

Применение розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких

Саморукова Е.И.*, Адашева Т.В., Задионченко В.С., Багатырова К.М., Ли В.В.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии,
Москва, Россия

Авторы

Саморукова Елена Ивановна, к.м.н., старший лаборант кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Адашева Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Задионченко Владимир Семенович, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Багатырова Калимат Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Ли Вера Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Резюме

Цель

Изучить влияние розувастатина на системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и клиническое течение ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовано 110 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Согласно шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) пациенты имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый (СС) риск: 10,0 [8,0; 18,0]. Для коррекции СС риска 90 больным ХОБЛ был назначен розувастатин (10 мг) с титрацией дозы до достижения целевых значений холестерина липопрот-

теинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) согласно рассчитанному СС риску в течение 1 года. Контрольную группу составили 20 пациентов ХОБЛ. Оценивали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), воспалительных (фактор некроза опухолей (ФНО) - α , интерлейкин-8 (ИЛ-8)) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ10) в сыворотке крови, сосудистую молекулу адгезии первого типа (VCAM-1).

Клиническое течение ХОБЛ изучали по количеству обострений ХОБЛ, опроснику госпиталя Святого Георгия. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста 6 минутной ходьбы.

Основные результаты

В результате терапии розувастатином отмечено достоверное снижение уровня вч-СРБ (21,5%, $p=0,001$), ФНО- α (26,7%; $p=0,001$), ИЛ-8 (32,6%; $p=0,001$), ИЛ-4 (15,4%; $p=0,001$), ИЛ-10 (16,5%; $p=0,001$), VCAM-1 (28,9%, $p=0,003$); количества обострений ХОБЛ (25%, $p<0,001$), выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику госпиталя Святого Георгия (19,9%, $p<0,001$). Увеличилась толерантность к физической нагрузке (13,2%, $p<0,001$). В контрольной группе увеличился ФНО- α (19,3%; $p=0,001$) и ИЛ-4 (30%; $p=0,001$), наблюдалось уменьшение пройденной дистанции на 5% (19 метров; $p=0,001$) в тесте 6 минутной ходьбы.

Заключение

Розувастатин у больных ХОБЛ обладает противовоспалительным, эндотелийпротективным, иммуномодулирующими эффектами, влияет на ключевые системные процессы развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, способен модифицировать клиническое течение ХОБЛ (снижение количества обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение толерантности к физической нагрузке). Все больным ХОБЛ рекомендуется проводить расчет СС риска и его коррекцию согласно общепринятым рекомендациям.

Ключевые слова

Розувастатин, статины, хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление.

Use of rosuvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Samorukova E.I., Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Bagatyrova K.M., Li V.V.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Authors

Elena I. Samorukova, M.D., Ph.D., senior researcher at the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Tatiana V. Adasheva, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Vladimir S. Zadionchenko, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, professor of the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Kalimat M. Bagatyrova, M.D., Ph.D., associate professor at the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Vera V. Li, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the department of outpatient therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Summary

Objective

To investigate the effects of rosuvastatin on systemic inflammation, endothelial dysfunction, and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods

This study included 110 patients with COPD and without history of cardiovascular events. These patients had high or very high cardiovascular (CV) risk [10,0 [8,0; 18,0]] according with the SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) scale.

In order to correct CV risk, 90 patients with COPD were prescribed with rosuvastatin (10 mg) and dose titration up to reaching target levels of low density lipoprotein cholesterol according to CV risk calculated within 1 year. Control group consisted of 20 patients with COPD. We estimated the levels of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), inflammatory (Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), interleukin-8 (IL-8)) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in blood serum, and Vascular Cell Adhesion Molecule type 1 (VCAM-1).

Clinical course of COPD was estimated according to the number of COPD exacerbations and St. George's Respiratory questionnaire. Tolerance to physical exercise was determined using 6 minute walk test.

