

*Е.С. Шишкина<sup>1</sup>, В.М. Провоторов<sup>2</sup>*

**БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РОФЛУМИЛАСТА**

<sup>1</sup>*БУЗ ВО «ВГКБСМП №1»;*

<sup>2</sup>*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. факультетской терапии*

**Резюме.** Сегодня хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) рассматривают как серьезную медицинскую и социальную проблему, которая остается до конца не разрешенной. Известно, что в основе ХОБЛ – длительно текущий воспалительный процесс, который затрагивает все структуры легочной ткани. Часто «классический» локальный воспалительный процесс приобретает системный характер. При этом полностью изменяется его суть.

Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца имеют широкую распространенность и часто сочетаются у одного пациента. Системное воспаление является общим патогенетическим механизмом ХОБЛ и ИБС. Высокая концентрация различных системных маркеров воспаления ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием его осложнений. Применение рофлумиласта меняет течение ХОБЛ и ИБС.

**Ключевые слова:** Хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, маркеры воспаления, цитокины, рофлумиласт, С-РБ, ИЛ-6, ФНО-а.

**Актуальность.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся прогрессирующей, частично обратимой бронхиальной обструкцией, которая связана с воспалением дыхательных путей, возникающим под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (курения, профессиональных вредностей, поллютантов и др.) [1]. ХОБЛ является одной из основных причин заболеваемости и смертности, характеризуется прогрессирующим течением, не всегда положительным ответом на терапию [2–5].

В настоящее время ХОБЛ рассматривают не только как болезнь легких, но и как заболевание с «существенными внелегочными проявлениями» [6]. К причинам внелегочных проявлений прежде всего относят системную воспалительную реакцию, развивающуюся при ХОБЛ. На ранних стадиях заболевания воспалительный процесс носит местный характер (в основном малые дыхательные пути) и может быть обратимым. Со временем воспаление дыхательных путей становится персистирующим и распространенным (крупные бронхи, легочная паренхима, легочные сосуды), а в дальнейшем принимает и системный характер.

В настоящее время хроническая болезнь легких и ишемическая болезнь сердца (ИБС) часто сочетаются у одного пациента. В исследовании А. М. Шилова с соавт. изучалась частота встречаемости ИБС у больных с преобладающим диагнозом ХОБЛ и ХОБЛ у больных с ведущим диагнозом ИБС. По данным анамнеза, жалоб и функционального обследования в группе ХОБЛ из 40 человек 19 — практически половина пациентов (47,5%) — имели сопутствующую патологию ИБС. В группе больных ИБС из 30 человек в 11 случаях (36,8%) имела место ХОБЛ [7].

В современной литературе сочетание ХОБЛ и ИБС рассматривается как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска

(курения, урбанизации, низкой физической активности, старения популяции, генетической предрасположенности), так и с точки зрения формирования ИБС при ХОБЛ как результата системного воспаления. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [8]. Существует ряд предположений о взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, избыточная сосудистая жесткость [9].

Накопленные данные позволяют рассматривать атеросклероз как воспалительное заболевание [10]. Эта гипотеза впервые предложена еще Р. Вирховым более 100 лет назад, но только в последние два десятилетия начала разрабатываться и получила экспериментальное и клиническое подтверждение. Установлено, что воспаление стенки сосуда является одним из основных механизмов формирования и прогрессирования его атеросклеротического повреждения, а также принимает активное участие в патогенезе острых коронарных синдромов (ОКС).

Среди цитокинов, выполняющих значительную роль в патогенезе атеросклероза, современные исследователи выделяют фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  усиливает продукцию провоспалительных молекул, в частности IL-1, IL-6, IL-8, IF-каппа В, вазоактивного интестинального пептида и молекул адгезии. Результаты многочисленных исследований показывают увеличение сывороточного уровня TNF- $\alpha$  у больных атеросклерозом на начальных этапах развития заболевания с прогрессирующим нарастанием его уровня по мере утяжеления процесса [11, 12].

Из вышесказанного ясно, что воспаление имеет ключевую роль в развитии атеросклероза.

Рофлумиласт представляет интерес, так как он является единственным препаратом, ингибирующим фосфодиэстеразу-4, зарегистрированным в качестве препарата дополнительной терапии у больных ХОБЛ тяжелого течения, которые уже получают терапию длительнодействующими бронходилататорами.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1». В исследовании принимали участие 110 человек – пациенты с обострением хронической обструктивной болезни легких 2 стадии и сопутствующей ИБС: стабильной стенокардией напряжения II ФК в возрасте 50-75 лет. Группу исследования составили 58 человек, контрольную группу – 52 человека. У пациентов исследовались маркеры воспаления (ИЛ-6, С-РБ, ФНО- $\alpha$ ) при поступлении в стационар, через 10 дней лечения и через 3 месяца после выписки больных из стационара.

