

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-33-42

# ЛИПИДСНИЖАЮЩИЕ И ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

СМАКОТИНА С.А.<sup>1</sup>, БЕРНС С.А.<sup>2</sup>, ГЕРАСИМОВА Е.Б.<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>ГАУЗ КОКБ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия

## ORIGINAL ARTICLE

### LIPID-LOWERING AND PLEIOTROPIC EFFECTS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SVETLANA A. SMAKOTINA<sup>1</sup>, SVETLANA A. BERNS<sup>2</sup>, EVGENIYA B. GERASIMOVA<sup>3</sup><sup>1</sup>Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry (20, Building 1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473), Russian Federation<sup>3</sup>Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066), Russian Federation

## Резюме

**Цель.** Изучить влияние 6-месячного лечения аторвастатином (Липримар, «Пфайзер») на показатели липидного спектра, респираторной функции лёгких, уровня субклинического воспаления и функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** Курящим мужчинам с ХОБЛ 2-й стадии на фоне стабильной базисной бронхолитической терапии и с отсутствием клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний исходно и через 6 месяцев лечения проводили спирометрию, пробу на реактивную гиперемии плечевой артерии, оценивали диффузионную способность лёгких, липидный профиль, концентрацию интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови, осуществлялся расчет сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

**Результаты.** Через 6 месяцев наблюдения у всех пациентов на фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг были достигнуты целевые уровни хо-

лестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), показатель сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE значительно снизился, отмечена достоверная положительная динамика объёмов, диффузионной способности лёгких по результатам бодиплетизмографии, величина объёма форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) достоверно повысилась, увеличилась эндотелийзависимая дилатация, концентрация ЭТ-1 и провоспалительных цитокинов в плазме достоверно снизились.

**Заключение.** 6-месячная терапия аторвастатином у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии, даже не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, не только способствует улучшению показателей липидограммы, но и уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов, улучшает показатели респираторной функции лёгких и параметры, отражающие эндотелиальную функцию.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких, плеiotропные эффекты статинов, эндотелиальная функция, липидограмма, интерлейкины, респираторная функция лёгких.

English ►

## Abstract

**Aim.** To investigate how 6-month atorvastatin treatment affects serum lipid profile, pulmonary function, cytokine profile, and endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but without cardiovascular disease (CVD).

**Materials and Methods.** We recruited 83 consecutive male smokers with COPD but without CVD who was prescribed with bronchodilator therapy. Patients were stratified into the two groups: with (n = 42) and without (n = 41) atorvastatin treatment. At the baseline and upon 6 months of atorvastatin (20 mg/day) treatment, we performed spirometry, body plethysmography, brachial artery reactive hyperemia test, lipid profiling, and measurements of serum interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and endothelin-1

(ET-1). Cardiovascular risk was evaluated in accordance with the SCORE scale.

**Results.** Upon 6-month treatment with atorvastatin, all patients achieved the target level of low-density lipoprotein cholesterol. Furthermore, treatment significantly decreased cardiovascular risk, improved lung diffusion capacity, increased forced expiration volume in 1 second, enhanced endothelium-dependent dilation, and reduced the level of ET-1 and pro-inflammatory cytokines.

**Conclusions.** 6-month administration of atorvastatin in patients with COPD but without CVD improves serum lipid profile, reduces concentration of pro-inflammatory cytokines, and enhances both pulmonary and endothelial function.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, atorvastatin, endothelial function, pulmonary function, serum lipid profile, interleukins.

## Введение

Проблемой терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на современном этапе является тот факт, что эффективность лечения не удовлетворяет ни врачей, ни пациентов. Анализ данных литературы свидетельствует, что лечение статинами пациентов с ХОБЛ может помочь в решении проблемы замедления прогрессирования, улучшении прогноза заболевания, качества и увеличения продолжительности жизни больных. И, наоборот, эффективная терапия ХОБЛ позволит снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), развивающихся при данной болезни [3]. В современной медицине проблема терапевтического подхода с учетом основных патогенетических механизмов у больных с коморбидными состояниями, в частности ХОБЛ и ишемической болезнью сердца (ИБС), остается актуальной [4]. Известно, что при ХОБЛ происходят многокомпонентные патофизиологические нарушения, ключевым из которых является системное воспаление [5,6]. Обнаружено снижение уровня госпитальной и 90-дневной смертности у пациентов, применявших статины длительное время и госпитализированных с обострением ХОБЛ [7].