Results

Therapy of rosuvastatin led to significant reduction of hs-CRP levels (21,5%, $p=0,001$), TNF- α (26,7%; $p=0,001$), IL-8 (32,6%; $p=0,001$), IL-4 (15,4%; $p=0,001$), IL-10 (16,5%; $p=0,001$), VCAM-1 (28,9%, $p=0,003$); number of COPD exacerbations (25%, $p<0,001$), severity of COPD symptoms according to St. George's Respiratory questionnaire (19,9%, $p<0,001$). The tolerance to physical exercise increased (13,2%, $p<0,001$). The main group demonstrated increased tolerance to physical exercise (13,2%, $p<0,001$). Plasma levels of TNF- α (19,3%; $p=0,001$) and IL-4 (30%; $p=0,001$) were increased in the control group together with 5% reduction of distance in 6 minute walk test (19 meters; $p=0,001$).

Conclusion

Rosuvastatin has anti-inflammatory, endothelium-protective, and immune-modulatory effects, influences the key systemic processes of COPD and CV diseases formation, and it can also modify the clinical course of COPD (reducing the number of exacerbations and severity of symptoms, improving tolerance to physical exercise), in patients with COPD. It is recommended to calculate CV risk and perform its correction according with the common guidelines in all patients with COPD.

Key words

Rosuvastatin, statins, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), systemic inflammation, COPD exacerbation, COPD symptoms

Список сокращений

АД	— артериальное давление	CAT	— Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test
Вч-СРБ	— высокочувствительный С-реактивный белок	GOLD	— Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ГМГ-КоА	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А	ICAM -1	— Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 — молекула межклеточной адгезии —1
ИЛ	— интерлейкин	МНС II	— major histocompatibility complex — главный комплекс гистосовместимости
ОФВ1	— объем форсированного выдоха за 1 секунду	NO	— оксид азота
СРБ	— С-реактивный белок	NF-kB	— ядерный фактор каппа В
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания	SCORE	— Systematic Coronary Risk Estimation
ФНО- α	— фактор некроза опухолей — α	VCAM-1	— vascular cell adhesion molecule type 1 — сосудистая молекула адгезии первого типа
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких		
ХС-ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности		
ХС-ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности		

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — является глобальной проблемой современной медицины [1]. На сегодняшний момент продолжает расти количество пациентов, страдающих данным

заболеванием [2]. Также наблюдается и рост смертности от ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких поднялась на 3-е место в списке ведущих причин смертности в мире, уступая только смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3].

Сердечно-сосудистые заболевания — одни из самых частых и серьезных сопутствующих заболеваний, развивающихся у больных ХОБЛ и влияющих на качество и продолжительность жизни этих пациентов [4–6]. По данным различных авторов, ССЗ как причина летальности больных ХОБЛ наблюдаются от 25,0% до 48,8% всех случаев смерти, дыхательная недостаточность — 23,3%, рак легких — 20,9% [6, 7].

Частота встречаемости ССЗ у больных ХОБЛ составляет 50,0% — 56,5%, в то время как в такой же возрастной группе пациентов, не страдающих ХОБЛ, ССЗ регистрируются в 25,6% случаев [8].

Отмечено, что прогрессирование ХОБЛ, нарастание дыхательных нарушений ухудшает прогноз у больных ХОБЛ. Ученые едины во мнении, что снижение объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1) — фактор сердечно-сосудистой летальности [9–12].

Больные ХОБЛ являются пациентами высокого сердечно-сосудистого риска, а сама хроническая обструктивная болезнь легких — независимым фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [13].

Согласно рекомендациям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) — Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких 2017 г., ХОБЛ — распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов. [1]

Однако, ХОБЛ — системное заболевание, обладающее внелегочными (системными) проявлениями, к которым относится поражение сердечно-сосудистой системы, кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз [4, 14, 15]. В многочисленных обсервационных, эпидемиологических, ретроспективных исследованиях было показано, что высокие уровни маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ связаны с большим количеством госпитализаций, быстрым прогрессированием ХОБЛ и большей летальностью, общей и сердечно-сосудистой [10, 16–19].

