



УДК: 616.12–007.271:616.12–005.04]–036.12–08–031.81

ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ATORVASTATIN EFFECTS IN TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

**В.В. Коломиец¹, Т.П. Голивец², А.С. Панчишко¹, Д.Э. Майлян², В.Л. Подоляка¹
V.V. Kolomiyets¹, T.P. Golivets², A.S. Panchishko¹, D.E. Mailian², V.L. Podolyaka¹**

¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького
Украина, 83003, Донецк, проспект Ильича, 16

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, Белгород ул. Победы 85

¹M. Gorky Donetsk National Medical University
83003, Ukraine, Donetsk, Illich Ave., 16
²Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: vvkolomiyets@i.ua, majlyan@narod.ru

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, аторвастатин, суточное мониторирование артериального давления, бронхиальная проходимость, дисфункция эндотелия, системное воспаление.

Key words: essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, atorvastatin, blood pressure monitoring, bronchial passage, endothelium dysfunction, systemic inflammation.

Аннотация. Цель. Оценка действия аторвастатина на показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и степень бронхиальной обструкции.

Материалы и методы. Было обследовано 30 пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) до и через три месяца после включения в терапию аторвастатина в дозе 20 мг 1 раз в день. Проводилась оценка артериального давления (АД), функции внешнего дыхания, функции эндотелия сосудов, содержания С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Результаты. После терапии аторвастатином среднесуточный уровень систолического АД (САД) снизился на 9,1 мм рт.ст. ($p < 0.05$), диастолического АД (ДАД) – на 7,3 мм рт.ст. ($p < 0.05$). Степень ночного снижения САД увеличилась на 4,5 мм рт.ст. ($p < 0.05$). Увеличение ОФВ₁ составило в среднем 0,51 л/с ($p < 0.05$). Дисфункция эндотелия уменьшилась ($p < 0.05$). Уровень СРБ снизился на 0,79 нг/мл ($p < 0.05$).

Выводы. Применение аторвастатина у пациентов с ЭГ в сочетании с ХОБЛ способствовало нормализации липидного обмена, функции эндотелия, снижению активности системного воспаления, а также улучшению суточного ритма АД и функции внешнего дыхания.

Resume. Aim. To investigate the atorvastatin influence on blood pressure monitoring (BPM) and respiratory function (RF) indexes.

Materials and methods. 30 patients with essential hypertension (EH) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with plasma concentration of the total cholesterol (TCH) more than 5,0 mmol/l and the CH low density lipoproteins (LDL) more than 3,5 mmol/l before atorvastatin 20 mg per day treatment and three month after were surveyed. Blood pressure (BP) by BPM, RF by computer spiograph, endothelium dysfunction by Doppler through humeral artery diameter change at reactive hyperemia, C-reactive Protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), a tumor necrosis factor alpha (TNF-α) concentration were estimated.

Results. After atorvastatin treatment the average daily systolic BP (SBP) level decreased by 9.1 mm hg ($p < 0.05$), diastolic BP (DBP) – by 7.3 mm hg ($p < 0.05$). SBP night decrease index increased by 4.5 mm hg ($p < 0.05$). Morning DBP raising index decreased by 5.7 mm hg ($p < 0.05$). Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) increased by 0.51 p/a ($p < 0.05$) and occurred due to large bronchial tubes dilatation – by 11.2% ($p < 0.05$). Endothelial dysfunction decreased ($p < 0.05$). The CRP level decreased by 0.79 pg/ml ($p < 0.05$), IL-6 – by 1.7 pg/ml, TNF-α – by 17.6% ($p < 0.05$).

Conclusion. Atorvastatin inclusion in treatment of EH in combination with COPD promotes lipid exchange and endothelium function normalization, systemic inflammation activity decrease and improves BP daily rhythm and RF indexes.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и эссенциальная гипертензия (ЭГ) по показателям заболеваемости и смертности занимают первые места в мире [Фещенко, 2007; Коваленко, Корнацкий, 2008; Чучалин, 2008]. Заболеваемость ХОБЛ постоянно увеличивается и составляет во взрослой популяции Российской Федерации 609,4 на 100 тысяч населения [Авдеев, Баймаканова, 2008]. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции. При этом, крупные эпидемиологические исследования



продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как обычно считается, а сердечно-сосудистые события, обнаруживаемые не менее чем у 50% больных ХОБЛ. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся сердечно-сосудистые эффекты, в т.ч. повышение артериального давления (АД) [Barnes, Celli, 2009].

