и профилактики СД. Всем пациентам раздавали образовательные книги, брошюры, листовки, информационные буклеты. ЛПР включала также курс лечебной гимнастики, который проводился после

группового обучения в течение 8 недель, а затем пациентам рекомендовалось продолжить занятия дома.

Исследование соматического, лабораторного, инструментального статуса пациентов проводилось на этапе включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения. Комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов следующее: оценка 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»; количественная оценка выраженности клинических симптомов ХОБЛ (одышка, кашель, мокрота) по результатам 10-бальной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); качественная оценка выраженности клинической симптоматики ХОБЛ с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета – modified British Medical Research Council (mMRC); оценка степени влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов с помощью клинического опросника по ХОБЛ – Clinical Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Questionnaire (CCQ); спирометрия по общепринятой методике; оценка уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью биохимического анализ венозной крови по стандартной методике; оценка 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); оценка профиля адипоцитокинов – орексиогенный гормон (лептин) и анорексиогенный гормон (адипонектин) с помощью специальных тест-системы для ИФА сыворотки крови (Германия); оценка толерантности к физическим нагрузкам (ФН) по результатам теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ); оценка степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT); оценка КЖ с помощью опросника The Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36); оценка 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. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии заболеваний был назначен прием рофлумиласта и ЛПП, 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, и статистически достоверной динамики исследуемых показателей получено не было ($p > 0,05$).

Так, в 1 группе пациентов через 12 месяцев достоверно снизилось число обострений заболевания, вызовов бригад СМП и госпитализаций в 1,8; 1,6 и 1,3 раза соответственно ($F=92,83$; $p=0,0000$), ($F=67,82$; $p=0,0000$), ($F=10,65$; $p=0,0016$) (табл. 1).

Таблица 1

Обострения, вызовы бригад СМП, госпитализации

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	рофлумаилат ЛПР	исходно	через 12 месяцев
Обострения	2,51±0,11	1,40±0,07*	2,53±0,12	2,86±0,09
Вызовы бригад СМП	3,17±0,12	1,91±0,06*	2,91±0,08	2,95±0,11
Госпитализации	2,04±0,09	1,60±0,09*	2,07±0,11	2,16±0,10

Данные таблицы 2 демонстрирует, у пациентов 1 группы отмечена значимая положительная динамика субъективной оценки степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ: одышка, кашель с мокротой в 1,5; 1,5 и 1,7 раза соответственно ($F=77,52$; $p=0,0000$), ($F=153,80$; $p=0,0000$), ($F=90,58$; $p=0,0000$).

Таблица 2

Выраженность симптомов ХОБЛ

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	рофлумаилат ЛПР	исходно	через 12 месяцев
Одышка	5,77±0,16	3,97±0,12*	5,86±0,16	6,11±0,14
Кашель	5,93±0,11	3,82±0,13*	5,96±0,18	5,60±0,13
Мокрота	3,84±0,15	2,20±0,08*	3,64±0,12	3,71±0,15

У пациентов 1 группы получена значимая положительная динамика степени тяжести одышки по шкале mMRC с 2,96±0,10 до 1,98±0,09 баллов, т.е. в 1,5 раза ($F=54,26$; $p=0,0000$) (табл. 3).