Эпицентром воспаления у больных ХОБЛ являются легкие, откуда происходит распространение воспалительных цитокинов и оксидантов в систем-

ный кровоток («spill over» эффект) с развитием системной воспалительной реакции [16, 20, 21].

Воспаление в легких у больных ХОБЛ представляет собой патологически усиленный воспалительный ответ дыхательных путей на длительное воздействие раздражающих факторов, основным из которых является табачный дым. Воспаление играет ключевую роль в ремоделировании бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем у больных ХОБЛ.

Современная ингаляционная терапия ХОБЛ с использованием м-холинолитиков, β_2 —агонистов, глюкокортикостероидов уменьшает выраженность симптомов ХОБЛ, количество и тяжесть обострений, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни больных ХОБЛ, но, к сожалению, не способна влиять на смертность этих пациентов, не может в значительной мере препятствовать прогрессированию снижения легочной функции [1].

Продолжается активный поиск противовоспалительных терапевтических вмешательств у больных ХОБЛ. В качестве препаратов с противовоспалительным эффектом, которые потенциально могут применяться у больных ХОБЛ в разное время исследовались N-ацетилцистеин, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, антицитокиновые средства, макролиды, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22, 23, 24]. Однако ни одно средство с противовоспалительными, антиоксидантными механизмами действия в настоящее время не включено в стандарты ведения ХОБЛ.

Опубликован ряд обсервационных, ретроспективных исследований, показывающих следующие клинические эффекты применения статинов у больных ХОБЛ: снижение общей смертности, смертности при обострении ХОБЛ, потребности в интубации при обострении ХОБЛ, смертности от ХОБЛ, уменьшение количества обострений ХОБЛ, риска госпитализации, ослабление снижения легочной функции, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение риска развития рака легких [20, 21, 25–29].

Статины — ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, ингибируют синтез холестерина в печени, оказывая тем самым гиполлипидемический эффект.

Плейотропные эффекты статинов обусловлены тем, что они прерывают образование продуктов каскада синтеза холестерина, а именно фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата,

Плейотропные эффекты статинов



Рис. 1. Плейотропные эффекты статинов

СРБ — С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин — 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, NO — Оксид азота, ФНО-α — фактор некроза опухолей — α, ICAM—Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 — молекула межклеточной адгезии -1, МНС II — major histocompatibility complex — главный комплекс гистосовместимости.

которые путем изопрениляции активируют внутриклеточные сигнальные регуляторные молекулы семейства GTP-связывающих белков (Ras, Rho, Rac). Именно благодаря снижению статинами активации этих молекул, ингибированием ядерного фактора NF-κB и активацией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR-α и PPAR-γ рецепторов), происходит уменьшение экспрессии клетками молекул адгезии, уменьшение экспрессии хемокинов (CCL2 и CXCL8), уменьшение синтеза цитокинов, протеиназ, уменьшение воспаления (рис. 1) [16, 17, 21, 30].

Цель данной работы — изучить влияние розувастатина на системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и клиническое течение ХОБЛ.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 110 больных ХОБЛ (мужчин) с 2–3 степенью тяжести ограничения скорости воздушного потока (GOLD 2013 г.) стабильного течения или не ранее, чем через месяц после купирования обострения, без приема системных глюкокортикостероидов в течение последних 6-х месяцев. Средний возраст пациентов 63,0 [61,0; 70,6] лет. Индекс курения составил 49,0 [40,0; 70,0] «пачка/лет». Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе бронхиальной астмы, сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета, декомпенсированного хронического легочного сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии (АД>140/90 мм

рт. ст.), а также заболеваний, которые могли бы помешать оценке полученных результатов.

Всем пациентам проводилась оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), который оказался высоким или очень высоким 10,0 [8,0; 18,0]. Больные были разделены на 2 группы.