В 2012 году, на основе Европейских рекомендаций, выпущены Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, в которых возможности шкалы SCORE (Systematic COronary Risk

Evaluation) в оценке риска существенно расширились [1,2]. Терапия статинами остается основным подходом для нормализации липидного обмена и достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП).

В последние годы у статинов обнаружено множество новых терапевтических свойств, которые не связаны с их гиполипидемическим действием. Речь идет о так называемых плейотропных, т.е. дополнительных эффектах препаратов, не зависящих от их основного механизма действия. Благодаря этим эффектам спектр терапевтических возможностей статинов увеличивается многократно [8]. Bonetti P.O. с соавт. (2003), обобщившие липиднезависимые эффекты статинов [9], выделили главные из них: влияние на функциональное состояние эндотелия и факторы воспаления; антиишемическое и антиоксидантное действие [10]; воздействие на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию и апоптоз; влияние статинов на гемостаз, ангиогенез, гипертрофию миокарда. К эффектам, не доказанным в крупных исследованиях, относятся: антиаритмическое действие, замедление прогрессирования болезни Альцгеймера и деменции, иммуносупрессивное действие, профилактика травматизма.

В целом основными плейотропными эффектами статинов считаются: противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный [11, 12, 13]. Статины не только ока-

зывают воздействие на состояние сосудистой стенки, но и положительно влияют на легочную функцию [6].

## Цель исследования

Изучение влияния 6-месячного лечения аторвастатином (Липримар, «Пфайзер») на показатели липидного спектра, респираторной функции лёгких, уровня субклинического воспаления и функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний.

## Материалы и методы

Объектом исследования послужила группа курящих мужчин ( $n=83$ ) в возрасте от 43 до 65 лет (средний возраст –  $59,2 \pm 2,3$  лет), с наличием ХОБЛ 2-й стадии по GOLD (Global initiative for Obstructive Lung Disease) [14]. Диагностика 2-й стадии ХОБЛ основывалась на пост-бронходилатационном значении  $50\% \leq$  объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ )  $< 80\%$  от должного / жизненной емкости легких (ЖЕЛ)  $\leq 70\%$ .

Эффективность аторвастатина изучалась у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии на фоне стабильной базисной бронхолитической терапии (тиотропиум бромид) и с отсутствием клинических проявлений ССЗ, в том числе – отсутствием диагностированной ранее и на момент включения артериальной гипертонии. Всем больным осуществлялся расчет сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, среднее значение которого составило  $8,31 \pm 4,0$ . Таким образом, больные ХОБЛ, включенные в исследование, имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет. Критерием включения являлось наличие дислипидемии соответственно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по лечению дислипидемии (2012). С учетом категории риска уровень общего холестерина (ХС) составил  $\geq 4-4,5$  ммоль/л; ХС-ЛНП –  $\geq 1,8-2,5$  ммоль/л; холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) –  $\leq 1,0$  ммоль/л; триглицеридов (ТГ) –  $\geq 1,7$  ммоль/л. Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, таких как ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда и т.д. в анамнезе), гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет.

Исследование респираторной системы включало проведение спирометрии с регистрацией и анализом петли потока-объема. В ходе проведения теста определялись и оценивались: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ), индекс Тиффно. Оценивали результаты бодиплетизмографии с последующим определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), внутригрудного объема (ВГО), резервного объема выдоха (Ровыд) и остаточного объема легких (ООЛ). Кроме того, определяли диффузионную способность легких (DLCO) методом однократной задержки дыхания. Все исследование респираторной функции легких – спирометрию, бодиплетизмографию, определение диффузионной способности лёгких проводили на компьютеризированном диагностическом комплексе Elite DI (Medical Graphics Corporation, США). Расчет показателей осуществлялся автоматически с помощью прилагаемой к оборудованию компьютерной программы «Breeze Suite 6.2» по стандартному протоколу.