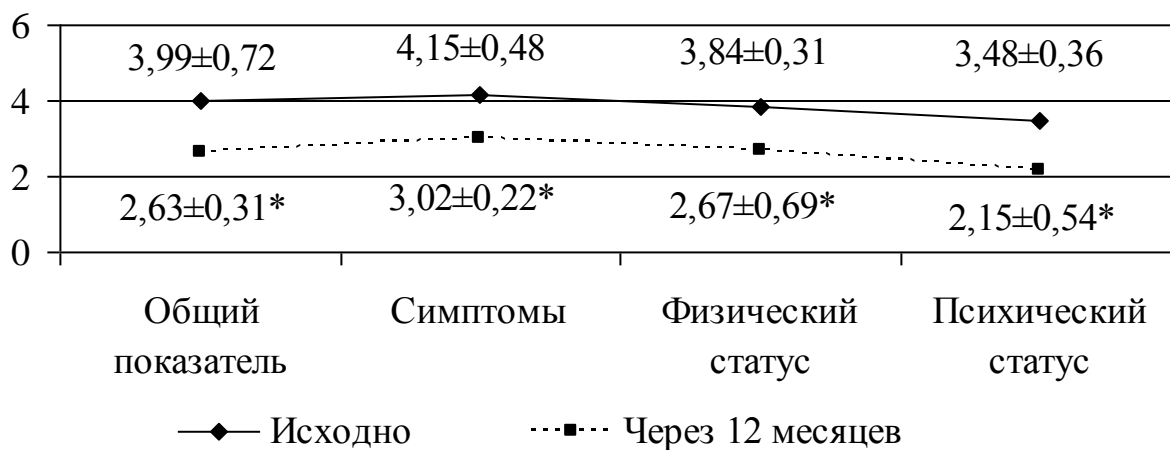
Таблица 3

Выраженность одышки по шкале mMRC

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45
-------------------	----------------------------	----------------------------

	исходно	рофлумиласт ЛПР	исходно	через 12 месяцев
Одышка mMRC	2,96±0,10	1,98±0,09*	2,93±0,42	2,84±0,08

По результатам опросника ССQ у пациентов 1 группы статистически значимо изменились показатели «Общий показатель» на 1,36 баллов ($F=45,78$; $p=0,0000$), «Симптомы» на 1,13 баллов ($F=110,21$; $p=0,0020$), «Функциональный статус» на 1,17 баллов ($F=37,23$; $p=0,0000$), «Психический статус» на 1,33 балла ($F=33,19$; $p=0,0001$) (рис. 1-2).



* – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными
 Рис. 1. Выраженности симптомов по опроснику ССQ у пациентов 1 группы

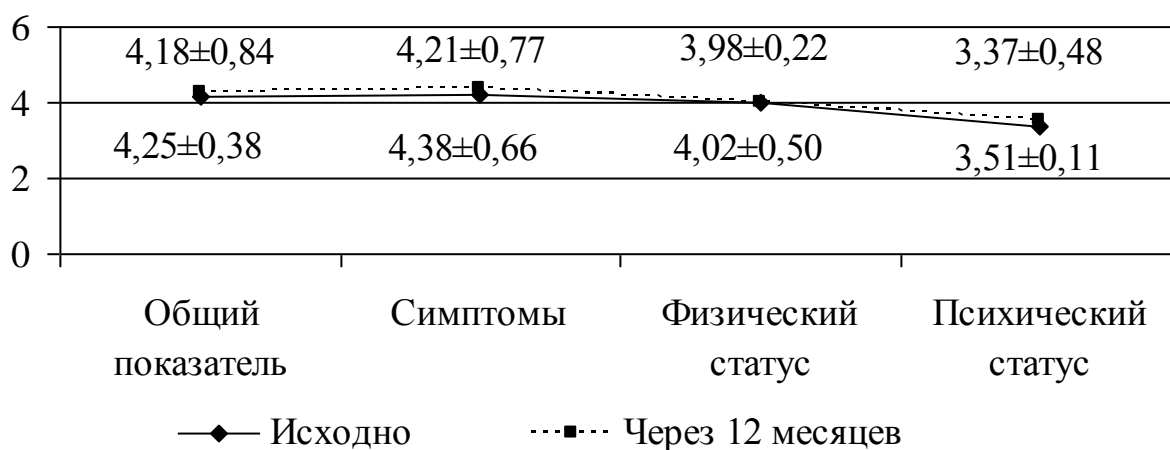


Рис. 2. Выраженность симптомов по опроснику ССQ у пациентов 2 группы

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 ($p > 0,05$).