Высокая частота ЭГ обуславливает ее значение как фактора риска поражения органов-мишеней и основного фактора риска тяжелых необратимых сердечно-сосудистых заболеваний, определяющих длительность и качество жизни, смертность и инвалидность населения [Коваленко, 2010]. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие факторы риска: гиподинамия, ожирение, мужской пол, возраст [Чучалин, 2008]. Поэтому постоянно увеличивается число случаев сочетанного течения этих заболеваний. Лечение ХОБЛ на фоне ЭГ является весьма сложной проблемой клинической медицины. С одной стороны, β -адреноблокаторы, базисные средства лечения ЭГ и частых при этом ИБС, сердечной недостаточности, вызывают ухудшение бронхиальной проходимости и потому противопоказаны при ХОБЛ. С другой стороны, необходимые для лечения ХОБЛ β -адреномиметики, М-холиноблокаторы и метилксантины повышают уровень АД и риск возникновения инфаркта миокарда у пациентов с ИБС. В то же время исключение β -адреноблокаторов из терапии больных ЭГ и ИБС с сопутствующей ХОБЛ способствует повышению риска смерти больных на 40%, а отказ от использования бронходилататоров обуславливает прогрессирование легочной недостаточности [Фещенко, 2007]. Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ осложняют течение каждого из заболеваний из-за общности патогенетических механизмов, что доказывает целесообразность выбора терапевтических средств, влияющих на общие механизмы патогенеза. Следовательно, необходима разработка таких способов лечения, использование которых было бы патогенетически обосновано при каждом из этих заболеваний. Механизмы, лежащие в основе данных заболеваний, многообразны и пока недостаточно изучены. Одним из таких общих патогенетических механизмов при ЭГ и ХОБЛ является дефицит вазо- и бронходилататоров вследствие нарушения синтеза оксида азота (NO) в организме. Недостаточная продукция NO, во-первых, вызывает эндотелиальную дисфункцию периферических артерий и тем самым ухудшает течение ЭГ, а во-вторых, уменьшает бронхиальную проходимость при ХОБЛ. Это позволяет допустить, что у больных ЭГ и сопутствующей ХОБЛ средствами выбора могут быть препараты, увеличивающие образование NO в организме. Относящийся к таковым β -адреноблокатор небиволол, являющийся одновременно и стимулятором синтеза NO, в большом числе случаев, тем не менее, провоцирует бронхоспазм, и его применение при ХОБЛ ограничено. Одновременно такие донаторы NO, как органические нитраты, не проявляют высокой эффективности при лечении ХОБЛ. Причиной этого, в частности, может быть недостаточная концентрация препаратов в бронхах после их прохождения через печень. Антагонисты кальция, кроме антигипертензивного, обладают слабым бронходилатирующим действием, несколько снижают гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, уменьшают давление в легочной артерии. В то же время, при ХОБЛ неравномерность вентиляции и перфузии может частично компенсироваться гипоксической констрикцией легочных сосудов. Антагонисты кальция, уменьшая тонус сосудов, могут в таких случаях ухудшить газообмен.

Следовательно, необходимо выявление других общих патогенетических механизмов этих заболеваний и поиск более эффективных методов лечения. К общим патогенетическим механизмам обсуждаемых заболеваний следует также отнести системное воспаление. На мембране эндотелиоцитов появляются молекулы адгезии, обеспечивающие проникновение в сосудистую стенку Т-лимфоцитов и макрофагов. Воспалительные клетки крови образуют интерлейкины (IL)- 1 и 6, стимулирующие синтез С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и ангиотензиногена в печени. Ангиотензин II является основным антагонистом оксида азота (NO), угнетая его синтез, и превращая NO в токсический пероксинитрит, разрушает эндотелиоциты и окисляет липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые становятся опасными для организма. Ангиотензин II также увеличивает экспрессию на эндотелиоцитах рецепторов к ЛПНП и их поглощение [Yang, Ming, 2013]. Патогенетически оправданными препаратами в этой ситуации представляются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статины. Ингибиторы АПФ, являющиеся мощными активаторами синтеза NO, часто вызывают сухой кашель, хотя и не обусловленный бронхиальной обструкцией, однако усугубляющий проявления ХОБЛ, а также могут провоцировать бронхоспазм у таких больных.

Коррекция дислипидемии статинами, благодаря их липидным и нелипидным механизмам, может уменьшить дисфункцию эндотелия, проявления системного воспаления и улучшить течение ЭГ. Однако, влияние приема статинов на состояние бронхиальной проходимости, течение ЭГ и эффективность антигипертензивной и бронходилатирующей терапии изучено недостаточно, не разработаны методы эффективного лечения больных ХОБЛ в сочетании с ЭГ.

Цель

Целью исследования была оценка действия аторвастатина на суточный ритм АД и степень бронхиальной обструкции.