В группу розувастатина вошли пациенты ХОБЛ, 90 человек, которым с целью коррекции сердечно-сосудистого риска был назначен розувастатин 10 мг длительностью 1 год с титрацией дозы до достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в соответствии с рассчитанным сердечно-сосудистым риском SCORE (очень высокий риск SCORE — ХС-ЛПНП ≤ 1,8 ммоль/л; высокий риск SCORE — ХС-ЛПНП ≤ 2,5 ммоль/л).

20 пациентов ХОБЛ составили контрольную группу. Группы были сопоставимы по возрасту, стажу курения, длительности и тяжести ХОБЛ, количеству обострений, применяемой ингаляционной терапии ХОБЛ. Базисная терапия ХОБЛ не менялась на всем протяжении исследования. Пациенты использовали ингаляционные антихолинергические препараты (ипратропия бромид, тиотропия бромид), β₂ — адреномиметик (фенотерол), ингаляционные глюкокортикостероиды, согласно рекомендациям GOLD.

Определение уровня холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) осуществлялось до начала терапии, через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала приема розувастатина.

Для оценки системного воспаления в начале исследования и через 12 месяцев в сыворотке крови определяли высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) (иммунотурбодиметрическим методом). Воспалительные (фактор некроза опухолей (ФНО)- α , интерлейкин-8 (ИЛ-8)) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ10) исследовали в крови помощью иммуноферментного анализа.

Состояние эндотелиальной дисфункции изучали по концентрации сосудистой молекулы адгезии первого типа (VCAM-1) методом иммуноферментного анализа.

Выраженность симптомов ХОБЛ оценивали по опроснику Госпиталя Святого Георгия. Проводился подсчет количества обострений ХОБЛ. Мониторировалась функция внешнего дыхания (исходно, через 6 месяцев и через год). Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен статистической программой SPSS 22 версии. Так как данные преимущественно не имели нормального распределения, для описания выборки использовали медиану, первый и третий квартиль, сравнение двух независимых выборок проводили, применяя критерий Манна-Уитни, сравнение двух зависимых выборок выполняли с помощью двустороннего Т-критерия Вилкоксона. Сравнение выборок переменных, сводимых к дихотомическим, для несвязанных выборок проводили по двустороннему точному критерию Фишера, а для связанных выборок — по двустороннему точному критерию Мак-

Немара. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате титрации дозы все пациенты достигли целевых значений ХС-ЛПНП, значимой динамики уровня ХС-ЛПВП получено не было (табл. 1). В контрольной группе статистически значимой динамики липидов крови не наблюдалось.

Достоверных изменений печеночных трансаминаз, глюкозы крови, скорости клубочковой фильтрации обнаружено не было.

На фоне терапии розувастатином отмечено снижение уровня вч-СРБ на 21,5% ($p=0,001$) без статистически достоверной динамики в контрольной группе (таблица 2).

У пациентов, принимающих розувастатин, произошло значимое снижение уровня сосудистой молекулы адгезии-1 на 28,9% ($p=0,003$), динамики данного показателя в контрольной группе не обнаружено (табл. 2).

В группе розувастатина было отмечено статистически достоверное снижение в сыворотке крови как воспалительных (ФНО- α , ИЛ-8), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), что свидетельствует об уменьшении системного воспаления (табл. 2). Снижение противовоспалительных цитокинов связано с уменьшением потребности в них в результате уменьшения системной воспалительной реакции и подавления активности макрофагов. В контрольной группе больных ХОБЛ через 12 месяцев наблюдения рост ФНО- α (19,33%; $p=0,001$) с ответным увеличением ИЛ-4 (30%; $p=0,001$), что говорит о прогрессировании системного воспаления (табл. 2).