Анализ полученных через 12 месяцев результатов биохимического анализа сыворотки крови у пациентов 1 и 2 группы достоверных различий уровня HbA1c не выявил ($p > 0,05$). Следует подчеркнуть, у пациентов с ХОБЛ и СД на фоне приема

рофлумиласта и ЛПР 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. 4).

Таблица 4

Углеводный обмен

Показатель, %	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	рофлумиласт ЛПР	исходно	через 12 месяцев
HbA1c	$7,51 \pm 0,08$	$7,36 \pm 0,05$	$7,48 \pm 0,07$	$7,58 \pm 0,06$

У пациентов 1 группы получено значимое изменение показателей провоспалительного профиля: ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в 1,3; 1,2 и 1,2 раза ($F=100,04$; $p=0,0000$), ($F=54,21$; $p=0,0000$), ($F=281,43$; $p=0,0000$) (табл. 5).

Таблица 5

Провоспалительный профиль

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	рофлумиласт ЛПР	исходно	через 12 месяцев
ИЛ-6	$12,84 \pm 0,20$	$10,07 \pm 0,19^*$	$12,75 \pm 0,21$	$12,93 \pm 0,19$
ИЛ-8	$13,84 \pm 0,17$	$11,26 \pm 0,30^*$	$13,97 \pm 0,17$	$13,68 \pm 0,18$
ФНО- α	$28,60 \pm 0,22$	$23,76 \pm 0,19^*$	$28,31 \pm 0,23$	$28,86 \pm 0,25$

У пациентов 1 группы получено значимое изменение показателей противовоспалительного профиля: ИЛ-4 и ИЛ-10 в 1,5 и 2,0 раза ($F=107,14$; $p=0,0000$), ($F=125,29$; $p=0,0000$) (табл. 6).

Таблица 6

Противовоспалительный профиль

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	рофлумиласт ЛПР	исходно	через 12 месяцев
ИЛ-4	$4,06 \pm 0,14$	$6,11 \pm 0,13^*$	$3,95 \pm 0,13$	$3,82 \pm 0,14$
ИЛ-10	$1,51 \pm 0,08$	$3,04 \pm 0,11^*$	$1,58 \pm 0,09$	$1,48 \pm 0,09$

Таблица 7

Профиль адипоцитокинов

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45

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

Анализ данных ТШХ через 12 месяцев у пациентов 1 и 2 группы достоверных различий исследуемого показателя не выявил.

У пациентов 1 группы отмечена достоверная положительная динамика результата САТ с 27,11±0,35 до 21,22±0,30 баллов, т.е. на 5,89 баллов (F=55,26; p=0,0000) (табл. 8).

