

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Данное исследование является фрагментом научно-исследовательской работы Харьковского национального медицинского университета «Вдосконалення діагностики та профілактики прогресування професійних захворювань у ліварників на підставі вивчення системного запалення та кардіогемодинаміки», № гос. регистрации 0103U002538.

Вступление. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из центральных проблем пульмонологии. У рабочих различных специальностей, контактирующих в процессе производства с пылью, большая вероятность развития легочной патологии, в частности – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По прогнозам ВОЗ к 2030 году ХОБЛ станет третьей наиболее частой причиной смерти после инсульта и инфаркта миокарда [1]. Нередко ХОБЛ развивается на фоне других заболеваний: артериальной гипертензии (АГ) (28%), сахарного диабета (14%), ишемической болезни сердца (10%) [2,3,4]. В настоящее время сахарный диабет (СД) рассматривается как один из ведущих факторов риска тяжелого течения ХОБЛ [5]. По данным ряда авторов, сахарный диабет сочетается с ХОБЛ от 2 до 16% [5,6,7]. Установлено, что у больных ХОБЛ в сочетании с СД чаще возникают обострения более 3 раз в год – у 53,8% больных в сравнении с группой больных ХОБЛ – 13,3% [5]. Установлено, что смертность у больных ХОБЛ, госпитализированных с обострением на фоне недостаточного гликемического контроля значительно выше [6]. При этом данные литературы свидетельствуют о недостаточном изучении проблемы взаимного влияния ХОБЛ и СД, особенно течения заболевания пылевого генеза на фоне сахарного диабета.

Цель исследования. Изучение клинических, структурно-функциональных и иммунных особенностей ХОБЛ пылевого генеза при сахарном диабете.

Объект и методы исследования. Под наблюдением было 48 больных с ХОБЛ пылевой этиологии II стадии, находившихся на лечении в клинике Харьковского НИИ гигиены труда и профзаболеваний. Для изучения особенностей течения ХОБЛ в сочетании с СД все больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, производственному стажу и тяжести заболевания. Первую (основную) группу составили 23 пациента с ХОБЛ пылевого генеза в сочетании с СД II типа средней

тяжести. У 10 (43,4%) больных СД предшествовал развитию ХОБЛ, у 13 (56,6%) пациентов СД был выявлен одновременно с ХОБЛ. Вторую группу (группу сравнения) составило 25 больных ХОБЛ без СД. Больные основной и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания и профессиональной характеристике. Для коррекции углеводного обмена больные СД находились на диете и сахароснижающей терапии.

Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD (2012 г.) и инструкцией МЗ Украины (приказ № 128 от 19. 03. 2007) с учетом анализа профессионального маршрута, санитарно – гигиенической характеристики условий труда, клинико-лабораторного и инструментального обследования. Возраст обследованных колебался от 39 до 60 лет (в среднем $52,2 \pm 4,73$ лет), стаж работы – от 10 до 40 лет (в среднем $24,2 \pm 1,4$ лет). По профессии это были – рабочие машиностроительной промышленности (литейщики, шлифовщики, сварщики и др.), подвергавшиеся воздействию пыли токсического, аллергического и фиброгенного действия, в концентрациях, превышавших предельно допустимые уровни. Обследованные лица выразили информированное согласие на участие в исследовании.

Анализировалась санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, стаж работы в контакте с пылью, семейный анамнез, вредные привычки. Оценивались клинические, спирометрические, гемодинамические и иммунологические показатели. Выраженность клинических симптомов оценивалась с использованием формализованных балльных шкал. Спирометрия проводилась на аппарате «Master Screen» (Эрик Йегер) с изучением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковой скорости выдоха (ПСВ), максимальной скорости выдоха (МОС_{50,75}). При бронходилатационной пробе использовали фенотерол в дозе 400 мкг. Проба считалась положительной при повышении ОФВ₁ более 12% от должного или более 200 мл [7]. Клеточный иммунитет оценивался по содержанию Т-лимфоцитов CD3, Т-супрессоров CD8, Т-хелперов CD4 (клеточных пулов Т-хелперов 1 типа Th1 и Т-хелперов 2 типа Th2). Определяли Т-лимфоциты и их субпопуляции, В-лимфоциты CD22, «0»- лимфоциты, естественные

киллеры (NK) реакцией непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) оценивалась реакцией бласттрансформации лейкоцитов. О состоянии гуморального иммунитета судили по содержанию иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови, с помощью иммуноферментного полианализатора. Интерферон- γ (ИНФ- γ) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли спектрофотометрически. Количественное определение цитокинов проводилось твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ProCon IL-1 β , TNF α , IL-4 (Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-01С. В комплекс обследования была включена рентгенография органов грудной клетки. Неинвазивную оценку гемодинамики легких проводили при помощи эхокардиографии и импульсной доплерэхокардиографии на аппарате «Logiq-500» (GE, США). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ «Statistica 7.0».