Оценку липидного профиля проводили на биохимическом анализаторе Architect – 8000 (Abbott, США). Реагенты, для определения показателей липидного профиля, использовались также фирмы Abbott.

Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266. Включение в исследование проводилось после подписания пациентами информированного согласия.

Клиническая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Все пациенты были рандомизированы в две группы с применением открытой таблицы случайных чисел. Первой (1) группе (42 человека) был назначен аторвастатин в дозе 20 мг/сут в течение 6 месяцев, пациенты второй (2) группы (41 человек) относились к группе сравнения.

**Таблица 1.** Исходная клиничко-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ (M±s)

**Table 1.** Baseline clinicopathological features of the patients with COPD but without CVD, mean ± standard deviation

Клиничко-анамнестические факторы Clinicopathological features	n = 83
Средний возраст, лет Mean age, years	59,2±2,3
Мужчины, n (%) Males, n (%)	83 (100)
Длительность ХОБЛ, лет Duration of COPD, years	10,4±9,8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25,6±2,5
Уровень офисного систолического артериального давления, мм ртутного столба Office systolic blood pressure, mmHg	126,4±12,3
Уровень офисного диастолического артериального давления, мм ртутного столба Office diastolic blood pressure, mmHg	78,2±2,1
Активные курильщики, n (%) Active smokers, n (%)	83 (100)
Индекс курения, пачка/лет Smoking index, pack-years	42±5,2
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, μmol/L	5,9±0,9
ХС-ЛНП, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, μmol/L	3,8±0,5
ХС-ЛВП, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, μmol/L	1,5±0,5
ТГ, ммоль/л Triglycerides, μmol/L	1,8±0,2
Коэффициент атерогенности, относительные единицы Atherogenic index, relative values	3,6±0,3

Проводилась оценка липидного профиля: концентрация общего ХС, ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП, величина коэффициента атерогенности (КА).

Исследование вазорегулирующей функции эндотелия осуществлялось посредством пробы на реактивную гиперемии плечевой артерии, т.к. одним из патогенетических механизмов развития ХОБЛ является дисфункция эндотелия. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате ALOCA 5500 линейным датчиком 7,5-10 МГц в режиме двухмерного ультразвукового сканирования. Плечевую артерию лоцировали в продольном и поперечном сечении на 2-5 см проксимальнее локтевого сгиба. Измеряли диаметр плечевой артерии (D) после 10 - 15-минутного отдыха, в фазу диастолы, автоматически синхронизируя изображение сосуда с зубцом R на электрокардиограмме. Отмечали изменения диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока (VI) в ответ на прирост потока крови при проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая реакция), и изменения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина (эндотелийнезависимая реакция). Адекватной реакцией плечевой артерии на реактивную гиперемию считалось ее расширение более 10% и на 15-20% на фоне воздействия нитроглицерина. Меньшая вазодилатация или па-

радоксальная вазоконстрикция считались патологической реакцией, что указывало на наличие дисфункции эндотелия.

С помощью количественного метода твёрдофазного иммуноферментного анализа проводили исследование концентрации цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови с использованием наборов реактивов фирмы BIOSOURCE, Бельгия. Измерение осуществлялось на иммуноферментном планшетном ридере «Униплан» (фирма «ПИКОН», Москва). Для определения референсных значений биомаркёров воспаления и ЭТ-1 исследована кровь 20 здоровых добровольцев: ИЛ-6 - 3,31 (1,7-4,28) пг/мл, ИЛ-8 - 3,41 (2,94-4,3) пг/мл, ФНО-α - 2,31 (1,42-3,70) пг/мл, ЭТ-1 - 0,15 (0,10-0,24) фмоль/мл. Через 6 месяцев всем пациентам проводили повторное обследование в том же объёме.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0.360.0 компании StatSoft, Inc (США), SPSS Statistic версии 19 компании IBM (США) и JMP версии 8 компании SAS Institute Inc. (США). Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее (M) с указанием стандартного отклонения (s). Для признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану (Med) и квартильное от-