Материалы и методы

Были обследованы 30 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии (по классификации ВОЗ) в сочетании с ХОБЛ I-II стадии в возрасте от 41 до 64 лет, средний возраст обследованных составил 53.7 ± 1.1 лет. Давность заболевания ХОБЛ была в среднем 6.1 ± 1.3 лет, ГБ – 7.5 ± 1.3 лет. У 17 пациентов диагностирована артериальная гипертензия I степени, у 13 пациентов – АГ II степени.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали на компьютерном спирографе и пневмотахографе «Сфера 4.0.», с помощью которого регистрировали жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ). По спирограмме рассчитывали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (соотношение ОФВ₁/ЖЕЛ), а также максимальные объемные скорости в момент выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС_{25%}, то есть проходимость крупных бронхов), 50% ФЖЕЛ (МОС_{50%}, проходимость бронхов среднего калибра), 75% ФЖЕЛ (МОС_{75%}, проходимость мелких бронхов).

Исследования проводили в первой половине дня натощак или не ранее чем через 1.5 часа после приема пищи в положении сидя.

Суточный ритм АД характеризовали с помощью аппарата для суточного мониторирования АД (СМАД) ВАТ-41-2 (Украина).

Дисфункцию эндотелия сосудов оценивали доплерографически по изменению диаметра плечевой артерии (ДДПА) на фоне реактивной гиперемии (РГ) на аппарате ULTIMA PA. Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота нитритов (NOx) в крови определяли с реактивом Грисса на спектрофотометре «Specord 200 PC» (Analytik Jena).

Больные обследованы до и после трехмесячного приема аторвастатина, назначавшегося в дозе 20 мг 1 раз в день на фоне терапии лозартаном, амлодипином, обеспечившей до назначения статина достижение нормального уровня АД < 140/90 мм рт.ст.) и лазолваном, а также использования бронхолитика короткого действия по требованию. В исследование включали пациентов с плазменной концентрацией общего холестерина (ОХС) более 5.0 ммоль/л и ХС ЛПНП более 3.5 ммоль/л. У всех больных через 12 час после приема пищи измеряли концентрацию ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и коэффициента атерогенности (КА) унифицированными методами. Определяли трансаминазы (АЛТ и АСТ) как до начала терапии статином, так и периодически в процессе лечения. Больных предупреждали о необходимости обращаться к врачу при возникновении боли или слабости в мышцах, значительного недомогания или симптомов, похожих на проявления гриппа. При таких жалобах статины следовало отменить. Иммунологическое обследование включало определение показателей хронического системного воспаления – количественное содержание СРБ высокочувствительным методом, IL-6, IL-1, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Результаты обработаны статистически на персональном компьютере при помощи пакетов программ Microsoft Excel и «Statistica 6.0» с использованием стандартных методов статистики и проведения корреляционного анализа. Полученные результаты приведены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

Через 3 месяца терапии аторвастатином у всех больных ГБ в сочетании с ХОБЛ уровень ОХС плазмы крови не превышал рекомендованный уровень 4.5 ммоль/л. Средний уровень ОХС плазмы крови снизился ($p < 0.05$) на 30.7% (табл. 1). Показатели ХС ЛПНП у всех наблюдавшихся больных не превышали 2.60 ммоль/л, в среднем уменьшились на 44.3% ($p < 0.05$). Достоверных изменений показателей ХС ЛПВП не наблюдалось. Уровень ТГ достоверно снизился. Коэффициент атерогенности уменьшился в 1.7 раза ($p < 0.05$).

Таблица 1
Table. 1

Динамика липидного спектра плазмы крови у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии аторвастатином ($M \pm m$)
Dynamics of blood plasma lipid profile at patients with EH in combination with COPD against atorvastatin treatment ($M \pm m$)

Показатели липидного спектра	До приема аторвастатина	После 3-х месяцев приема аторвастатина
ОХС, ммоль/л	5.89 ± 0.13	$4.08 \pm 0.09^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.77 ± 0.07	$2.10 \pm 0.09^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.08 ± 0.05	1.10 ± 0.06
ТГ, ммоль/л	2.37 ± 0.09	$1.91 \pm 0.07^*$
КА	4.42 ± 0.19	$2.61 \pm 0.16^*$

Примечание: * – статистически достоверно по сравнению с показателем до проведения терапии аторвастатином ($p < 0.05$)



Таким образом, у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ вследствие 3-месячного приема аторвастатина липидный спектр крови значительно улучшился, что проявилось эффективным снижением не только уровня ОХС плазмы крови, но и его атерогенной фракции ХС ЛПНП. Содержание ХС ЛПВП возросло с 0.90 ± 0.03 до 1.10 ± 0.4 ммоль/л ($p < 0.05$). Уровень ТГ снизился с 1.59 ± 0.08 до 1.30 ± 0.7 ммоль/л ($p < 0.05$).