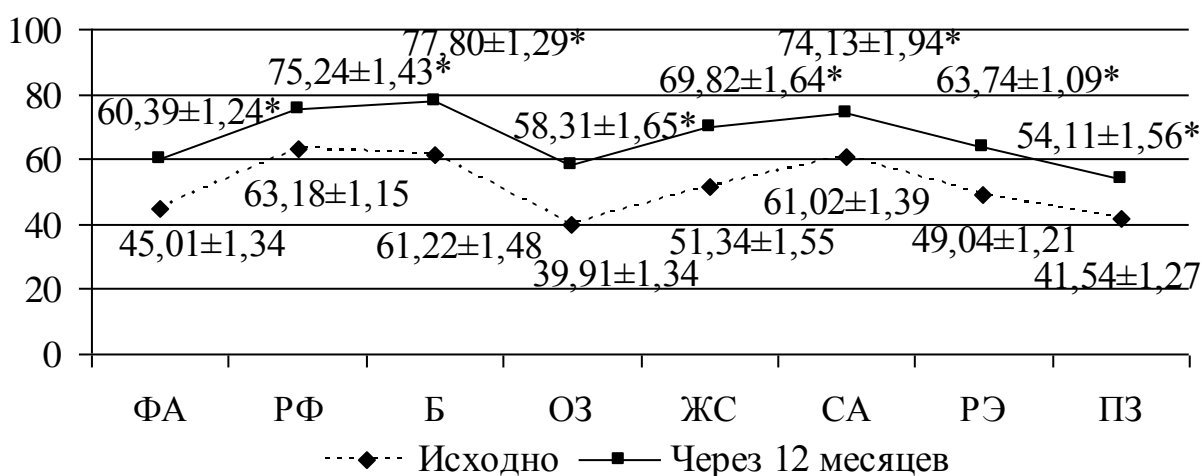
Таблица 8

Результаты теста оценки ХОБЛ

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45		Пациенты с ХОБЛ и СД, n=45	
	исходно	рофлумиласт ЛПР	исходно	через 12 месяцев
САТ	27,11±0,35	21,22±0,30*	27,20±0,42	27,67±0,45

Анализ показателей КЖ по результатам опросника SF-36 через 12 месяцев также показал статистически значимые различия между пациентами 1 и 2 групп.

У пациентов 1 группы получена достоверная динамика показателя физического и психосоциального статуса: ФА на 15,38 баллов (F=34,77; p=0,0000), РФ на 12,06 баллов (F=28,21; p=0,0001), Б на 16,58 баллов (F=101,34; p=0,0000), ОЗ на 18,40 баллов (F=95,67; p=0,0020), ЖС на 18,48 баллов (F=26,11; p=0,0004), СА на 13,11 баллов (F=88,32; p=0,0003), РЭ на 14,70 баллов (F=65,91; p=0,0000), ПЗ на 12,57 баллов (F=65,72; p=0,0000) (рис. 3-4).



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

Рис. 3. КЖ по опроснику SF-36 у пациентов 1 группы

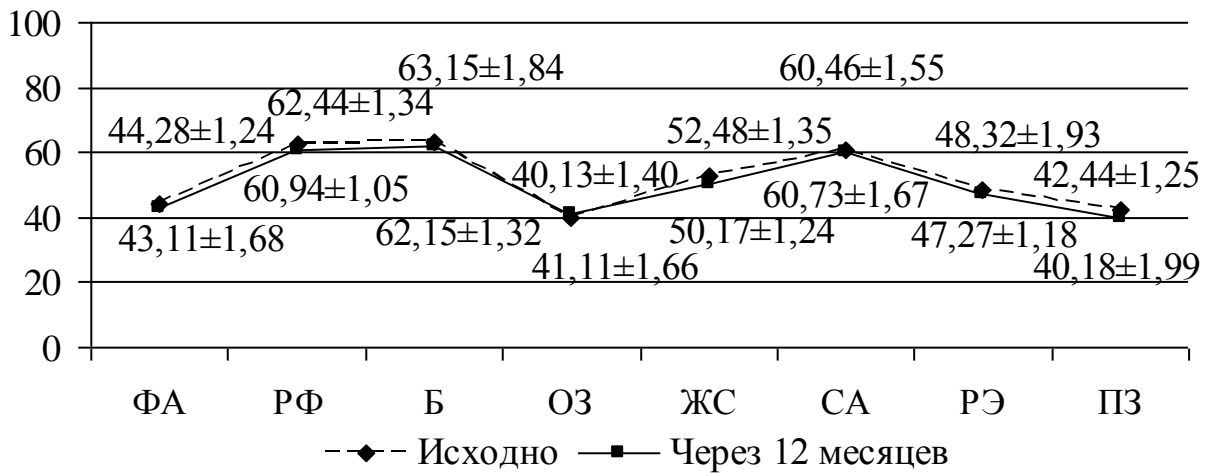
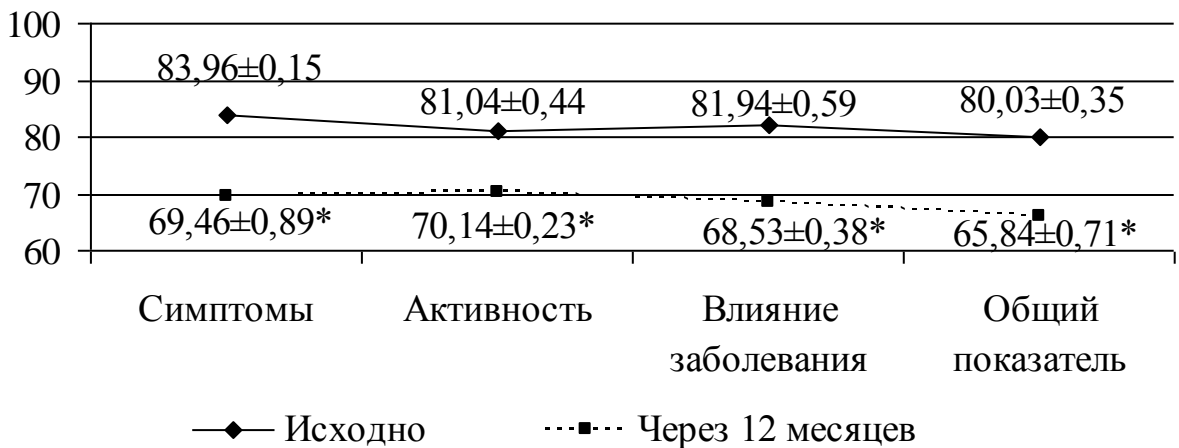


