***Е.С. Шишкина*[1], *В.М. Провоторов*[2]**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-4

[1]*БУЗ ВО «ВГКБСМП №1»;*

[2]*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. факультетской терапии*

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца имеют широкую распространенность и часто сочетаются у одного пациента. Среди общих механизмов патогенеза ХОБЛ и ИБС следует отметить системное воспаление. Как известно, высокая концентрация различных системных маркеров воспаления, среди которых С-РБ, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО-а ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием его осложнений. В статье представлены результаты применения ингибитора фосфодиэсиеразы-4 у больных с обострением ХОБЛ и ИБС.

Ключевые слова: Хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, маркеры воспаления, цитокины, рофлумиласт.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание в мире, которое является одной из основных причин потери трудоспособности, инвалидности, значительно снижающее качество жизни пациентов и занимающее четвертое место среди причин смерти в промышленно развитых странах. Актуальность этой проблемы возрастает с каждым днем. За последние десятилетия общая смертность и смертность от сердечно–сосудистых заболеваний снижается, в то время как смертность от ХОБЛ выросла на 28%. ХОБЛ характеризуется прогрессирующим течением и не всегда положительным ответом на проводимую терапию [1-3].

В США ХОБЛ страдает около 14 млн. человек, в Великобритании – 900 тыс. человек (а еще у 450 тысяч ХОБЛ имеется, но не диагностирована) [4], в России – 11 млн [5].

В современном мире хроническая обструктивная болезнь легких наряду с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, сахарный диабет, составляют ведущую группу хронических заболеваний: на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека [6].

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ являются: кахексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, васкулопатии малого круга кровообращения, инфекционные заболевания дыхательных путей и онкологические заболевания. Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой сердечно–сосудистых заболеваний [6].

Общим патогенетическим механизмом в развитии ХОБЛ и ИБС является системное воспаление. Высокая концентрация различных системных маркеров воспаления, среди которых С-РБ, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО-α ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием его осложнений [7,8].

В исследовании FATE приняло участие 1154 мужчины, не имевшие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии. Повышение содержания СРБ коррелировало с более

старшим возрастом, с индексом массы тела, с повышенным систолическим и диастолическим давлением, содержанием холестерина и триглицеридов.

По результатам крупного исследования MONICA, спустя 8 лет от начала наблюдения частота ИБС оказалась на 50% выше в группе пациентов с исходно увеличенным содержанием СРБ в плазме.

Таким образом, воспаление играет важную роль в патогенезе дестабилизации ИБС.

Рофлумиласт - селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4, который обладает новым механизмом действия. Являясь противовоспалительным препаратом, показан для лечения ХОБЛ тяжелого течения.

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 2-3 стадии и сопутствующей ИБС: стабильной стенокардией напряжения II ФК в возрасте 50-75 лет. Группу исследования составили 58 человек, контрольную группу – 52 человека. Исследовались маркеры воспаления (ИЛ-6, С-РБ, ФНО-α) при поступлении в стационар, через 10 дней лечения и через 3 месяца после выписки больных из стационара. Также пациентам проводились спирография, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ. На протяжении всего времени пациенты вели дневники самоконтроля, в которых указывали цифры артериального давления, частоту сердечных сокращений, количество приступов стенокардии, количество выделяемой мокроты и количество кашлевых толчков в течение суток.

В обеих группах больные получали базовую противовоспалительную терапию ХОБЛ (М-холиноблокаторы, глюкокортикостероиды, оксигенотерапия, НПВС) и базовую антиангинальную терапию (селективные β-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, дезагреганты). 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 IIБ–III стадии, а также тяжелыми сопутствующими заболеваниями, наличие которых могло бы повлиять на содержание маркеров воспаления (онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная, печеночная недостаточность).

Статистическая обработка данных исследования была проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA Trial Version фирмы StatSoft Inc. для персонального компьютера в системе Windows.

Исходными данными для статистической обработки были количественные данные и качественные признаки, выраженные в баллах.

Условия нормальности анализируемых данных и равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах проверялись средствами модуля "Основные статистики и таблицы" пакета STATISTICA с использованием критерия Шапиро-Уилкса. В качестве порогового уровня статистической значимости при сравнении данных двух групп было принято значение 0,05. Поскольку не все данные имели нормальное распределение и условие равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах не соблюдалось, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых групп с проверкой нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий в группах. В итоге при анализе изучаемых показателей была принята нулевая гипотеза об отсутствии различий групп до лечения и альтернативная гипотеза о существовании различий в независимых группах после лечения. Для сравнительной оценки результатов лечения в каждой из групп (до и после лечения) использовали парный критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Полученные результаты и их обсуждение. В начале лечения уровень маркеров воспаления был повышен в обеих группах: в контрольной группе уровень СРБ в среднем составил 6,9 мг/л, уровень ИЛ-6 – 9,4 пг/мл, уровень ФНО-α – 8,8 пг/мл. В группе исследования уровень СРБ в среднем составил 7,1 мг/л, уровень ИЛ-6 – 9,1 пг/мл, уровень ФНО-α – 8,9 пг/мл. Через 10 дней лечения в группе исследования у пациентов произошло снижение уровня маркеров воспаления. СРБ в среднем составил 6,4 мг/л, ИЛ-6 – 8,8 пг/мл, ФНО-α – 8,6 пг/мл ($p<0,05$). У пациентов контрольной группы уровень СРБ составил в среднем 6,4 мг/л, ИЛ-6 – 8,4 пг/мл, ФНО-α – 8,5 пг/мл ($p<0,05$).