Терапия статином улучшила суточный ритм АД. Такие показатели (СМАД) как его среднесуточные уровни, степень ночного снижения (СНС) систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), утренний подъем (УП) и ДАД претерпели достоверные изменения ($p < 0.05$) в сравнении с их величиной, достигнутой до включения в лечение аторвастатина (табл. 2).

Таблица 2
Table. 2

Динамика показателей ФВД и СМАД у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии аторвастатином (M±m)

Dynamics of respiratory function and blood pressure monitoring indexes at patients with EH in combination with COPD against atorvastatin treatment (M±m)

Показатели СМАД и ФВД	До приема аторвастатина	После 3-х месяцев приема аторвастатина
ОФВ ₁ , л	1.84 ± 0.05	2.10 ± 0.07
Индекс Тиффно, %	55.6 ± 2.3	63.5 ± 2.7
МОС _{25%} , л/с	3.22 ± 0.10	3.55 ± 0.12
МОС _{50%} , л/с	2.37 ± 0.08	2.39 ± 0.07
МОС _{75%} , л/с	0.94 ± 0.03	1.07 ± 0.04
ЖЕЛ, л	3.17 ± 0.08	3.21 ± 0.07
ФЖЕЛ, л	2.44 ± 0.06	2.56 ± 0.08
САД, мм рт.ст.	135.2 ± 1.4	$126.1 \pm 1.2^*$
ДАД, мм рт.ст.	84.0 ± 1.1	$76.7 \pm 0.9^*$
СНС САД, мм рт.ст.	17.3 ± 0.7	$21.8 \pm 1.1^*$
СНС ДАД, мм рт.ст.	13.3 ± 0.4	$17.7 \pm 0.5^*$
УП САД, мм рт.ст.	36.3 ± 1.4	30.3 ± 1.2
УП ДАД, мм рт.ст.	27.9 ± 1.3	$22.2 \pm 1.0^*$
ВСАД, мм рт.ст.	13.0 ± 0.3	$11.5 \pm 0.3^*$
ВДАД, мм рт.ст.	8.5 ± 0.3	$7.1 \pm 0.2^*$
ИП САД, мм рт. ст./г	306.8 ± 28.4	$230.7 \pm 16.3^*$
ИП ДАД, мм рт. ст./г	167.5 ± 17.3	$112.1 \pm 10.0^*$
ИВ САД, %	55.1 ± 3.9	$41.1 \pm 2.5^*$
ИВ ДАД, %	39.4 ± 3.2	$29.7 \pm 1.9^*$

Примечание: * – статистически достоверно по сравнению с показателем до проведения терапии аторвастатином ($p < 0.05$)

Среднесуточный уровень САД снизился на 9.1 мм рт.ст. (6.7%; $p < 0.05$), ДАД – на 7.3 мм рт.ст. (8.7%; $p < 0.05$). В настоящее время не вызывает сомнения необходимость постоянного (пожизненно-го) лечения ЭГ. Показано, что даже небольшое снижение АД (на 13/6 мм рт.ст.) способствует уменьшению риска развития мозгового инсульта на 40%, инфаркта миокарда на 16% [Багрий А.Э. и др., 2009]. В то же время уменьшились показатели вариабельности САД (ВСАД) и ДАД (ВДАД), что следует оценивать как результат улучшения регуляции АД, поскольку уменьшение вариабельности АД снижает риск возникновения сосудистых осложнений артериальной гипертензии. СНС САД увеличилась на 4.5 мм рт.ст. (26.0%; $p < 0.05$), СНС ДАД возросла почти в той же мере – на 4.4 мм рт.ст. (33.0%; $p < 0.05$). Величина УП САД не изменилась, но величина УП ДАД достоверно уменьшилась на 5.7 мм рт.ст. (20.4%; $p < 0.05$). На фоне приема аторвастатина уменьшилась вариабельность АД. ВСАД снизилась на 1.5 мм рт.ст. ($p < 0.05$). ВДАД уменьшилась в той же мере – на 1.6 мм рт.ст. ($p < 0.05$). Результатом снижения АД было уменьшение нагрузки на органы-мишени, как видно из снижения показателей индекса площади (ИП) и индекса времени (ИВ).

Анализ сдвигов показателей СМАД под влиянием терапии аторвастатином показал их выраженные изменения у больных с более высоким уровнем ХС ЛПНП плазмы крови. Так, среднесуточный показатель САД у больных с уровнем ХС ЛПНП плазмы крови < 3.5 ммоль/л снизился на 4.7 ± 0.5 мм рт.ст., ДАД – на 4.0 ± 0.4 мм рт.ст., а у больных с уровнем ХС ЛПНП плазмы крови > 3.5 ммоль/л соответственно САД – на 7.8 ± 0.6 мм рт.ст. ($p < 0.05$), ДАД – на 7.2 ± 0.5 мм рт.ст. ($p < 0.05$). УП САД у больных с уровнем ХС ЛПНП плазмы крови < 3.5 ммоль/л снизился на 2.4 ± 0.2 мм рт.ст., тогда как у пациентов с уровнем ХС ЛПНП плазмы крови > 3.5 ммоль/л – на 4.3 ± 0.3 мм рт.ст. ($p < 0.05$).