Показатели липидного спектра Serum lipid profile	1 группа (принимающая аторвастатин) With atorvastatin (n = 42)			2 группа (не принимающая аторвастатин) Without atorvastatin (n=41)		
	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	Р р	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	Р р
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, $\mu\text{mol/L}$	6,0 $\pm$ 0,7	4,3 $\pm$ 0,1	0,04	5,8 $\pm$ 0,9	5,9 $\pm$ 0,9	0,5
ХС-ЛНП, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, $\mu\text{mol/L}$	3,8 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1	0,01	3,6 $\pm$ 0,5	3,8 $\pm$ 0,4	0,04
ХС-ЛВП, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, $\mu\text{mol/L}$	0,9 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2	0,01	1,1 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,5	0,06
ТГ, ммоль/л Triglycerides, $\mu\text{mol/L}$	1,9 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1	0,04	1,8 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	0,06
КА, относительные единицы Atherogenic index, relative values	3,6 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,1	0,02	3,75 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,3	0,01

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей липидного спектра в динамике через 6 месяцев (M $\pm$ s)

Table 2. Serum lipid profile at the baseline and after 6 months in the patients with and without atorvastatin treatment (mean  $\pm$  standard deviation)

клонение (M $\pm$ Q). Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Сравнение количественных признаков для двух независимых групп проводили по критерию Манна-Уитни. Для анализа связи между двумя признаками, анализа различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков применялся непараметрический метод Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходно у большинства исследуемых пациентов были выявлены отклонения в показателях липидограммы (таблица 2). Через 6 месяцев наблюдения у всех пациентов 1 группы (на

фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг) были достигнуты целевые уровни ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л). Отмечалось достоверное снижение уровня общего ХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛПВ, ТГ. Напротив, во 2 группе пациентов показатели липидограммы, либо не изменились, либо ухудшились за период наблюдения: достоверные ( $p = 0,04$ ) различия получены в отношении уровня ХС-ЛНП. Примечательно, что показатель сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE также значительно снизился на фоне приема аторвастатина и составил 4,9 $\pm$ 2,1 через 6 месяцев терапии.

При оценке показателей респираторной функции следует отметить, что в 1 группе пациентов (таблица 3) на фоне терапии аторвастатином отмечена достоверная положитель-

Показатели респираторной функции Pulmonary function	1 группа (принимающая аторвастатин) With atorvastatin (n=42)			
	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	$\Delta$ %	Р р
ЖЕЛ, % Vital capacity, %	81,6 $\pm$ 16,2	88,6 $\pm$ 19,3	8,58	0,01
Форсированная ЖЕЛ, % Forced vital capacity, %	68,2 $\pm$ 14,8	72,0 $\pm$ 11,4	5,57	0,02
ОФВ <sub>1</sub> , % Forced expiratory volume in 1 second, %	62,3 $\pm$ 12,1	65,55 $\pm$ 10,3	5,2	0,005
Индекс Тиффно Tiffeneau-Pinelli index	57,6 $\pm$ 9,9	61,2 $\pm$ 10,7	6,25	0,01
Резервный объем выдоха, % Expiratory reserve volume, %	91,8 $\pm$ 24,8	86,4 $\pm$ 10,7	- 5,88	0,03
Внутригрудной объем, % Chest volume, %	163,6 $\pm$ 53,3	154,6 $\pm$ 41,3	- 5,9	0,02
Остаточный объем легких, % Residual volume, %	162,9 $\pm$ 42,1	158,0 $\pm$ 34,8	- 3,1	0,05
Общая емкость легких, % Total lung capacity, %	137,3 $\pm$ 23,3	127 $\pm$ 23,3	- 7,5	0,04
Diffusing capacity for carbon monoxide, %	61,7 $\pm$ 14,8	64,8 $\pm$ 15,3	- 4,9	0,001

Таблица 3. Сравнительная оценка показателей респираторной функции в динамике через 6 месяцев на фоне терапии аторвастатином (M $\pm$ s)

Table 3. Pulmonary function at the baseline and after 6 months of atorvastatin treatment (mean  $\pm$  standard deviation)

ная динамика объёмов, диффузионной способности по результатам контрольной бодиплетизмографии.