Результаты исследований и их обсуждение.

На основании проведенного исследования установлено, что развитие ХОБЛ у всех исследуемых больных было связано с длительным воздействием пылевого фактора, токсического, аллергического и фиброгенного действия. Возрастно-стажевые показатели в обеих группах существенных различий не имели. Длительность ХОБЛ составила $6,1 \pm 0,45$ в основной группе, в группе сравнения $-7,5 \pm 1,16$ лет. Длительность сахарного диабета у больных основной группы составила $5,7 \pm 1,15$ лет. При анализе факторов риска выявлено, что больные ХОБЛ с сахарным диабетом курили реже и менее интенсивно, чем пациенты ХОБЛ без сахарного диабета. Длительность курения в основной группе ($21,2 \pm 2,45$ лет) была меньше, чем в группе сравнения ($31,5 \pm 2,15$ лет), ($p < 0,05$). Интенсивность курения в основной группе ($15,5 \pm 3,35$ пачка/лет) была также меньше, чем в группе сравнения ($34,1 \pm 3,47$), ($p < 0,05$). У больных, имеющих сопутствующий СД 2 типа, отмечались более частые обострения заболевания, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена: обострения три и более раз в году в основной группе отмечены у 18 (72%), в группе сравнения – у 10 (43,5%) пациентов ($p < 0,05$). При этом частота обострений ХОБЛ находилась в прямой зависимости от уровня компенсации углеводного обмена ($p < 0,005$). Большею оказалась также продолжительность стационарного лечения у пациентов на фоне СД 2 типа и составило $20,8 \pm 2,5$ койко-дней, в сравнении со второй группой – $17,6 \pm 2,9$ койко-дней.

Основными жалобами у всех больных на протяжении дня были сухой или малопродуктивный кашель, экспираторная одышка. У большинства больных основной группы (85,5%) отмечался кашель с выделением мокроты, особенно в утренние часы. Согласно балльной оценке по шкале симптомов больных ХОБЛ у больных основной группы кашель был более выраженным – $2,4 \pm 0,15$ баллов, чем в группе сравнения – $1,9 \pm 0,15$ баллов ($p < 0,05$), чаще

отмечался гнойный характер мокроты. Кроме того, у больных ХОБЛ в сочетании с СД установлена выраженная склонность к бронхоспазму в сравнении с больными ХОБЛ без СД. Гиперреактивность бронхов (кашель при выходе на холодный воздух, при контакте с резкими запахами и др.) наблюдалась у 15 (65,2%) в первой группе больных и у 6 (28,5,0%) во второй группе больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

У больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом отмечалась более выраженная одышка по шкале Medical Research Council (MRC) Dyspnoe Scale, чем у больных группы сравнения: у пациентов основной группы она составила – $3,0 \pm 0,14$ баллов, у больных группы сравнения $2,2 \pm 0,16$ ($p < 0,05$). У больных первой группы, в сравнении с лицами второй группы, определялось более существенное снижение качества жизни по данным вопросника SGRQ ($p < 0,05$).

Степень тяжести ХОБЛ оценивали на основании результатов клинико-лабораторного и функционального методов исследований. Показатели функции внешнего дыхания у больных обеих групп характеризовались преимущественно обструктивными нарушениями со снижением скоростных показателей. бронхиальная проходимость была нарушена на уровне всех бронхов. У больных основной группы ФЖЕЛ, ОФВ, и МОС 25, 50, 75 были ниже, чем в группе сравнения. В основной группе ОФВ, составлял – $57,1\% \pm 9,2$, после теста с БД – $62,4\% \pm 7,5$, у лиц группы сравнения соответственно $60,1\% \pm 7,4$ и $66,9\% \pm 8,6$. У пациентов с сопутствующим СД крупные и мелкие бронхи поражались в значительно большей степени, чем в группе сравнения, что проявлялось снижением показателей МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅. Определялось снижение ЖЕЛ у 62,2% больных 1 группы, в сравнении с 77,1% больных 2 группы, что свидетельствовало о более частом развитии эмфиземы легких в основной группе. При этом была выявлена взаимосвязь между степенью легочной недостаточности и степенью компенсации СД.

У больных основной группы отмечалась более низкая толерантность к физическим нагрузкам, определяемая пробой с 6-минутной ходьбой. Эти больные проходили более короткий путь за отведенный отрезок времени ($p < 0,05$).

