

УДК 616.24 – 008.811.1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

¹⁾Приступа Л. Н.*, ¹⁾Муренец Н. А., ²⁾Доминас В. М., ¹⁾Кириченко Н. Н., ¹⁾Шкандала А. Ю.
¹⁾Сумский государственный университет,
ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, Украина, 40007;
²⁾ КУ «Сумская государственная клиническая больница № 1»,
ул. 20 лет Победы, 13, Сумы, Украина, 40022
(получено 21.11.2013, опубликовано 15.12.2013)

Установлено повышение С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНП-α) в сыворотке крови у больных хроническим обструктивным заболеванием легких II и III стадий. Назначение аторвастатина в дополнение к базисному лечению больных хроническим обструктивным заболеванием легких способствовало усилению противовоспалительной эффективности лечения путем более выраженного снижения уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов. Это позволяет рекомендовать статины для более полной ликвидации воспаления и замедления прогрессирования хронического обструктивного заболевания легких.

Ключевые слова: системное воспаление, С-реактивный белок, цитокины, хроническое обструктивное заболевание легких, аторвастатин.

* therapiasumdu@mail.ru

Введение

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является воспалительным, многофакторным и гетерогенным по своим клиническим проявлениям заболеванием. Воспалительный процесс играет ведущую роль в патогенезе ХОЗЛ, причем воспаление охватывает все легочные структуры, неуклонно прогрессирует и становится причиной всех функциональных и морфологических проявлений заболевания [1; 2; 3]. Перспективы успешного контроля течения ХОЗЛ непосредственно связаны с решением проблемы ликвидации хронического воспаления. До настоящего времени основными лекарственными препаратами в лечении больных ХОЗЛ, которые обладают выраженным противовоспалительным эффектом и на местном, и на системном уровнях, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Однако они не обеспечивают полной ликвидации воспалительного процесса [3; 4]. Поиски препаратов с другими механизмами противовоспалительного действия позволили ряду авторов предположить положительное влияние статинов, учитывая то, что данная группа препаратов обладает не только липидоснижающим действием, а также

противовоспалительным, иммуномодулирующим, антипролиферативным, антитромбогенным и антипротеолитическим действием на заболевания, которые сопровождаются неконтролируемым иммунным ответом, в том числе на ХОЗЛ [5; 6]. В ряду крупных исследований, проведенных согласно принципам доказательной медицины, противо-воспалительная активность статинов продемонстрирована у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [6; 7]. Согласно данным крупномасштабных исследований назначение статинов в средних дозах способствовало статистически значимому уменьшению летальности при ХОЗЛ [8; 9; 10], замедлению прогрессирования дыхательной недостаточности [11], уменьшению частоты обострений [12], торможению развития эмфиземы, индуцированной сигаретным дымом [13]. Наиболее логичным объяснением эффектов статинов у больных ХОЗЛ является их влияние на системное воспаление, поскольку они снижают уровень С-реактивного белка (СРБ) – маркера летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и ХОЗЛ [14; 15], что предполагает их уникальный механизм действия по отношению к воспалительным процессам в

органах дыхания, который отличается от действия ИГКС.

Таким образом, изучение противовоспалительной эффективности аторвастатина у больных ХОЗЛ на фоне базисного лечения является актуальным.

Цель работы – научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической и противовоспалительной эффективности применения аторвастатина в комплексном лечении больных ХОЗЛ.

Материалы и методы

Пациенты были разделены на 2 группы. I группу составили 43 пациента с ХОЗЛ II–III стадий, которые получали базисное лечение (ИГКС, ингаляционные антихолинэргические препараты и β_2 -агонисты, мукорегуляторы, при наличии показаний – антибиотики). Во II группу вошли 46 пациентов с ХОЗЛ, которые дополнительно к базисному лечению получали аторвастатин по 20 мг в сутки. Контрольную группу составил 21 практически здоровый человек.

Основными критериями включения пациентов в исследование были: установленный диагноз ХОЗЛ II–III стадий, возраст от 40 до 70 лет, анамнез курения ≥ 10 пачко-лет, уровень ОФВ1 ≤ 70 % от должного значения, соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ $\leq 0,7$. Критерии исключения – наличие в анамнезе бронхиальной астмы, аллергического ринита, ХОЗЛ IV стадии, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, перенесенный в течение последнего года, сердечная недостаточность выше III функционального класса, наличие другой тяжелой сопутствующей патологии, злокачественные заболевания, злоупотребление алкоголем.