Рис. 4. КЖ по опроснику SF-36 у пациентов 2 группы

Анализ параметров КЖ, полученных по результатам опросника SGRQ, показал статистически значимые различия между пациентами 1 и 2 группы.

Так, в 1 группе пациентов статистически значимо улучшились средние значения шкал «Симптомы» на 14,50 баллов ($F=67,23$; $p=0,0001$), «Активность» на 10,90 баллов ($F=23,14$; $p=0,0001$), «Влияние заболевания» на 13,41 балла ($F=122,71$; $p=0,0004$), «Общее КЖ» на 14,19 баллов ($F=47,01$; $p=0,0000$) (рис. 6).



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

Рис. 5. КЖ по опроснику SGRQ у пациентов 1 группы

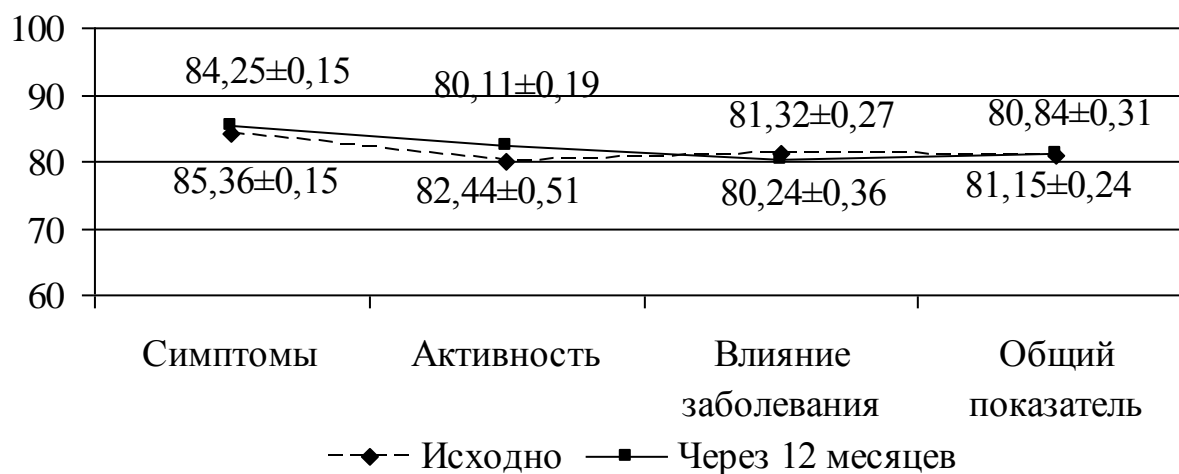


Рис. 6. КЖ по опроснику SGRQ у пациентов 2 группы

Полученные результаты включения в схемы лечения больных ХОБЛ с СД 2 типа иФДЭ-4 – рофлумиласта и ЛПР, разработанная с учетом сопутствующего СД, продемонстрировали высокую клиническую эффективность влияние патогенетической терапии и ЛПР – группового обучения и курса физических упражнений на показатели клинического, лабораторного статуса пациентов: снизилось число обострений заболевания, вызовов бригад СМП, госпитализаций, снизилась выраженность клинической симптоматики основного заболевания, уменьшилось ее отрицательное влияние на физическое, эмоциональное состояние пациентов, снизилась активность системного воспаления, отмечена тенденция к достижению индивидуальных целей лечения СД 2 типа и, как следствие, улучшилось КЖ, психосоциальная адаптация.

Выводы. Патогенетическая терапия – иФДЭ-4 – рофлумиластом и ЛПР для пациентов с ХОБЛ, разработанная с учетом сопутствующего СД 2 типа, способствует достоверным положительным изменениям клинико-лабораторного статуса пациентов: снижению числа обострений, вызовов бригад СМП и госпитализаций (в 1,8; 1,6 и 1,3 раза соответственно), выраженности клинических симптомов ХОБЛ (одышки, кашля с мокротой), их влияния на физическое и эмоциональное самочувствие, а также степени влияния тяжести одышки на состояние здоровья, снижению степени выраженности системного воспаления, улучшению параметров профиля адипоцитокинов, повышению КЖ пациентов.

Литература.

1. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития / С.А. Недомолкина □ и др. □ // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 34-38.
2. Гершевич В.М. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях / В.М. Гершевич. – Омск, 2011. – 13 с.
3. 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>.