Таблица 1

Динамика липидного профиля у больных ХОБЛ на фоне терапии розувастатином

Показатели	Группа розувастатина n=90				Контрольная группа n=20		
	До лечения	После лечения	Δ (%)	p_1	Исходно	После 12 месяцев наблюдения	P_2
Общий холестерин, (ммоль/л)	5,7 [4,9; 7,1]	3,3 [2,9; 4,4]	-31,0 [-42,1; -27,6]	<0,001	5,6 [4,9; 6,9]	5,7 [4,9; 7,0]	ns
Триглицериды (ммоль/л)	1,0 [0,8; 2,1]	0,8 [0,7; 1,4]	- 25,0 [-31,3; -12,5]	<0,001	1,1 [0,8; 2,0]	1,2 [0,8; 2,1]	Ns
ХС — ЛПВП (ммоль/л)	1,5 [1,3; 1,8]	1,6 [1,4; 1,7]	6,7 [-5,6; 7,7]	ns	1,5 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,6]	ns
ХС — ЛПНП (ммоль/л)	3,3 [2,9; 3,8]	1,6 [1,2; 1,8]	-50,2 [-63,2; -39,5]	<0,001	3,2 [2,7; 3,9]	3,4 [2,6; 4,0]	ns

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей [Me [K25%; K75%]].

Δ (%) — разница между показателями до и после, рассчитанная в процентах и представлена в виде Me [K25%; K75%]. Для расчета достоверности различий до и после терапии розувастатином использовался двусторонний Т-критерий Вилкоксона, ns — недостоверно.

p_1 — достоверность различий до и после лечения розувастатином

p_2 — достоверность различий в контрольной группе исходно и через год наблюдения

Таблица 2

Динамика маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ на фоне терапии розувастатином

Показатель	Группа розувастатина n=90				Контрольная группа n=20			
	До лечения	После лечения (12 месяцев)	Δ (%)	p ₁	Исходно	После 12 месяцев наблюдения	Δ (%)	p ₂
вч-СРБ, мг/л	3,3 [2,2; 4,7]	2,8 [1,7; 3,8]	-21,5 [-23,5; -19,1]	0,001	3,4 [2,3; 4,6]	3,6 [2,5; 4,4]	ns	ns
VCAM-1, нг/мл	1176 [846; 1380]	795 [740; 875]	-28,9 [-35,3; -4,8]	0,003	1160 [850; 1390]	1190 [960; 1400]	ns	ns
ФНО-α кровь, пг/мл	7,02 [5,68; 7,8]	5,2 [3,8; 6,3]	-26,7 [-32,5; -18,6]	0,001	7,3 [5,50; 7,9]	8,76 [6,27; 8,37]	19,33 [13,6; 6,18]	0,001
ИЛ-8 кровь, пг/мл	2,71 [1,5; 3,48]	1,8 [0,93; 2,85]	-32,6 [-38,1; -17,3]	0,001	2,61 [1,71; 3,60]	3,9 [1,93; 3,66]	ns	ns
IL-4 кровь, пг/мл	1,4 [0,8; 2,21]	1,18 [0,64; 1,99]	-15,4 [-20,4; -10,6]	0,001	1,40 [0,9; 2,22]	1,82 [1,2; 2,93]	30,0 [23,2; 63,54]	0,001
IL-10 кровь, пг/мл	26,4 [15,2; 39,45]	22,0 [7,6; 39,1]	-16,5 [-50,5; -0,33]	0,001	25,2 [17,5; 39,4]	26,6 [18,0; 39,3]	ns	ns

Примечание: см. табл. 1

Таким образом, снижение уровня маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции фоне терапии розувастатином свидетельствует о противовоспалительном, иммуномодулирующем и эндотелийкорректирующим действии розувастатина у больных ХОБЛ.

Оценка клинического течения ХОБЛ на фоне терапии розувастатином

В результате терапии розувастатином отмечено достоверное снижение количества обострений ХОБЛ в течение 1 года на 25%. В контрольной группе статистически значимой динамики не выявлено (табл. 3).

