

Оценка влияния статинов на цитокиновый и эндотелиальный дисбаланс у больных хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом

О. В. Великая, С. А. Недомолкина, С. В. Недомолкин

В настоящее время ежегодно увеличивается число больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. К 2040 г. количество больных диабетом в мире достигнет 642 млн человек [1–3]. По данным различных авторов, сочетание сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких встречается от 2% до 35,8% [4–6]. Лечение коморбидной патологии — актуальная проблема современной медицины [7].

В патогенезе ХОБЛ важное значение имеет персистирующее воспаление, которое является основой прогрессирования заболевания и связано с рядом системных проявлений, влияющих на выживаемость пациентов и развитие коморбидной патологии [8, 9]. Медиатором некоторых системных эффектов может быть повышение концентраций провоспалительных цитокинов. Повышенный уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8) является фактором риска развития эндотелиальной дисфункции [10–12].

В связи с открытием воспалительных механизмов прогрессирования атеросклероза и сахарного диабета поиск лекарственных препаратов, которые могли бы снижать активность хронического вялотекущего воспалительного процесса, идет в обоих направлениях [13]. Статины как ингибиторы ГМГ-коА-редуктазы способны не только снижать содержание холестерина и его атерогенных фракций, но и обладают многочисленными плеiotропными эффектами. Наибольший интерес среди эффектов статинов вызывает их противовоспалительное действие. Вместе с тем в последнее время актуальное значение имеют вопросы безопасности назначения статинов у больных СД 2 типа, что подтверждает необходимость проведения данного исследования.

Целью данного исследования было изучить клиническую эффективность применения статинов в коррекции цитокинового статуса и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы исследования

В исследование включены 53 стационарных больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Основную группу составили 26 пациентов (14 мужчин и 12 женщин), которые регулярно в течение года принимали розувастатин 10 мг/сутки. В группу сравнения вошли 27 больных (13 мужчин и 14 женщин) с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, которые в течение года прерывали лечение статинами более чем на 1 месяц, что в среднем составило $78,5 \pm 14,5$ дней в году. Ни у кого из больных, принимавших розувастатин в течение года в дозе 10 мг/сутки, нежелательных эффектов препарата и увеличения гликированного гемоглобина отмечено не было.

Всем больным, принявшим участие в исследовании, проводили физикальный осмотр, клинико-лабораторное и инструментальное исследования при поступлении в стационар, в ходе лечения (при необходимости) и через 12 месяцев. Оценивались клинические симптомы ХОБЛ и СД: кашель и отхождение мокроты по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), степень одышки по шкале оценки одышки (mMRC, modified Medical Research Council); оценка толерантности к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой; данные лабораторных методов исследования: цитокиновый профиль (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α); эндотелиальная дисфункция (эндотелин-1); С-реактивный белок, гликемический профиль, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), липидный спектр (холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), β -липопротеиды (β -ЛП)); данные инструментальных методов исследования: динамика показателей спирометрии с измерением бронходилатационного ответа на β 2-агонист короткого действия сальбутамол, пульсоксиметрия. Пациенты основной группы и группы сравнения не отличались друг от друга по частоте встречаемости различных целевых уровней HbA_{1c}. Среди пациентов, принимавших статины регулярно, 12 больных имели целевой уровень HbA_{1c} < 7,0%; 8 — HbA_{1c} < 7,5% и 6 — HbA_{1c} < 8,0%. В группе сравнения — 14, 7 и 6 пациентов соответственно. При осмотре пациенты основной группы предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, сухость во рту, полидипсию и полиурию. На момент первичного осмотра ХОБЛ у пациентов обеих групп была вне обострения.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Критический уровень значимости различий принимался равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у пациентов основной группы и группы сравнения не было значительных отличий от группы сравнения по частоте встречаемости основных жалоб.

У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев наблюдались существенные различия ($p < 0,05$) по сравнению с периодом лечения в стационаре по частоте встречаемости следующих жалоб: общая слабость — 32,08% и 100% соответственно; повышенное мочеиспускание — 33,96% и 71,88% соответственно; жажда — 43,4% и 73,44% соответственно.

У больных основной группы наблюдались значимые различия по отношению к группе сравнения по числу госпитализаций в стационар по поводу обострений ХОБЛ или декомпенсации сахарного диабета 2 типа в течение 1 года: $1,0 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 0,5$ соответственно ($p < 0,05$).

Средняя степень одышки по mMRC у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа 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 ($2,5 \pm 0,09$) ($p < 0,05$).

Анализ основных показателей спирограммы через 12 месяцев у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа показал улучшение со стороны вентиляционной функции легких по сравнению со значением у этих же больных во время госпитализации: ЖЕЛ = 69,5 и 69,7 л; ОФВ1 = 52,92% и 53,1%; МОС25 = 47,6% и 47,5%; МОС50 = 39,6% и 38,5%; МОС75 = 42,15% и 39,5% от должного соответственно, что было статистически не значимо. У больных основной группы по отношению к группе сравнения были выявлены значимые различия по следующим показателям функции внешнего дыхания (ФВД): ЖЕЛ = 72,3 и 66,7 л; ОФВ1 = 55,7% и 50,2%; МОС25 = 50,3% и 44,9% от должного соответственно ($p < 0,05$). По показателям МОС50 и МОС75 у пациентов, приверженных гипополипидемической терапии, также отмечено улучшение значений (40,7% и 43,5% от должного соответственно) по сравнению с больными, прерывавшими лечение (38,5% и 40,8% от должного соответственно), которые было не достоверно.