4. Каминский А.В. Сахарный диабет: новые взгляды и старые заблуждения часть 4. Современные представления о патогенезе и патогенетической терапии СД 2-го типа / А.В. Каминский // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 6 (46). – С. 37-43.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин и др. – 2014. Available at: http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / G.A. Bray [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, N 4. – P. 731-37.
7. Yang H. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease / H. Yang // Eur. J. Med. Res. – 2014. – N 19. – P. 18-22.

Abstract

N.V. Polyakova, A.V. Budnevskiy, S.A. Kozhevnikova, O.V. Goncharenko

THE ROLE OF PATHOGENETIC THERAPY AND PREVENTIVE ACTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Voronezh State Medical University

90 people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) were examined, 2 groups are randomized: the 1st group – 45 patients with COPD and DM2 received standard drug treatment of diseases, PDE4 inhibitor – roflumilast and the pulmonary rehabilitation developed taking into account the concomitant COPD and DM2; the 2nd group – 45 patients with COPD and DM2 received only standard drug treatment of diseases. In 12 months in the 1st group there were the significant improvements of the studied parameters as compared with the 2nd group. Thus, the reception of roflumilast and pulmonary rehabilitation allow improving the clinical laboratory parameters of patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus, increasing efficiency of treatment and prevention events, improving patient's quality of life.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, roflumilast, rehabilitation, education, physical exercises.

References.

1. Interinfluence COPD type 2 diabetes mellitus: risk factors and mechanisms of development / S.A. Nedomolkina et al. // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2016. – N 2. – P. 34-38.
2. Gershevich V.M. Diagnostics and treatment of patients with a chronic obstructive pulmonary disease in out-patient conditions / V.M. Gershevich. – Omsk, 2011. – 13 p.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016) Available at: <http://www.goldcopd.org>.
4. Kaminskij A.V. Diabetes mellitus: new views and old delusions, part 4. Modern ideas about pathogenesis and pathogenetic therapy of type 2 diabetes mellitus / A.V. Kaminskij // Mezhduнародnyj jendokrinologicheskij zhurnal. – 2012. – N 6 (46). – P. 37-43.
5. 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).
6. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / G.A. Bray [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, N 4. – P. 731-37.
7. Yang H. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease / H. Yang // Eur. J. Med. Res. – 2014. – N 19. – P. 18-22.

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.