Основным показателем спирометрии является ЖЕЛ. На фоне терапии аторвастатином отмечено статистически значимое увеличение этого показателя на 8,58% (p=0,01). Из спирограммы экспираторного маневра основным из ключевых величин является ОФВ<sub>1</sub>, который увеличился на 5,2% (p=0,005), диффузионной способности лёгких – DLCO, уве-

личившийся на 4,9% (p=0,001). Кроме того, в данной группе пациентов, отмечается достоверное увеличение индекса Тиффно (p=0,01). При этом во 2 группе (таблица 4) показатели респираторной функции на фоне стабильно сохраняющейся базисной медикаментозной терапии достоверно ухудшились: отмечено уменьшение ЖЕЛ на 2,91% (p=0,01), ОФВ<sub>1</sub> – на 4,8%, (p=0,005), DLCO – на 8,07% (p=0,001), индекса Тиффно на 3,46% (p=0,014).

Таблица 4. Сравнительная оценка показателей респираторной функции в динамике через 6 месяцев (M±s)

Table 4. Pulmonary function at the baseline and after 6 months in the patients without atorvastatin treatment (mean ± standard deviation)

Показатели респираторной функции Pulmonary function	2 группа (не принимающая аторвастатин) Without atorvastatin (n=41)			
	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	Δ %	P p value
ЖЕЛ, % Vital capacity, %	79,1±18,2	76,8±17,8	-2,91	0,01
Форсированная ЖЕЛ, % Forced vital capacity, %	66,0±14,8	62,0±12,8	-6,07	0,01
ОФВ <sub>1</sub> , % Forced expiratory volume in 1 second, %	63,1±12,1	60,1±12,1	-4,76	0,005
Индекс Тиффно Tiffeneau-Pinelli index	57,9±11,3	55,9±10,9	-3,46	0,014
Резервный объем выдоха, % Expiratory reserve volume, %	92,6±21,3	96,4±12,7	4,10	0,04
Внутригрудной объем, % Chest volume, %	166,4±57,3	172,6±42,3	3,73	0,012
Остаточный объем легких, % Residual volume, %	160,8±42,1	166±41,8	3,23	0,01
Общая емкость легких, % Total lung capacity, %	137,3±13,3	131±11,5	-4,38	0,038
Диффузионная способность для оксида углерода, % Diffusing capacity for carbon monoxide, %	63,2±16,1	58,1±14,7	-8,07	0,001

При исследовании функции эндотелия у 62 (74,7%) пациентов из 83 было выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. В 1 группе терапия аторвастатином сопровождалась улучшением функционального состояния эндотелия сосу-

дов, как у пациентов с исходно сниженной, так и у больных с исходно сохранённой функцией эндотелия. Причем ЭЗВД в значительно большей степени возросла в группе больных, принимающих аторвастатин, у которых до начала терапии в пробе с реактивной гиперемии-

Таблица 5. ЭЗВД плечевой артерии исходно и в динамике через 6 месяцев (M±Q)

Table 5. Endothelium-dependent relaxation of the brachial artery (median ± interquartile range)

Эндотелийзависимая вазодилатация Endothelium-dependent relaxation	1 группа With atorvastatin (n=42)			2 группа Without atorvastatin (n=41)		
	Исходно At the baseline (n=42)	P p value	Через 6 месяцев Upon 6 months (n=42)	Исходно At the baseline (n=41)	P p value	Через 6 месяцев Upon 6 months (n=41)
ЭЗВД ≥ 10% ≥ 10% (32,2%)	15,8±2,4	p<0,05	17,2±1,8	15,3±2,4	p>0,05	13,8±3,1
ЭЗВД ≤ 10% ≤ 10% (68,7%)	2,3±1,0	p<0,001	10,3±1,5	2,5±1,0	p>0,05	2,3±1,3

ей она была менее 10%, то есть имела место дисфункция эндотелия по сравнению с пациентами с сохраненной эндотелиальной функцией (таблица 5).