Для характеристики динамики клинических проявлений использовали бальную оценку кашля, одышки, количества мокроты и хрипов [16]. Определение содержания цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) в сыворотке крови проводили с использованием коммерческих тест-систем ТЗОВ «Укрмедсервис» (Украина), СРБ определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с использованием наборов “Beckman Coulter” (США) согласно методик производителей (чувствительность 0,15 мг/л). Исследование уровней маркеров системного воспаления при ХОЗЛ проводилось через 14 дней после поступления пациента и через 3 месяца от

начала лечения. Функцию внешнего дыхания изучали с помощью диагностического комплекса “Кардиоплюс” (Украина).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента и коэффициента корреляции с помощью сертифицированной программы Microsoft EXCEL (договор № 8318137 от 28.05.2008 г.).

Результаты и их обсуждение

Известно, что торможение прогрессирования ХОЗЛ в полной мере зависит от возможностей лечения хронического воспаления как основного звена в патогенезе заболевания [3; 11; 12].

Анализ клинических показателей в баллах показал, что выраженность кашля, количество выделенной мокроты, одышка и количество хрипов до начала лечения были идентичными у пациентов I и II групп. Через 2 недели от начала лечения клинические симптомы достоверно уменьшились и были идентичными у пациентов обеих групп. Анализ данных клинических показателей через 3 месяца показал достоверно более выраженное уменьшение симптомов у пациентов II группы, причем наиболее выраженным было уменьшение количество выделенной мокроты ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблица 1
Клинические показатели в баллах у больных ХОЗЛ II–III стадий на фоне лечения

Клинические проявления	До лечения	Через 2 недели, n = 43/46	Через 3 месяца, n = 38/41
Выраженность кашля	$2,3 \pm 0,07$ $2,2 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,07^*$ $1,5 \pm 0,07^*$	$1,2 \pm 0,01^*$ $1,01 \pm 0,04^*$
Выделение мокроты	$2,7 \pm 0,13$ $2,6 \pm 0,13$	$1,9 \pm 0,07^*$ $1,8 \pm 0,03^*$	$0,9 \pm 0,01^*$ $0,61 \pm 0,02^{**}$
Цвет мокроты	$2,2 \pm 0,1$ $2,2 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,03^*$ $1,4 \pm 0,02^*$	$1,1 \pm 0,04^*$ $0,9 \pm 0,03^*$
Выраженность одышки	$2,5 \pm 0,13$ $2,4 \pm 0,13$	$1,9 \pm 0,06^*$ $1,8 \pm 0,04^*$	$0,8 \pm 0,02^*$ $0,62 \pm 0,01^*$
Количество хрипов	$2,7 \pm 0,06$ $2,7 \pm 0,06$	$1,9 \pm 0,03^*$ $1,8 \pm 0,04^*$	$1,04 \pm 0,02^*$ $0,63 \pm 0,03^{**}$

* Достоверность показателей ($p < 0,05$) в сравнении с показателями до лечения.
** Достоверность показателей ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичными у больных I группы

Примечания. В числителе – показатели I группы, в знаменателе – показатели II группы

Нами проведено изучение влияния аторвастатина на уровень маркеров системного воспаления у больных ХОЗЛ II–III стадий, результаты которого представлены в табл. 2.

Таблиця 2

Содержание маркеров воспаления в крови больных ХОЗЛ II–III стадий на фоне лечения

Показатель	Контроль, n = 21	До лечения, n = 43/46	Через 14 дней, n = 43/46	Через 3 месяца, n = 43/46
СРБ, мг/л	4,8 ± 0,38	$\frac{7,8 \pm 0,12^*}{7,9 \pm 0,09^*}$	$\frac{6,8 \pm 0,61^*}{6,3 \pm 0,05^{***}}$	$\frac{6,1 \pm 0,46^{***}}{4,9 \pm 0,05^{***}}$
ИЛ-6, пг/мл	45,2 ± 4,92	$\frac{150,1 \pm 25,7^*}{151,3 \pm 15,7^*}$	$\frac{78,7 \pm 18,5^{***}}{72,3 \pm 8,4^{***}}$	$\frac{62,2 \pm 7,03^{***}}{45,3 \pm 3,28^{***}}$
ИЛ-8, пг/мл	23,5 ± 5,41	$\frac{42,6 \pm 7,14^*}{43,3 \pm 4,25^*}$	$\frac{38,8 \pm 5,08^*}{32,2 \pm 3,07^*}$	$\frac{32,3 \pm 3,16^*}{31,0 \pm 2,93^*}$
ФНО-α, пг/мл	24,9 ± 3,25	$\frac{52,4 \pm 5,19^*}{54,8 \pm 4,59^*}$	$\frac{41,8 \pm 3,09^*}{40,2 \pm 1,94^{***}}$	$\frac{38,7 \pm 3,35^*}{27,4 \pm 4,05^{***}}$