При изучении иммунного статуса среди обследованных больных установлены изменения, которые характеризовали общую иммунодепрессию. У всех обследуемых больных выявлены статистически достоверные однонаправленные изменения показателей иммунограммы. Клеточное звено иммунитета характеризовалось снижением общей популяции Т-лимфоцитов CD3, Т-хелперов CD4, индекса CD4/CD8 и относительным повышением Т-супрессоров CD8 ($p < 0,05$). Отмечено незначительное снижение показателей ФАН, концентрации NK, CD22 и титры иммуноглобулинов ($p < 0,1$). На фоне значительной активации ФНО α и ИЛ-1 β ($p < 0,05$) изменение концентрации ИЛ-4 было менее существенным ($p < 0,1$), о чем свидетельствовали более высокие значения отношений провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β к противовоспалительному ИЛ-4 ($p < 0,05$).

У больных основной группы отмечена более выраженная иммунодепрессия. Выявлено снижение содержания CD3, CD8 ($p < 0,05$), популяций CD4, CD22 и титра IgA ($p < 0,05$), при этом концентрация IgM и IgG имела четкую тенденцию к повышению ($p < 0,1$). У больных ХОБЛ на фоне СД были отмечены выраженные сдвиги показателей фагоцитарной активности лейкоцитов. Показатели ФАН характеризовались повышением процента незавершенного фагоцитоза и угнетением фагоцитарной функции нейтрофилов ($p < 0,05$). На фоне указанных сдвигов клеточного и гуморального иммунитета определено повышение концентрации как ФНО- α , ИЛ-1 β , так и ИЛ-4 ($p < 0,05$). Отношение провоспалительных цитокинов к противовоспалительному отражало существенное повышение провоспалительных именно у больных основной группы, особенно в случаях, когда СД предшествовал ХОБЛ.

Практически у всех больных основной группы, помимо нарушения вентиляционной функции легких, были выявлены более выраженные нарушения иммунного статуса по типу иммунодепрессии и сдвиги в цитокиновом профиле с преимущественной активацией провоспалительных цитокинов. Полученные результаты свидетельствовали о более частой персистенции воспалительного процесса при ХОБЛ в сочетании с СД, что клинически подтверждалось частыми обострениями заболевания.

Изменения легочной гемодинамики у больных ХОБЛ пылевой этиологии в сочетании с сахарным диабетом оказались более значительными, чем у пациентов ХОБЛ без сахарного диабета. Легочная гипертензия у больных первой группы протекала на фоне существенных структурно-функциональных изменений правого сердца более тяжело, определялись более высокие уровни среднего давления в

легочной артерии (СрДЛА): в основной группе оно составило $32,3 \pm 0,75$ мм рт. ст., а в группе сравнения – $23,7 \pm 0,86$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Выводы.

1. У больных ХОБЛ пылевой этиологии в сочетании с СД заболевание протекает более тяжело с частыми и выраженными обострениями и имеет прогрессирующее течение.

2. При оценке функции внешнего дыхания у больных основной группы было выявлено более выраженное нарушение бронхиальной проходимости с поражением крупных и мелких бронхов со значительным снижением обратимости бронхиальной обструкции под влиянием бронхолитика, нередко на фоне эмфиземы. Установлена зависимость между выраженностью вентиляционных нарушений и степенью компенсации СД.

3. Сдвиги в иммунном статусе у лиц с ХОБЛ на фоне СД характеризовались нарушением цитокинового профиля с преимущественной активацией провоспалительных цитокинов, что клинически проявлялось частыми обострениями и более прогрессирующим течением.

4. При сочетанной патологии определялась выраженная легочная гипертензия со структурно-функциональными изменениями не только правого, но и левого сердца.

5. Терапия больных ХОБЛ пылевой этиологии в сочетании с сахарным диабетом должна проводиться с учетом патогенетических особенностей заболевания, обусловленных вентиляционными, иммунными и гемодинамическими нарушениями.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется более углубленное изучение особенностей гемодинамики в случае сочетанной патологии ХОБЛ и сахарного диабета.

Литература

1. Кундієв Ю. І. Сучасні проблеми медицини праці в Україні: наука і практика (огляд літератури та власних досліджень) / Ю. І. Кундієв, В. І. Чернюк // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 117-127.
2. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Ч. I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы / А. Г. Чучалин // Русск. мед. журн. – 2008. – № 16 (2). – С. 58-65.
3. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 5-9.
4. Chatila W. M. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / W. M. Chatila, B. M. Thomashow, O. A. Minai // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5. – P. 549-555.
5. Течение хронической обструктивной болезни легких при сахарном диабете / Я. Н. Шойхет, Е. А. Титова, В. К. Коновалов [та ін.] // Казанск. мед. журн. – 2008. – № 5. – С. 651-656.
6. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / E. H. Baker, C. H. Janaway, B. J. Philips [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61 – P. 284-289.
7. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop. Updated 2012) [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.goldcopd.org>.