Наряду с улучшением ЭЗВД, на фоне 6-месячной терапии аторвастатином, концентрация ЭТ-1 в плазме достоверно снизилась. Так, в 1 группе до проведения терапии аторвастатином был выявлен исходно повышенный уровень ЭТ-1 ( $1,87 \pm 0,4$  фмоль/мл), на фоне 6-месячного приема аторвастатина его уровень снизился до  $0,841$  фмоль/мл ( $p=0,00001$ ). При корреляционном анализе была выявлена отрицательная корреляция между ОФВ<sub>1</sub> и уровнем ЭТ-1 ( $r = -0,69$ ;

$p=0,01$ ), между ЖЕЛ и сывороточным уровнем ЭТ-1 ( $r = -0,53$ ;  $p=0,02$ ).

При оценке особенностей процессов субклинического воспаления в ходе нашей работы было выявлено, что в 1 группе на фоне терапии аторвастатином концентрация провоспалительных цитокинов значительно снизилась (таблица 6): ИЛ-6 - в 3,7 раза ( $p=0,01$ ), ИЛ-8 - на 49,4% ( $p=0,01$ ), ФНО- $\alpha$  - на 35,7% ( $p=0,03$ ). При этом обращает на себя внимание, что в группе пациентов, не принимающих аторвастатин, отмечалась тенденция к нарастанию показателей, отражающих процессы неспецифического воспаления.

Группы Group	1 группа (с аторвастатином) With atorvastatin (n=42)			2 группа (без аторвастатина) Without atorvastatin (n=41)		
	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	p	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	p
Показатели Feature						
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	$5,90 \pm 1,8$	$1,60 \pm 0,6$	0,01	$5,87 \pm 1,8$	$6,08 \pm 1,2$	$p > 0,05$
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/mL	$13,30 \pm 4,1$	$7,53 \pm 1,6$	0,01	$13,76 \pm 3,8$	$14,20 \pm 2,8$	$p > 0,05$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл TNF- $\alpha$ , pg/mL	$8,70 \pm 3,1$	$5,60 \pm 1,3$	0,03	$8,59 \pm 2,2$	$8,92 \pm 2,1$	$p > 0,05$

Таблица 6. Динамика уровня цитокинов через 6 месяцев (M $\pm$ Q)

Table 6. Serum cytokine levels in the patients at the baseline and after 6 months in the patients with and without atorvastatin treatment (median  $\pm$  interquartile range)

При проведении корреляционного анализа показателей реактивной вазодилатации с уровнем сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов была выявлена достоверная корреляционная связь ЭЗВД с ФНО- $\alpha$  ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,01$ ) и ИЛ-6 ( $r = -0,77$ ;  $p < 0,01$ ).

## Обсуждение

Известно, что ХС-ЛНП является основной транспортной формой ХС, а его уровень в большей степени коррелирует с риском развития атеросклероза, чем уровень общего ХС и остальных параметров липидограммы [1]. У большинства исследуемых пациентов были выявлены отклонения в показателях липидограммы, при этом на фоне лечения аторвастатином в течение 6 месяцев были достигнуты целевые уровни ХС-ЛНП в отличие от пациентов группы сравнения. Примечательно, что даже невысокая доза аторвастатина (20 мг/сутки) оказала положительный эффект, способствуя не только нормализации липидного обмена, но и снижению сердечно-сосудистого риска.

Неуклонно прогрессирующее снижение показателей вентиляционной способности легких, характерное для ХОБЛ, является независимым прогностическим неблагоприятным фактором общей и сердечной смертности [15]. Прием статинов ингибирует процессы фиброобразования в легких, ведущих к фиброзу мелких дыхательных путей и необратимому ограничению воздушного потока [16]. На фоне терапии аторвастатином выявлена значимая положительная динамика ЖЕЛ и диффузионной способности по результатам контрольной бодиплетизмографии. Наряду с этим пациенты группы сравнения демонстрировали ухудшение показателей респираторной функции. Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений демонстрируют снижение прогрессирования ХОБЛ и смертности от сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения статинов. Так, Keddissi J.I. с соавт. (2007) показали положительное влияние статинов на ОФВ<sub>1</sub> и форсированную ЖЕЛ [17]. В работе Самуровой Е.И. с соавт. (2013) была отмечена спо-

способность розувастатина оказывать модулирующие эффекты на течение ХОБЛ – уменьшение количества обострений, улучшение легочной функции и оксигенации [18]. Следует признать, что работ, посвященных тщательному изучению плейотропных эффектов статинов у пациентов с ХОБЛ, по-прежнему крайне недостаточно.