Уменьшилось число пациентов с нарушенным суточным профилем САД на $9.2 \pm 3.1\%$ ($p < 0.01$), в частности уменьшилось количество пациентов с типом СМАД non-dipper. Улучшение суточного



профиля АД может быть обусловлено дополнительным вазодилатирующим эффектом аторвастатина. Эти данные указывают на даже несколько больший антигипертензивный эффект аторвастатина при повышенном уровне ХС ЛПНП. Это может свидетельствовать о способности статины повышать чувствительность рецепторов сосудистой стенки к воздействию антигипертензивных препаратов. По данным многоцентрового исследования ASCOT-LLA использование аторвастатина у больных артериальной гипертензией даже с нормальным или умеренно повышенным содержанием холестерина (6.5 ммоль/л) способствовало уменьшению случаев мозгового инсульта на 27% [Долженко, 2006].

Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, ХОБЛ — заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризуется оно не полностью обратимой бронхиальной обструкцией. Ограничение воздушного потока обычно прогрессирует и связано с характерным для ХОБЛ воспалительным ответом дыхательных путей на вредные частицы или газы, чаще всего связанные с курением. Величина $ОФВ_1$ колебалась от 1.85 л/с до 3.01 л/с, ее увеличение после курса лечения с включением аторвастатина составило в среднем 0.51 л/с ($28.4 \pm 11.2\%$; $p < 0.05$). Индекс Тиффно увеличился на $6.9 \pm 1.1\%$ ($p < 0.05$). Улучшение бронхиальной проходимости произошло преимущественно за счет дилатации крупных бронхов — величина $МОС_{25\%}$ увеличилась у всех больных в среднем на 11.2% и превысила 45% у всех больных (до лечения достигала лишь 33.5%). Величина $МОС_{50\%}$ несколько увеличилась только в 29.6% случаев ($p > 0.05$). Показатель $МОС_{75\%}$ не изменился ни у одного больного. Это позволяет допустить, что наиболее вероятной причиной уменьшения степени бронхиальной обструкции является стимуляция синтеза оксида азота, для которого характерна именно релаксация крупных бронхов. Аналогичные данные получены в исследовании риска обострения ХОБЛ у больных, принимавших статины [Wang et al., 2013].

1. С целью обсуждения механизмов, улучшающих суточный профиль АД и бронхиальную проходимость, проанализирована динамика функции эндотелия в системном кровотоке, то есть одного из важнейших факторов регуляции системного АД. При исследовании функции эндотелия ПА было установлено, что изменение показателей СМАД на фоне приема аторвастатина сочетались с увеличением прироста диаметра ПА с 0.38 ± 0.03 мм (8.2%) до 0.56 ± 0.05 мм (13.3%; $p < 0.05$). Увеличение прироста диаметра ПА на фоне РГ отметили у 24 больных (80%; $p < 0.05$), то есть у большинства принимавших аторвастатин. Таким образом, терапия аторвастатином восстановила функцию эндотелия, увеличив прирост диаметра ПА на фоне РГ до нормы. Доказательством именно эндотелийнезависимой вазодилатации под влиянием аторвастатина могут быть результаты пробы с нитроглицерином. При начальной пробе с нитроглицерином эндотелийнезависимая вазодилатация составила $+1.21 \pm 0.9\%$ и после лечения осталась такой же ($+1.25 \pm 1.0\%$). Следует специально подчеркнуть, что улучшение функции эндотелия произошло у всех обследованных больных. У 15 человек до лечения наблюдалась обратная реакция ПА на РГ — вазоспазм. Терапия аторвастатином сопровождалась изменением реакции сосудов со спазма на вазодилатацию у всех 15 лиц. Понятно, что неконтролируемая артериальная гипертензия служит мощным фактором риска сердечно-сосудистых катастроф и повышения смертности. Эти последствия ГБ связаны с недостаточной интенсивностью ангиогенеза в сочетании с повреждением эндотелия и эндотелиальной дисфункцией. Общей реакцией всех типов сосудов на артериальную гипертензию является уменьшение синтеза оксида азота. Механизм снижения АД под влиянием статинов связан с эффектом улучшения функционального состояния эндотелия резистивного сосудистого русла.