* Достоверность показателей (p < 0,05) в сравнении с контролем.
** Достоверность показателей (p < 0,05) в сравнении с аналогичными у больных I группы.
*** Достоверность показателей (p < 0,05) в сравнении с показателями до лечения

Примечания. В числителе – показатели I группы, в знаменателе – показатели II группы

СРБ является не только маркером воспаления, но и фактором, стимулирующим экспрессию фактора каппа-β, провоспалительных цитокинов и хемокинов, активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, регулирует функцию иммунокомпетентных клеток [15; 16]. Анализ его содержания показал, что у больных I и II групп уровень СРБ до лечения был повышен по сравнению с контрольной группой (p < 0,05). В процессе лечения через 2 недели наблюдалось достоверное снижение содержания СРБ по сравнению с исходным уровнем (p < 0,05) только у больных II группы. Через 3 месяца его уровень достоверно был ниже в обеих группах. Однако во II группе содержание СРБ снижалось через 3 месяца до показателя контроля и достоверно отличалось от аналогичного показателя больных I группы (p < 0,05). Полученные данные созвучны с данными литературы о том, что статины обладают противовоспалительными свойствами, одним из которых является способность снижать содержание СРБ – прогностического фактора у больных с кардиальной патологией и с ХОЗЛ [6; 7].

Наряду с этим установлено достоверное снижение ИЛ-6, который является индуктором синтеза СРБ в печени и способен вызывать гиперреактивность бронхов [1; 13]. Через 2 недели от начала лечения содержание ИЛ-6 достоверно снижалось в обеих группах

(p < 0,05) по сравнению с исходным уровнем. Через 3 месяца уровень ИЛ-6 во II группе отвечал показателю контроля и был достоверно ниже аналогичного у больных I группы (p < 0,05).

Содержание ИЛ-8 имело лишь тенденцию к снижению через 3 месяца и 14 дней после начала лечения у больных обеих групп, оставаясь на повышенном уровне по сравнению с контролем (p < 0,05). Сохранение ИЛ-8 на повышенном уровне на фоне лечения, который является сильным хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов, может способствовать мобилизации этих популяций лейкоцитов в легкие, что, в свою очередь, может привести к персистенции воспаления.

У больных I группы содержание ФНО-α имело тенденцию к уменьшению как через 2 недели после начала лечения, так и через 3 месяца. А у больных II группы уровень ФНО-α достоверно снижался через 2 недели от начала лечения по сравнению с исходным уровнем (p < 0,05), а через 3 месяца приближался к показателю в контроле, достоверно отличаясь при этом от аналогичного показателя больных I группы (p < 0,05).

Применение аторвастатина в сочетании с базисным лечением у больных ХОЗЛ II–III стадий способствовало снижению СРБ, ИЛ-6, ФНО-α в сравнении с показателями в контроле. Поскольку динамика уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХОЗЛ является определяющим показателем при оценке не только степени активности воспалительного процесса, но и эффективности проводимого лечения [1; 4; 13], можно думать, что аторвастатин при длительном использовании способствует уменьшению выраженности системного воспаления у больных ХОЗЛ путем уменьшения содержания маркеров воспаления. Полученные данные относительно механизмов противовоспалительного действия статинов дают основания для их широкого применения в клинической практике лечения больных ХОЗЛ.

Выводы

1. Использование аторвастатина способствовало повышению клинической эффективности лечения, а именно уменьшению основных клинических симптомов ХОЗЛ – кашля и одышки.
2. Установлено снижение содержания СРБ, ИЛ-6, ФНО-α у больных ХОЗЛ II–III стадий

при использовании базисного лечения в сочетании с аторвастатином.