В работе Кузубовой Н.А. с соавт. (2010) в группе пациентов с аналогичной патологией было выявлено уменьшение ЭЗВД у 60% [19]. В нашей работе эти данные подтвердились, так у 74,7% пациентов было выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. Терапия аторвастатином сопровождалась улучшением функционального состояния эндотелия сосудов, независимо от исходного состояния функции эндотелия.

Одним из главных вазоконстрикторов, синтезируемых непосредственно в эндотелии, является пептид ЭТ-1, содержание которого повышено не только при выраженном атеросклерозе, но и на ранних его стадиях [5]. Нами продемонстрировано значимое снижение концентрации ЭТ-1 в плазме на фоне 6-месячной терапии аторвастатином, что свидетельствует о непосредственном влиянии аторвастатина на эндотелий сосудистой стенки. Кузубовой Н.А. с соавт. (2010) в своей работе также было установлено повышение концентрации ЭТ-1 в плазме больных ХОБЛ при стабильном течении уже при 2-й стадии патологического процесса. Авторы полагают, что повышение концентрации ЭТ-1 в плазме на 2-й стадии ХОБЛ может рассматриваться как признак возникновения дисфункции эндотелия, который опосредует один из механизмов раннего включения сосудистого фактора в патогенез этого заболевания и способствует развитию микроциркуляторных расстройств у пациентов уже со среднетяжелым течением болезни [19].

Интересные данные были представлены в ходе анализа Copenhagen General Population Study (2003-2008), в который были включены более 5 тысяч пациентов с ХОБЛ. На протяжении 3 лет наблюдения у больных регистрировали обострения ХОБЛ, требующие госпитализации или назначения системных кортикостероидов. Анализировали взаимосвязь между терапией статинами и высоким уров-

нем С-реактивного белка (СРБ), а также влияние высокого уровня СРБ на риск обострений в течение наблюдения. Применение статинов ассоциировалось со снижением риска обострений ХОБЛ ( $p=0,01$ ). В то же время в подгруппе пациентов с наиболее тяжелой ХОБЛ, не имеющих сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний, связь между приемом статинов и риском обострений отсутствовала ( $p=0,83$ ). Был сделан вывод, что благодаря снижению уровня СРБ статины способствуют уменьшению риска обострений ХОБЛ на 14% [20].

В ходе нашей работы было показано, что на фоне терапии аторвастатином концентрация провоспалительных цитокинов значительно снизилась в отличие от аналогичных показателей в группе сравнения. В работе Young R.P. с соавт. (2009) также продемонстрировано, что под действием статинов происходит торможение образования цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, снижается степень инфильтрации нейтрофилов в легких и воспалительный ответ на легочную инфекцию [16, 21].

Интересной представляется выявленная корреляционная зависимость между величиной ЭЗВД и уровнем ФНО- $\alpha$ , которая подтверждает, что нарастание содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови оказывает влияние на формирование эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ.

## Заключение

Обобщая результаты работы, следует заметить, что системное воспаление и его внелегочные проявления могут определять тяжесть пациентов с ХОБЛ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что 6-месячная терапия аторвастатином у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии, даже не имеющих ССЗ, не только способствует значимому снижению уровней ОХ, ХС-ЛНП, ТГ, но и уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов, улучшает показатели респираторной функции легких и параметры, отражающие эндотелиальную функцию, что может лежать в основе профилактики дальнейшего патологического течения ХОБЛ и развития ССЗ.