2. Улучшение эндотелиальной функции могло быть как результатом коррекции гиперхолестеринемии, так и следствием прямого действия аторвастатина на эндотелий путем его нелипидных эффектов. Быстрый вазодилатирующий эффект аторвастатина, наступивший через 3 месяца его приема, может быть объяснен тем, что для восстановления синтеза NO эндотелием необходимо всего несколько недель.

Следовательно, аторвастатин послужил фактором активации NOS в эндотелии сосудистой стенки. Известно, что конечными продуктами активации эндотелиальной NOS являются 1 молекула L-цитрулина и 1 радикал NO. Итак, прием статины способствует уменьшению степени дисфункции эндотелия, характеризующей интенсивность синтеза мощного эндотелиального фактора вазодилатации — оксида азота, содержание которого в плазме крови достоверно возросло (с 49.4 ± 2.7 до 58.9 ± 2.5 мкмоль/л; ($p < 0.05$)) у большинства больных (73.3%).

3. Общеизвестно, что статины благоприятно воздействуют на сигнальный путь, обеспечивающий биодоступность оксида азота. Они повышают экспрессию генов эндотелиальной NOS (eNOS) в клетках путем ингибции Rho-киназы, индуцируют полиаденилирование информационной рибонуклеиновой кислоты (РНК) eNOS Rho-зависимым путем, модулируя активность РНК-полимеразы II. Статины способствуют активации eNOS, снижая экспрессию кавеолина-1 в клетках эндотелия. В каталитически активной форме NOS слагается из двух идентичных субъединиц, каждая из которых связана с молекулой кальмодулина. В таком состоянии энзима метаболизм L-аргинина связан с перемещением электронов и нет связи электронов с образованием активной формы кислорода. Асимметричный диметиларгинин в настоящее время рассматривается в качестве ключевого медиатора, индуцирующего дисфункцию эндотелия, например, при атеросклерозе. Статины уменьшают уровень цирку-

лирующего асимметричного диметиларгинина при гиперхолестеринемии. Апрегуляция гуанозин-трифосфатциклогидролазы является главным механизмом, ответственным за опосредованное статинами повышение биодоступности оксида азота в сосудах. Аторвастатин редуцирует экспрессию и активность матриксных металлопротеиназ 9 *in vitro*. Статины способны оказывать прямое влияние на окислительно-восстановительный статус в середине клетки эндотелия, вызывая супрессию соответствующих путей транскрипции, в частности ядерного фактора каппа В, белка-активатора 1 (AP-1), которые регулируют экспрессию множества провоспалительных генов. Окислительно-восстановительное состояние клетки и провоспалительные стимулы активируют ядерный фактор каппа В (NF-κB), являющийся сигнальным путем в гладкомышечных клетках сосудов, зависит от геранилгеранилпирофосфата/фарнезилпирофосфата. В культуре гладкомышечных клеток сосудов аторвастатин ингибирует активацию ядерного фактора каппа В в результате влияния на него ФНО-α или ангиотензина II путем восстановления в цитоплазме уровня ингибитора этого ядерного фактора [Yang, Ming, 2013].

NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки, стимулирует там растворимую гуанилатциклазу, что ведет к повышению в клетке уровня цГМФ, снижающего концентрацию Ca^{2+} , в результате чего происходит расслабление гладкой мышцы и вазодилатация. Аналогичные процессы происходят и в бронхах. Значение дисфункции эндотелия при ХОБЛ подтверждается повышением активности системы эндотелина-1, уровни которого в крови, мокроте и моче при ХОБЛ коррелируют с тяжестью и прогнозом. В частности, современная литература много внимания уделяет такой функции оксида азота, как регуляция деятельности дыхательной системы, особенно бронхиальной проходимости. Расслабление бронхов опосредуется оксидом азота. Данные, позволяющие рассматривать оксид азота как медиатор дилатации бронхов одновременно предупреждающий их констрикцию, получены в клинических условиях [Коломиец и др., 2014].

Сопоставление величины, на которую уменьшились показатели ОХС и ХС ЛПНП, с величиной, на которую снизилась степень дисфункции эндотелия, выявило положительную средней силы и сильную корреляционную связь ($r=+0.487$, $p<0.05$ и $r=+0.653$, $p<0.01$). Сравнение сдвига показателей ХС ЛПНП и $ОФВ_1$ позволило отметить наличие между ними положительной корреляционной связи средней силы ($r=+0.449$, $p<0.05$). В других исследованиях было показано, что атрибутивный риск низкого $ОФВ_1$ в развитии летальности от ИБС (24–26%) был сравним с атрибутивным риском гиперхолестеринемии (21–25%). Улучшение состояния липидного обмена и функции эндотелия на фоне терапии аторвастатином сопровождалось снижением уровня провоспалительных маркеров.