Пациенты обеих групп получали базовую противовоспалительную терапию ХОБЛ (М-холиноблокаторы, глюкокортикостероиды, НПВС, кислородотерапия) и базовую антиангинальную терапию (селективные  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, дезагреганты, статины).

В группе исследования пациенты дополнительно к базовой противовоспалительной терапии получали рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в день и продолжали его применять в течение 3 месяцев после выписки из стационара.

Критериями включения в исследование были: наличие ХОБЛ в стадии обострения, сопутствующая стабильная стенокардия 2 ФК.

В исследование не включали пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, сердечной недостаточностью II–III стадии, а также тяжелыми сопутствующими заболеваниями, наличие которых могло бы повлиять на содержание провоспалительных цитокинов (онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная, печеночная недостаточность).

**Полученные результаты и их обсуждение.** В начале лечения уровень маркеров воспаления был повышен в обеих группах: в контрольной группе на 27%, в группе исследования на 29%. Через 10 дней лечения в группе исследования у пациентов произошло снижение уровня ИЛ-6 в среднем на 19,3%, С-РБ на 16,8%, ФНО- $\alpha$  на 15,2%. У пациентов контрольной группы уровень ИЛ-6 снизился на 14,2%, уровень С-РБ снизился на 11,4%, уровень ФНО- $\alpha$  снизился на 10,3%.

Через 3 месяца у пациентов группы исследования уровень ИЛ-6 снизился на 25,25%, С-РБ - на 21,1%, ФНО- $\alpha$  - на 19,25%. У пациентов контрольной группы уровень ИЛ-6 снизился на 15,3%, уровень С-РБ снизился на 13,7%, уровень ФНО- $\alpha$  снизился на 12,4%.

Количество выделяемой мокроты в начале лечения в контрольной группе составило в среднем 90 мл в сутки, в группе исследования – 90 мл в сутки ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца приема рофлумиласта в контрольной группе произошло уменьшение количества выделяемой мокроты в среднем до 75 мл в сутки, в группе исследования – до 60 мл в сутки ( $p < 0,05$ ).

Количество кашлевых толчков в начале лечения в контрольной группе составило в среднем 43 в сутки, в группе исследования – 44,5 в сутки. Через 3 месяца после приема рофлумиласта в контрольной группе произошло уменьшение количества кашлевых толчков до 31,0 в сутки, в группе исследования – до 30 в сутки ( $p < 0,1$ ).

Количество приступов стенокардии у больных контрольной группы через 3 месяца после выписки из стационара снизилось в среднем на 12%, у больных группы исследования – на 21%. При этом в контрольной группе потребовалась госпитализация 8 пациентам, в группе исследования – 3 пациентам по поводу учащения и усиления приступов стенокардии.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ в начале лечения длительность ишемии миокарда в сутки у пациентов контрольной группы в среднем составила 43 минуты, у пациентов группы исследования – 44 минуты. Через 3 месяца приема рофлумиласта длительность ишемии миокарда у пациентов контрольной группы снизилась в среднем до 30 минут, а у пациентов группы исследования – до 28 минут ( $p < 0,05$ ).

Показатели артериального давления в обеих группах в начале лечения были повышены. Систолическое АД в контрольной группе в начале лечения составило в среднем 160 мм рт.ст., диастолическое АД – 95 мм рт.ст. В группе исследования систолическое АД составило в среднем 160 мм рт.ст., диастолическое АД – 95 мм рт.ст. За время лечения в стационаре у пациентов контрольной группы произошло снижение цифр систолического АД в среднем до 150 мм рт.ст., диастолического АД – до 90 мм рт.ст. У пациентов группы исследования произошло снижение цифр систолического АД в среднем до 147,5 мм рт.ст., диастолического АД – до 85 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца после выписки из стационара у пациентов в контрольной группе наблюдалось снижение цифр систолического АД в среднем до 145 мм рт.ст., диастолического АД – до 85 мм рт.ст. У пациентов группы исследования систолическое АД составило в среднем 140 мм рт.ст., диастолическое АД – 80 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). При этом в течение 3 месяцев в контрольной группе наблюдались гипертонические кризы у 14 % пациентов, в группе исследования – у 8% пациентов.

**Выводы.** В результате проведенного исследования было выявлено, что применение рофлумапта при обострении хронической обструктивной болезни легких дополнительно к базовой противовоспалительной терапии снижает уровень маркеров воспаления в крови, улучшает течение ХОБЛ, снижает количество приступов стенокардии, меняет их качество, снижает количество случаев госпитализации по поводу ИБС. Также происходит более выраженное снижение артериального давления и уменьшается количество гипертонических кризов.