Через 3 месяца после лечения в контрольной группе у пациентов уровень СРБ в среднем составил 6,0 мг/л, ИЛ-6 – 8,2 пг/мл, ФНО-α – 8,2 пг/мл ($p<0,05$). У пациентов группы исследования уровень СРБ составил в среднем 5,2 мг/л, ИЛ-6 – 7,6 пг/мл, ФНО-α – 7,6 пг/мл ($p<0,05$).

Количество выделяемой мокроты в начале лечения в контрольной группе составило в среднем 90 мл в сутки, в группе исследования – 90 мл в сутки ($p<0,05$). После 3 месяцев 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 сутки, в группе исследования – до 30 в сутки ($p<0,1$).

Количество приступов стенокардии в начале лечения у пациентов контрольной группы составило в среднем 11 в неделю, в группе исследования – 11,5 в неделю. Через 3 месяца после выписки из стационара в контрольной группе количество приступов стенокардии снизилось в среднем до 8 в неделю, в группе исследования – до 7 в неделю ($p<0,05$). При этом в контрольной группе потребовалась госпитализация 8 пациентам, в группе исследования – 3 пациентам по поводу учащения и усиления приступов стенокардии.

Цифры 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.

У пациентов в группе исследования через 3 месяца наблюдалось уменьшение количества наджелудочковых экстрасистол в среднем на 25% , желудочковых экстрасистол - на 19 % ($P<0,05$).

Выводы.

Исследование показало, что использование рофлумиласта при обострении хронической обструктивной болезни легких дополнительно к базовой противовоспалительной терапии снижает уровень провоспалительных цитокинов в крови, уменьшает количество выделяемой мокроты и количество кашлевых толчков, уменьшает выраженность одышки, снижает количество приступов стенокардии и случаев госпитализации по поводу ИБС, уменьшает количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, уменьшает количество гипертонических кризов. На фоне использования рофлумиласта происходит более выраженное снижение артериального давления, снижается количество гипертонических кризов.

Литература.

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И.,Хмелькова Н.Г., Цой А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. РМЖ 2001, 1: 9–33.

2. Цветикова Л.Н. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса / Цветикова Л.Н., Будневский А.В., Провоторов В.М., Филатова Ю.И. // Лечащий врач. 2017. № 2. С. 79.

3. Провоторов В.М. Клиническая эффективность неполяризованного импульсного красного света в терапии бронхиальной астмы / Провоторов В.М., Филатова Ю.И., Шегида Ю.В., Павлидина Е.Д., Панкова Г.Н., Багмутова М.В. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016. № 65. С. 94-98..

4. M. Rudolf, D. Bellamy, J. Scullion, M. Thomas. «Consensus guideline for the use of mucolytic therapy in patients with diagnosed COPD».

5. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. Consilium Medicum 2001, Том 3/N 12.

6. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. РМЖ 2008, 2: 58

7. Verma S., Li S. H., Badiwala M. V. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 2002, 105: 1890–1896.

8. Zwaka T. P., Homback V., Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein update by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation 2001, 103: 1194–1197.

Abstract.

E.S. Shishkina, V.M. Provotorov

CLINICAL EFFECTIVENESS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN EXACERBATION STAGE WITH ACCOMPANYING ISCHEMIC HEART DISEASE IN USING PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR

Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease have a wide prevalence and are often combined in one patient. Systemic inflammation is among the common mechanisms of COPD and IBS pathogenesis. As is known, the high concentration of various systemic markers of inflammation, among which C-RB, ИЛ-6, ИЛ-18 and TNF-a are associated with the exacerbation of atherosclerosis and the development of its complications. The article presents the results of use of phosphodiesierase-4 inhibitor in patients with acute COPD and IBS.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, inflammation markers, cytokines, roflumilast.

References.

1. Isanov Z. R., and Coconuts.N., Ovcharenko S. I., Chmelikova B. G., Choi and.N., Chuchalin and.G., Shmelev E. I. Chronic Obstructive pulmonary disease. Federal program. Breast cancer 2001, 1: 9 to 33.

2. Tsvetkova L. N. Features of clinical course of bronchial asthma against the background of inhibition of oxidative stress / Tsvetkova L. N., Budnevsky and.In. Provotorov V. M., Filatov Yu.And. // Attending physician. 2017. No. 2. P. 79.

3. In Provotorov.M. the Clinical efficacy of pulsed unpolarized red light in the treatment of bronchial asthma / Provotorov V. M., Filatov Yu.And. Segeda Yu.In. Pavlygina E. D., Pankova G. N., Mahmutova M. V. // Scientific-medical Bulletin of Central black earth region. 2016. No. 65. S. 94-98..

4. M. Rudolph, D. Bellamy, J. Scullion, M. Thomas. "Consensus guidance on the use of mucolytic therapy in patients diagnosed with COPD."

5. Butler L. I. Infection and chronic obstructive pulmonary disease. Consilium Medicum 2001, Volume 3 / N 12.

6. Chuchalin A. G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. COPD and lesions of the cardiovascular system. With breast cancer 2008, 2: 58

7. Verma S., Li S. H., Badiwala M. V. endothelin antagonism and inhibition of interleukin-6 weaken the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 2002, 105: 1890-1896.

8. Zwaka T. P., Homback V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated upgrading of low-density lipoproteins by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation 2001, 103: 1194-1197.

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. Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких в стадии обострения с сопутствующей ишемической болезнью сердца при применении ингибитора фосфодиэстеразы-4 / Е.С. Шишкина, В.М. Провоторов // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22 - № 2. – С. 30 – 34.