Уровень показателя деструктивных изменений в тканях – СРБ – значительно уменьшился – на 0.79 пг/мл (29.2%; $p<0.05$). Его уровень после лечения аторвастатином – 1.91 ± 0.04 пг/мл – соответствует уровню низкого риска сердечно-сосудистых осложнений в то время, как до лечения (2.70 ± 0.06 пг/мл) он соответствовал умеренному риску. Важность противовоспалительного влияния статинов, маркером которого является снижение СРБ, была доказана в исследованиях JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT, Rotterdam study и др. [Briasoulis et al., 2013]

Уровень IL-6 уменьшился с 7.34 ± 0.59 пг/мл до 5.64 ± 0.69 пг/мл.

4. Уровень IL-1β у обследованных больных (26.9 ± 0.4 пг/мл) заметно (на 40.1%) снизился после комбинированной терапии с аторвастатином до 16.1 ± 0.3 пг/мл ($p<0.05$).

Изменения уровня ФНО-α после приема аторвастатина были аналогичными изменениям уровня IL-1β. После проведения терапии с аторвастатином уровень маркера стал достоверно ниже (2.8 ± 0.23 пг/мл; $p<0.05$) его исходного уровня (3.4 ± 0.29 пг/мл).

Перибронхиальное воспаление при ХОБЛ ведет к развитию системного воспаления, сопровождающегося повышением концентрации СРБ, провоспалительных цитокинов – IL-1β, 2 и 6, ФНО-α, матриксных металлопротеиназ, инактивации антипротеаз. Т- и В-клеточные механизмы, активирующиеся при этом, ведут к деградации эластина, которая, с одной стороны, участвует в формировании эмфиземы легких, а с другой, в модификации интимо-медиального сегмента артерий и прогрессировании системной артериальной гипертензии [Коломиец В.В., 2013]. Системное воспаление и постоянная гипоксия при ХОБЛ угнетают системный эндотелиальный синтез оксида азота, а его коррекция защищает легкие от прогрессирования интерстициального фиброза и противостоит гипертензивным эффектам ренин-ангиотензиновой системы, как на уровне периферических резистивных сосудов, так и на уровне интравенальной гемодинамики. Длительное повышение АД активирует внутриклеточные молекулы адгезии-I (intercellular adhesion molecule), вызывает периваскулярное накопление лейкоцитов в мозговой ткани, активирует микроглиальные клетки, запускающие фагоцитоз и локальные воспалительные процессы, поражающие сосуды. Включение в комбинированное лечение статинов способствует уменьшению секреции мононуклеарами периферической крови интерлейкина-1β [Yang, Ming, 2013]. Хроническое воспаление при артериальной гипертензии повышает риск развития атеросклероза. Статины проявляют противовоспалительные эффекты. У больных артериальной гипертензией с повышенным уровнем интерлейкина-1β, секретируемого клетками периферической крови, которые принимали статин, определяли снижение этого цитокина. Однако оно не коррелировало с изменениями уровня липидов крови. В условиях дислипидемии окисленные ЛПНП снижают актив-



ность эндотелиальной NO-синтазы, а также биодоступность оксида азота. Молекулы адгезии, появляющиеся на мембране эндотелиоцитов, обеспечивают проникновение в сосудистую стенку Т-лимфоцитов и макрофагов. Воспалительные клетки крови вырабатывают интерлейкины, стимулирующие синтез СРБ, фибриногена и ангиотензиногена в печени. Ангиотензин II активизирует синтез свободных радикалов, что ведет к модификации ЛПНП и стимулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, а также ангиотензин II увеличивает экспрессию на эндотелиоцитах рецепторов к ЛПНП и вызывает усиленное поглощение ЛПНП эндотелиоцитами. Прием статинов эффективно нормализует работу эндотелиальной NO-синтазы, осуществляющей непрямым противовоспалительный эффект на сосудистую стенку [Долженко, 2006].

Определение содержания провоспалительных цитокинов у больных с суточным профилем АД “night-peakers”, показало снижение у этих больных уровней ($p < 0.05$) провоспалительных цитокинов. Так, уровень IL-1 β в среднем достоверно снизился в этой подгруппе с 28.7 ± 0.3 пг/мл до 16.1 ± 0.2 пг/мл. Такая же тенденция наблюдалась и относительно изменений содержания ФНО- α . У пациентов с суточным профилем АД “night-peakers” уровень ФНО- α снизился в среднем с 18.7 ± 0.1 пг/мл до 11.9 ± 0.1 пг/мл ($p < 0.05$).

5. По-видимому, дополнительный антигипертензивный эффект аторвастатина обусловлен его действием на эндотелий, как непосредственно, так и опосредованно – положительным влиянием на маркеры системного воспаления путем коррекции гиперхолестеринемии и дислипидемии и путем стимуляции синтеза NO.