3. Аторвастатин при трехмесячном применении усиливает противовоспалительную эффективность базисного лечения у пациентов с ХОЗЛ II–III стадий, таким образом способствует замедлению прогрессирования заболевания.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективным является дальнейшее более детальное изучение механизмов влияния статинов различных поколений на воспалительные механизмы при ХОЗЛ с целью разработки оптимальных схем их применения при данном заболевании.

Список литературы

1. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters / V. Pinto-Plata, J. Toso, K. Lee [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62, № 7. – P. 595–601.
2. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study / A. W. Fogarty, S. Jones, J. R. Britton [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 515–20.
3. Черняк Б. А. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля / Б. А. Черняк, Ф. И. Петровский // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2008. – № 1. – С. 23–28.
4. Vestbo J. Systemic inflammation and progression of COPD / J. Vestbo // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 469–470.
5. Wang C. Y. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results / C. Y. Wang, P. Y. Liu, J. K. Liao // *Trends Mol. Med.* – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 37–44.
6. Pleiotropic effects of statins-clinical evidence / V. G. Athyros, A. I. Kakafika, K. Tziomalos [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 479–489.
7. Statin reduce all-cause mortality risk in COPD / Lies Lahousse, Daan W. Loth, Guy F. Joos [et al.] // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 212–217.
8. Statins use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study / C. M. M. Lawes, S. Thornley, R. Young [et al.] // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 35–40.
9. Pearson Mike. Statins for COPD: a challenge to conventional beliefs? / M. Pearson // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 5–7.
10. Statin use reduces decline in lung function / S. E. Alexeeff, A. A. Litonjua, D. Sparrow [et al.] // *A. J. Respir. // Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 742–747.
11. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study / A. I. Blamoun, G. N. Batty, V. A. DeBari [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 62, № 9. – P. 1373–1378.
12. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs / J. H. Lee, D. S. Lee, E. K. Kim [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172, № 8. – P. 987–993.
13. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin / T. M. Lee, M. S. Lin, N. C. Chang [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101, № 4. – P. 530–535.
14. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag, S. Kirdar, A. B. Karul [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 104–108.
15. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. B. Mancini, M. Etminan, B. Zhang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 2554–2560.
16. Куницина Ю. Л. Противовоспалительная терапия при ХОБЛ / Ю. Л. Куницина, Б. И. Шмелев // *Пульмонология*. – 2003. – № 2. – С. 111–116.

**КЛІНІЧНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ
ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

¹⁾Пристапа Л. Н.*, ¹⁾Муренець Н. А., ²⁾Доминас В. М., ¹⁾Кириченко Н. Н., ¹⁾Шкандала А. Ю.
¹⁾Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007;
²⁾ КУ «Сумська державна клінічна лікарня № 1»,
вул. 20 років Перемоги, 13, Суми, Україна, 40022

Установлено підвищення С-реактивного білка та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II та III стадій. Застосування аторвастатину на доповнення до базисного лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень сприяло посиленню протизапальної ефективності лікування шляхом більш вираженого зниження рівнів С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів. Це дозволяє рекомендувати статини для більш повної ліквідації запалення та уповільнення прогресування захворювання.

Ключові слова: системне запалення, С-реактивний білок, цитокіни, хронічне обструктивне захворювання легень, аторвастатин.

**CLINICAL AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT WITH
ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

¹⁾Prystupa L. N., ¹⁾Murenets N. A., ²⁾Dominas V. M., ¹⁾Kyrychenko N. N., ¹⁾Shkandala A. Yu.
1) Sumy State University,
2, Rymkogo-Korsakova St., Sumy, Ukraine, 40007;
²⁾ Sumy Municipal Clinical Hospital № 1,
13, 20-rokiv Premogy St., Sumy, Ukraine, 40022

We determined increase of C-reactive protein and proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF- α) in patients with chronic obstructive pulmonary disease II and III stages. Application of atorvastatin in addition to basis therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease enhanced the level of anti-inflammatory treatment effectiveness by: faster decrease of C-reactive proteins and proinflammatory cytokines levels. Using these data we can recommend statins to eliminate inflammation and slow the disease course.

Key words: system inflammation, C-reactive protein, cytokines, chronic obstructive pulmonary disease, atorvastatin.