УДК 616. 24 – 007. 272 – 057:616. 379 – 008.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОЇ ОБСТРУКТИВНОЇ ХВОРОБИ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Костюк І. Ф., Поліщук В. Т., Бязрова В. В., Стеблина Н. П.

Резюме. У статті наведені результати вивчення клінічних, структурно-функціональних та імунних особливостей хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ) пилового генезу при цукровому діабеті (ЦД). Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ХОЗЛ пилової етіології в поєднанні з ЦД захворювання протікає більш важко з частими загостреннями і має прогресуючий перебіг на тлі більш виражених порушень бронхіальної прохідності зі значним зниженням оборотності бронхіальної обструкції, нерідко з емфіземою

легень. Встановлено залежність між виразністю вентиляційних порушень і ступенем компенсації СД. Імунний статус у осіб з ХОЗЛ на тлі ЦД характеризувався порушенням цитокинового профілю з переважною активацією прозапальних цитокинів. При поєднаній патології визначалася виражена легенева гіпертензія зі структурно – функціональними змінами не тільки правого, але і лівого серця.

Ключові слова: хронічна обструктивна хвороба легень, цукровий діабет, імунограма, гемодинаміка

УДК 616. 24 – 007. 272 – 057:616. 379 – 008.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Костюк И. Ф., Полищук В. Т., Бязрова В. В., Стеблина Н. П.

Резюме. В статье приведены результаты изучения клинических, структурно-функциональных и иммунных особенностей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) пылевого генеза при сахарном диабете (СД). Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ХОБЛ пылевой этиологии в сочетании с СД заболевание протекает более тяжело с частыми и выраженными обострениями и имеет прогрессирующее течение на фоне более выраженных нарушений бронхиальной проходимости со значительным снижением обратимости бронхиальной обструкции, нередко с эмфиземой легких. Установлена зависимость между выраженностью вентиляционных нарушений и степенью компенсации СД. Иммунный статус у лиц с ХОБЛ на фоне СД характеризовался нарушением цитокинового профиля с преимущественной активацией провоспалительных цитокинов. При сочетанной патологии определялась выраженная легочная гипертензия со структурно-функциональными изменениями не только правого, но и левого сердца.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, иммунограмма, гемодинамика.

UDC 616. 24 – 007. 272 – 057:616. 379 – 008.

Clinico-Immunological Features of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Occupational Etiology in Patients with Diabetes Mellitus Type II

Kostyuk I., Polishyuk V., Byazrova V., Steblina N.

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become a significant health problem of the modern world. The increased prevalence of patients with diabetes mellitus type II is also an important cause of general morbidity and mortality today. Combined course of these diseases requires a specialist care in order to correct treatment and to maintain high quality of life.

The aim of our investigation was to study clinical, morphophysiological and immune characteristics of COPD caused by dust with accompanied diabetes mellitus type II.

Materials and Methods. 48 male patients, who suffered from COPD II stage caused by dust, were examined. They were divided into two groups: the main group included 23 patients with chronic obstructive pulmonary disease with accompanied diabetes mellitus type II, the group of comparison consisted of 25 men with COPD. Patients of the main and comparison groups were comparable by sex, age, stage of disease and occupational characteristics. For correction of carbohydrate metabolism of diabetic patients were on diet and hypoglycemic therapy. The investigation included clinical examination, spirometric, hemodynamic and immunological testing.

Results. The clinical findings showed that patients of the main group had more severe course of chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations, more severe bronchial obstruction and significant decrease of the reversibility of bronchial obstruction than patients from group of comparison and also more often emphysema was found in cases of comorbidity. A relationship between the degree of ventilation changes and the degree of compensation of diabetes was established.

Investigation of immune system in patients with COPD showed immunodeficient state, more marked in case of comorbidity. The low level of CD3+, CD4+ cells with significant raise of CD8+ cells and decrease of CD8/CD4 ratio were found. Phagocytic activity of neutrophils was reduced. Cytokine profile is characterized by predominant activation of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β).

Pulmonary hypertension in patients of the main group was accompanied with a significant structural and functional changes of the right heart. Higher levels of pressure in the pulmonary artery were determined in all group, but more significant changes were found in patient with COPD and diabetes mellitus compared with the isolated course of chronic obstructive pulmonary disease.

Conclusion. Obtained data showed more severe course of chronic obstructive pulmonary disease in case of accompanying diabetes mellitus type II. Significant immunodeficient state with activation of proinflammatory cytokines/ Patients with combined severe pulmonary hypertension was determined by structural and functional changes not only the right but the left heart.

Therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology in combination with diabetes should take into account the pathogenic features of the disease caused by ventilation, hemodynamic and immune disorders.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, immunogram, hemodynamics.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 15. 11. 2013 р.