Прием статинов эффективно нормализует работу эндотелиальной NO-синтазы, что оказывает непрямым противовоспалительный эффект как в сосудистой стенке, так и в стенке крупных бронхов [Gestel et al., 2008].

Вывод

Применение аторвастатина у пациентов с ЭГ в сочетании с ХОБЛ способствовало нормализации липидного обмена, функции эндотелия, снижению активности системного воспаления, а также улучшению суточного ритма АД и функции внешнего дыхания.

Список литературы References

- Авдеев С.П., Баймаканова Г.Е. 2008. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонология, 1: 5-13.
- Avdeev S.P., Bajmakanova G.E. 2008. HOBL i serdechno-sosudistyje zabojevanija: mehanizmy asociacii. Pul'monologija. 1: 5-13. (in Russian).
- Багрий А.Э. и др. 2009. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск. Киев, «Четверта хвиля», 160.
- Bagrij A.Je. i dr. 2009. Arterial'naja gipertenzija i serdechno-sosudistyj risk. Kiyev, Chetverta hvilja, 160. (in Russian).
- Долженко М.Н. 2006. Следует ли менять стандарты в лечении артериальной гипертензии? Результаты исследований ASCOT и ALLHAT. Український кардіологічний журнал, 1: 7-13.
- Dolzhenko M.N. 2006. Sleduet li menjat' standarty v lechenii arterial'noj gipertenzii? Rezul'taty issledovanij ASCOT i ALLHAT. Ukrain's'kij kardiologichnij zhurnal. 1: 7-13. (in Russian).
- Коваленко В.М., Талаева Т.В., Братусь В.В. 2010. Значимость артериальной гипертензии как фактора сердечно-сосудистой патологии, механизмы ее проатерогенного действия. Український кардіологічний журнал, 1: 28-41.
- Kovalenko V.M. i dr. 2010. Znachimost' arterial'noj gipertenzii kak faktora serdechno-sosudistoj patologii, mehanizmu ee proaterogenogo dejstvija. Ukrain's'kij kardiologichnij zhurnal. 1: 28-41. (in Russian).
- Коломиец В.В. и др. 2013. Лечение больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца с использованием донатора NO. Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей, 2 (17): 36-42.
- Kolomiyets V.V. i dr. 2013. Lechenie bol'nyh hronicheskim obstruktivnym zabojevaniem legkih v sochetanii s ishemicheskoj bolezn'ju serdca s ispol'zovaniem donatora NO. Pytannja eksperymental'noi ta klinichnoi medycyny: zbirnyk statej. 2 (17): 36-42. (in Russian).
- Чучалин А.Г. 2008. Хроническое обструктивное заболевание легких и сопутствующие заболевания. Терапевтический архив, 8: 45-50.
- Chuchalin A.G. 2008. Hronicheskoe obstruktivnoe zabojevanie legkih i soputstvujushhie zabojevanija. Terapevticheskij arhiv. 8: 45-50. (in Russian).
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. 2008. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз. Київ: 66-79.
- Kovalenko V.M., Kornac'kij V.M. 2008. Hvoroby systemy krovoobigu: dynamika ta analiz. Kyi'v: 66-79. (in Ukrainian).
- Коломиець В.В. 2013. Значення корекції дисліпідемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та есенціальну гіпертензію. Міжнародний вісник медицини, 6 (2): 31-342.
- Kolomiyets V.V. 2013. Znachennja korekcii' dyslipidemii' u hvoryh na hronichne obstruktivne zahvorjuvannja legenyv ta esencjal'nu gipertenziju. Mizhnarodnyj visnyk medycyny. 6 (2): 31-342 (in Ukrainian).



Фещенко Ю.І. 2007. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОБЛ з супутньою патологією серцево-судинної системи. Український пульмонологічний журнал, 1: 6-16.

Feshhenko Ju.I. 2007. Aktual'ni problemy diagnostyky i terapii' HOZL z suputn'oju patologijeju sercevo-sudynnoi' systemy. Ukraïns'kyj pul'monologichnyj zhurnal, 1: 6-16 (in Ukrainian).

Barnes P.J., Celli B.R. 2009. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur. Respir. J., 33: 1165-1185.

Briasoulis A. et al. 2013. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 5 (15): 310-320.

Gestel Y. et al. 2008. Effect of statin therapy on mortality in patients with periferal arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Cardiol, 102: 192-196.

Wang M.T. et al. 2013. Statin use and risk COPD exacerbation requiring hospitalization. Am. J. Med., 126: 598-606.

Yang L., Ming X-F. 2013. Atorvastatin inhibits the 5-Lipoxygenase pathway and expression of CCL3 to alleviate atherosclerotic lesions in atherosclerotic ApoE knockout mice. J. Cardiovasc. Pharmacol, 62 (2): 205-211.