#### **Литература.**

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. — National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2014// [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
2. Белевский А. С., ред. пер. с англ. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). М.: Российское респираторное общество; 2012.
3. Визель А.А. ХОБЛ: перспективы бронхолитической терапии / Визель А.А., Визель И.Ю. // Вестник семейной медицины. 2014. № 1. С. 32-34.
4. Прозорова Г. Г., Будневский А. В., Волкорезов И. А., Пашкова О. В. Системный подход к оценке особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных остеопорозом. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010; 2: 321–26.
5. Зыков К.А. Подходы к лекарственной терапии больных хобл стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения / Зыков К.А., Овчаренко С.И. // Медицинский совет. 2015. № 17. С. 24-31.
6. Agusti A., Noguera A., Sauleda J., Sala E., Pons J., Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur Respir. 2003. № 21. P. 347–360.
7. Шилов А. М., Тарасенко О. Ф., Осия А. О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ // Лечащий Врач. 2009, № 7, 44–48.
8. Чичерина Е. Н., Милютин О. В. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких// Клиническая медицина №2 – 2009.
9. Авдеев, С. Н. Вопросы безопасности терапии рофлумаптом у пациентов с ХОБЛ// Пульмонология и аллергология № 1 - 2013.

10. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.

11. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимые внутриклеточные молекулы адгезии в ишемической болезни сердца // *Кардиология*. 2002. No 42(9).— с.12-16

12. Glovinska B., Urban M. Selected cytokines ( IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes// *Wiad. Lek.*— 2003; 56 (3–4): 109–116.

**Abstract.**

*E.S. Shishkin, V.M. Provotor*

**IMMEDIATE AND DISTANT RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ACCOMPANYING ISCHEMIC HEART DISEASE USING ROFLUMILAST**

*Voronezh State Medical University*

Today, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is seen as a serious medical and social problem that remains unresolved. COPD is known to be a long-term current inflammatory process that affects all structures of pulmonary tissue. Often, the "classic" local inflammatory process becomes systemic. At the same time, its essence is completely changed.

Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease have a wide prevalence and are often combined in one patient. Systemic inflammation is a common pathogenetic mechanism of COPD and IBS. The high concentration of various systemic markers of inflammation is associated with the exacerbation of atherosclerosis and the development of its complications. The use of roflumilast changes the course of COPD and IBS.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, inflammation markers, cytokines, roflumilast, C-RB, ИЛІ-6, TNF-a.

**References.**

1. Global initiative on chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report of the NHLBI / who workshop. - National Institute of heart, lung and blood update 2014// [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).

2. Belevskiy A. S., ed. TRANS.from English. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2011 revision). Moscow: Russian respiratory society; 2012.

3. Wiesel, A. A. COPD: prospects of medical therapy / A. A. Wiesel, Wiesel, I. Y. // *journal of family medicine*. 2014. No. 1. S. 32-34.

4. Prozorova G. G., and Budnevsky. V., Valarezo I. A., Pashkova, O. V. System approach to the assessment of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with osteoporosis. System analysis and management in biomedical systems. 2010; 2: 321-26.

5. Zykov K. A. Approaches to drug therapy of stable COPD patients: proposed treatment algorithm / Zykov K. A., Ovcharenko S. I. // *Medical Council*. 2015. No. 17. S. 24-31.

6. A. Agusti, Noguera A., Sauleda J., Sala E., Pons J., Busquets X. systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir*. 2003. No. 21. P. 347-360.

7. Shilov, A. M., and Tarasenko O. F., and Hosea. O. peculiarities of treatment of ischemic heart disease in combination with COPD // *attending physician*. 2009, No. 7, 44-48.

8. Chicherina E. N., Milutina O. V. Systemic inflammation and atherosclerosis of common carotid arteries in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *clinical medicine №2-2009*.

9. Avdeev, S. N. safety Issues of roflumilast therapy in patients with COPD // *pulmonology and Allergology № 1-2013*.

10. Ross R. atherosclerosis-inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* - 1999. – Thom. 340. - P. 115-126.

11. In The Wolves.I. Proinflammatory cytokines and soluble intracellular adhesion molecules in coronary heart disease // cardiology.- 2002.- No 42 (9).- S. 12-16

12. Glowinski, B., urban M. selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus// Viad. Current.— 2003; 56 (3-4): 109-116.

**Сведения об авторах:** Шишкина Елена Сергеевна – к.м.н., врач БУЗ ВО «ВГКБСМП №1»; Провоторов Вячеслав Михайлович – д.м.н., профессор каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Выходные данные: Е.С. Шишкина. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца при использовании рофлумиласта / Е.С. Шишкина, В.М. Провоторов // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22 - № 2. – С. 24 – 29.