Флюорографический осмотр через 12 месяцев пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа не выявил достоверных изменений по сравнению с периодом госпитализации.

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 крови = $7,5 \pm 0,75$ 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 существенные изменения по сравнению с больными ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на первом этапе работы: достоверно ниже значения общего холестерина ($5,47 \pm 0,05$ и $5,88 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), ЛПНП ($2,56 \pm 0,02$ и $2,75 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), β -ЛП ($5,27 \pm 0,05$ и $5,59 \pm 0,15$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), ТГ ($1,67 \pm 0,05$ и $1,87 \pm 0,06$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$); достоверно больше значения ЛПВП ($1,25 \pm 0,03$ и $1,04 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$). Достоверных различий между показателями липидного обмена между пациентами группы сравнения по отношению к больным ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа на стационарном этапе не выявлено. Результаты исследования цитокинового статуса у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев представлены в табл.

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	$0,99 \pm 0,05$	$1,92 \pm 0,05^{**}$	$1,81 \pm 0,02^{**}$
ИЛ-8, пг/мл	$15,88 \pm 2,3$	$6,5 \pm 0,37^*$	$7,1 \pm 0,25^*$
ФНО- α , пг/мл	$1,4 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,04^{**}$	$1,15 \pm 0,06^{**}$

Примечание: * Достоверные различия у пациентов через 12 месяцев наблюдения и при поступлении, $p < 0,05$; ** — достоверные различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

У всех больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев отмечалось достоверное изменение цитокинового статуса по сравнению со значениями первого этапа: уменьшение провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО- α) и увеличение противовоспалительного — ИЛ-4 ($p < 0,05$). У пациентов, регулярно принимавших статины, 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.

Анализ концентрации эндотелина-1 в плазме больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев выявил достоверное превышение нормальных значений пептида у всех ($p < 0,05$). По отношению к значениям эндотелина-1, полученным у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа при поступлении в стационар, через 12 месяцев у пациентов основной группы было выявлено достоверное снижение пептида ($1,9 \pm 0,08$ фмоль/мл, $p < 0,05$) и недостоверное — в группе сравнения ($2,1 \pm 0,02$ фмоль/мл, $p > 0,05$). Пациенты, регулярно получавшие

розувастатин, имели достоверно более низкие значения эндотелина-1, чем больные, не приверженные лечению ($p < 0,05$).

Заключение

Заболеваемость ХОБЛ и СД 2 типа ежегодно увеличивается. Основная задача современной медицины — лечение коморбидной патологии. Комплексно повлиять на воспалительные механизмы этиопатогенеза ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа можно благодаря использованию плейотропных эффектов статинов в комплексном лечении заболевания.

Применение розувастатина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 месяцев в комплексном лечении больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа не выявило нежелательных эффектов препарата. Способствовало повышению толерантности к физической нагрузке; достоверному улучшению спирометрических показателей (ЖЕЛ, ОФВ1, МОС25), компенсации сахарного диабета (по уровню гликированного гемоглобина), показателей липидного спектра (уменьшению общего холестерина, 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 эндотелина-1; комплаентность в лечении способствовала снижению количества госпитализаций в стационар.

Литература

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. № 2. С. 104–112.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2018.
3. Goldberg R. Cytokine and Cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009. № 94 (9). P. 3171–3182.
4. Недогода С. В. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики // РМЖ. 2015. № 15. С. 886–889.
5. Недомолкина С. А., Великая О. В., Батищева Г. А., Великий А. В. Статины у больных хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. № 2. С. 248–253.
6. Asanuma Y., Fujiya Sh., Ide H., Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus // Diabetes Research and Clinical Practice. 1985. № 1. P. 95–101.
7. Воробьева Е. Н., Фомичева М. Л., Воробьев Р. И., Шарлаева Е. А., Соколова Г. Г., Рудакова Д. М., Ефремушкина А. А., Казызаева А. С. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома // Атеросклероз. 2015. № 11 (2). С. 50–57.
8. Мамаева М. Г., Демко И. В., Вериге Я. И., Крапошина А. Ю., Соловьева И. А., Хендогина В. Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 1. С. 12–19.
9. Feary J. R., Rodrigues L. C., Smith C. J., Hubbard R. B., Gibson J. E. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke, a comprehensive analysis using data from primary care // Thorax. 2010. № 65 (11). P. 956–962.
10. Fabbri L. M., Luppi F., Beghe B., Rabe K. F. Complex chronic comorbidities of COPD // European Respiratory Journal. 2008. № 31. P. 204–212.
11. Froidure A., Ladjemi M. Z., Pilette Ch. Interleukin-1 α : a key player for epithelial-to-mesenchymal signaling in COPD? // European Respiratory Journal. 2016. № 48. P. 301–304.
12. IDF atlas (8th edition update). Brussels, Belgium. International Diabetes Federation. 2017.
13. Головец Т. П., Дубоносова Д. Г., Осипова О. А., Петрова Г. Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы) // Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. № 19. С. 5–19.

С. А. Недомолкина¹, кандидат медицинских наук

О. В. Великая, доктор медицинских наук

С. В. Недомолкин

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

¹ Контактная информация: svetavel@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.67.66.003

Оценка влияния статинов на цитокиновый и эндотелиальный дисбаланс у больных хронической обструктивной

болезнью легких и сахарным диабетом/ С. А. Недомолкина, О. В. Великая, С. В. Недомолкин
Для цитирования: Лечащий врач № 3/2020; Номера страниц в выпуске: 22-25
Теги: заболевания легких, одышка, воспаление, коморбидность, диабет

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.