## Литература / References:

1. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V review. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2012; (4): 5-52. Russian. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. №4. С.5-52).
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J*. 2011; 32 (14): 1769-1818.
3. Antoniu SA. New therapeutic options in the management of COPD – focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2011; (6): 147-155.
4. Arutyunov GP. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: view of cardiologist. *Pulmonology and Allergology*. 2012; 4: 15-18. Russian. (Арутюнов Г.П. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких: Взгляд кардиолога // Пульмонология и аллергология. 2012. №4. С. 15-18.)
5. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483.
6. Avdeev SN, Baymakanova GE. The strategy of treating cardiac patients suffering from COPD: cardio-pulmonary interactions. *Russian Heart Journal*. 2007; 6 (6): 305-309. Russian. (Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007. Т.6, №6. С. 305-309).
7. Avdeev SN, Baymakanov TE. COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association. *Pulmonology*. 2008; (1): 5-13. Russian. (Авдеев С.Н., Баймаканов Т.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. 2008. №1. С. 5-13.)
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366 (9493): 1267-1278.
9. Bonetti PO, Lerman VO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering-are they clinically relevant? *Eur. Heart J*. 2003; 24(3): 225-248.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (6): 549-559.
11. Daniels KR, Mansi IA, Magulick JP, Oramasionwu CU, Mortensen EM, Pugh MV et al. The impact of statins on the incidence of bacteremia and pneumonia in military personnel. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Presentation L1-297. San Francisco September 9-12, 2012.
12. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, Almog Y, Glynn RJ, Ridker PM. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ*. 2012; 184 (7): E367-372.
13. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Risk of pneumonia in patients taking statins: population-based nested case-control study. *Br. J. Gen. Pract*. 2011; 61 (592): e742-748.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011. Available at: <http://www.goldcopd.org/>. (accessed 08.12.2016).
15. Casanova C, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, Pinto-Plata V, Baz R, Marin JM et al. Longitudinal assessment in COPD patients: multidimensional variability and outcomes. *Eur. Respir. J*. 2014; 43 (3): 745-753.
16. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur. Respir. Rev*. 2009; 18 (114): 222-232.
17. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasevitz GT. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest*. 2007; 132 (6): 1764-1771.
18. Samorukova EI, Li VV, Zadiionchenko VS, Adasheva TV, Malinicheva UV, Sinkin MV. Pleiotropic effects of rozuvasstatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinician*. 2013; 7: 103-107. Russian. (Саморукова Е.И., Ли В.В., Задиянченко В.С., Адашева Т.В., Малиничева Ю.В., Синкин М.В. Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких // Лечащий врач. 2013. №7. С. 103-107).
19. Kouzoubova NA, Gichkin AY, Perley VE. Vasoactive function of endothelium in patients with copd and opportunities of its medicamentous correction. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2010; 3(3): 21-26. Russian. (Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Перлей В.Е. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т.3, №3. С. 21-26).
20. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2015; 70 (1): 33-40.
20. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2015; 66 (1): 111-128.

### Сведения об авторах

**Смакотина Светлана Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и клинической эндокринологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** обработка материала, поиск литературы, написание статьи.

**Бернс Светлана Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

**Вклад в статью:** научное руководство, обработка материала, поиск литературы.

**Герасимова Евгения Борисовна**, кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, ГАУЗ КОКБ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия

**Вклад в статью:** набор материала, статистическая обработка данных.

**Корреспонденцию адресовать:**

Смакотина Светлана Анатольевна  
650056, Кемерово, ул. Ворошилова 22а,  
E-mail: smak67@mail.ru

### Authors

**Prof. Svetlana A. Smakotina**, MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Clinical Endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the article.

**Prof. Svetlana A. Burns**, MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation.

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the article.

**Dr. Evgenia B. Gerasimova**, MD, PhD, Clinical Pharmacologist, Kemerovo, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.

**Acknowledgements:** There was no funding for this article.

**Corresponding author:**

Prof. Svetlana A. Smakotina,  
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,  
Russian Federation  
E-mail: smak67@mail.ru

Статья поступила: 01.03.17 г.

Принята в печать: 03.05.17 г.