На фоне терапии розувастатином снизилась выраженность респираторных симптомов ХОБЛ (шкала симптомы), степень ограничения физической нагрузки (шкала активность), снизилось количество психологических и социальных проблем, обусловленных влиянием ХОБЛ (шкала влияние) по опроснику госпиталя Святого Георгия, что демонстрирует положительное влияние розувастатина на клиническое течение ХОБЛ. В контрольной группе достоверной динамики не получено (табл. 3).

По данным теста 6-минутной ходьбы, больные ХОБЛ, принимающие розувастатин, имели статистически значимое повышение уровня толерантности к физической нагрузке — увеличение прой-

Таблица 3

Динамика клинического течения ХОБЛ на фоне терапии розувастатином

Показатели	Группа розувастатина n=90				Контрольная группа n=20		
	До лечения	После лечения	Δ (%)	p ₁	Исходно	После 12 месяцев наблюдения	p ₂
Количество обострений ХОБЛ	2,0 [1,0; 4,0]	1,5 [0,5; 3,5]	-25,0 [-50,0; -12,5]	<0,001	2,0 [1,0; 3,9]	2,0 [1,2; 3,8]	ns
Количество метров, пройденных при тесте 6-минутной ходьбы	378,0 [270,0; 450,0]	428,0 [280,0; 531,0]	13,2 [3,7; 18,0]	<0,001	379,0 [271,0; 448,3]	360 [260,0; 420,0]	0,001
опросника Госпиталя Святого Георгия							
Симптомы, баллы	70,2 [56,0; 85,6]	56,2 [37,7; 74,9]	-19,9 [-32,7; -12,5]	<0,001	70,2 [56,0; 85,6]	76,9 [62,1; 86,5]	ns
Активность, баллы	45,5 [36,6; 51,2]	38,0 [29,6; 47,2]	-16,4 [-19,1; -7,8]	<0,001	46,3 [33,6; 50,2]	45,4 [34,1; 88,2]	ns
Влияние, баллы	36,0 [32,7; 38,1]	35,6 [33,9; 38,0]	-1,1 [-0,26; +3,7]	ns	36,2 [32,5; 37,1]	35,6 [33,1; 38,4]	ns
Общий счет, баллы	47,8 [41,0; 54,4]	39,3 [31,4; 46,6]	-17,8 [-23,4; -14,33]	<0,001	48,1 [40,5; 55,9]	49,2 [42,8; 56,8]	ns

Примечание: см. табл. 1

денной дистанции на 50 метров (13,2%) ($p < 0,001$). В контрольной группе наблюдалось уменьшение ($p = 0,001$) пройденной дистанции на 19 метров, что составляет 5% и обусловлено прогрессирующим ХОБЛ (табл. 3).

Статистически значимой динамики показателей спирометрии на фоне терапии розувастатином не обнаружено, в контрольной группе наблюдалось достоверное снижение ОФВ₁ ($p < 0,001$).

Таким образом, розувастатин у больных ХОБЛ обладает противовоспалительным, эндотелийпротективным, иммуномодулирующими эффектами, влияет на ключевые системные процессы развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, способен модифицировать клиническое течение ХОБЛ (снижение количества обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение толерантности к физической нагрузке).

Полученные нами результаты согласуются с предшествующими работами, проведенными в разных странах, анализировавших применение статинов у больных ХОБЛ [20, 21, 25, 27–29].

С целью оптимальной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ необходимо включение ХОБЛ в шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска.

Необходимо проведение крупных рандомизированных исследований по применению статинов

у больных ХОБЛ с/без сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Целесообразно сравнение эффектов различных режимов назначения статинов у больных ХОБЛ (препараты, доза, длительность приема) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и замедления прогрессирования ХОБЛ.

Также остаются нерешенными вопросы об индивидуальных целевых значениях ХС-ЛПНП у больных ХОБЛ для снижения прогрессирования заболевания, не разработаны дополнительные критерии эффективности применения статинов у больных ХОБЛ.

Заключение

Всем пациентам с ХОБЛ необходимо рассчитывать сердечно-сосудистый риск по общепринятой методике, определять показания к назначению статинов и индивидуальные целевые значения ХС-ЛПНП. Целесообразно включение розувастатина в схемы терапии больных ХОБЛ, так как розувастатин воздействует на ключевые системные механизмы прогрессирования ХОБЛ и сердечно-сосудистого повреждения, обладает противовоспалительным, антиоксидантным, эндотелийпротективным эффектами, способен модифицировать течение ХОБЛ и улучшать прогноз больных ХОБЛ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. Obrezan A.G., Kukol L.V. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular diseases in elderly and elderly people: problems of diagnosis of treatment (literature review). Bulletin of St. Petersburg State University. 2010; 2: 51–66. Russian [Обрезан А.Г., Куколь Л.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные кардиоваскулярные заболевания у лиц пожилого и старческого возраста: проблемы диагностики лечения (обзор литературы). Вестник СПбГУ. 2010;2:51–66].
3. Losano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380 (9859): 2095–2128.
4. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., et al. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur. Respir. J. 2008;31 (1): 204–212.
5. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H., et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. 2005;128 (4): 2099–2107.
6. Plywaczewski R., Maciejewski J., Bednarek M., et al. Causes of death in COPD patients in primary care setting — a 6-year follow-up. Pneumonol. Alergol. Pol. 2015;83 (3): 193–202.
7. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003;107 (11): 1514–1519.
8. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M., Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009;4:337–349.
9. Mazza A., Zamboni S., Rubello D., et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular mortality in elderly subjects from general population. Blood Press. 2010;19 (2): 67–74.

10. Shibata Y., Inoue S., Igarashi A., et al. A Lower Level of Forced Expiratory Volume in 1 Second is a Risk Factor for all-Cause and Cardiovascular Mortality in a Japanese Population: The Takahata Study. *PLoS One*. 2013;8 (12): e83725.
11. MacNee W., Maclay J., McAllister D., et al. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorax. Soc.* 2008;5 (8): 824–833.
12. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127 (6): 1952–1959.
13. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005;83 (1): 8–13.
14. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007;2;114–117.
15. Smith M.C., Wrobel J.R. Epidemiology and clinic impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014;9:871–888.
16. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities in COPD. *Eur. Respir. J.* 2009;33 (5): 1165–1185.
17. Helmkink B.J. Statins for COPD: should we be looking at CRP? 2013. <http://sites.utexas.edu/pharmacotherapy-rounds/files/2015/09/helmink10-11-2013.pdf> Дата последнего доступа 03.02.2018.
18. Maclay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD. *Chest*. 2013;143 (3): 798–807.
19. Eeden S. Van, Leipsic J., Paul Man S.F., et al. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2012;186 (1): 11–16.
20. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009;18 (114): 222–232.
21. Young R.P., Hopkins R.J. Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013;7 (5): 533–544.
22. Loukides S., Bartzioakas K., Vestbo J., et al. Novel anti-inflammatory agents in COPD: targeting lung and systemic inflammation. *Curr. Drug Targets.* 2013;14 (2): 235–245.
23. Cazzola M., Calzetta L., Page C., et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015;24 (137): 451–461.
24. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., et al. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2013;107 (9): 1385–1392.
25. Janda S., Park K., FitzGerald J. M., et al. Statins in COPD: a systematic review. *Chest*. 2009;136 (3): 734–743.
26. Blamond A.I., Batty G.N., DeBary V.A., et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62 (9): 1373–1378
27. Manchini G.B., Etminan M., Zhang B., et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47 (12): 2554–2560.
28. Frost F.J., Petersen H., Tollestrup K., et al. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007;131 (4): 1006–1012.
29. Dobler C.C., Wong K.K., Marks G.B. Association between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009;9:32.
30. De Loecker I, Preiser JC. Statins in the critically ill. *Ann. Intensive Care.* 2012;2 (1): 19.