

*На правах рукописи*



**Кулик Екатерина Геннадьевна**

**ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА  
ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ И ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ РАЗНОГО РИСКА**

14.01.25- пульмонология (медицинские науки)

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Благовещенск - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук, доцент Павленко Валентина Ивановна

**Официальные оппоненты:**

**Молчанова Ольга Викторовна**, доктор медицинских наук, доцент, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, кафедра "Терапии и профилактической медицины", профессор.

**Наумов Денис Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, заведующий.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится **28 июня в 14:30 ч.**

на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.199.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Согласно современным представлениям хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) это мультифакториальное заболевание, которое проявляется различными клиническими фенотипами и многообразными внелегочными эффектами, что диктует дифференцированный подход к лечению и реабилитации каждого пациента (Авдеев С.Н., 2011; Айсанов З.Р. и соавт., 2013). По данным многоцентрового эпидемиологического исследования GARD (2012-2013гг.) в России среди лиц с респираторными симптомами диагноз ХОБЛ встречается в 21,8% случаев (Чучалин А.Г. и соавт., 2018). На сегодняшний день летальность от ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени обструкции занимает 3-е место в мире и составляет около 3 млн. человек в год (Ruscroft et al., 2012). Большая часть финансовых расходов приходится на обострения ХОБЛ, во время которых состояние больных характеризуется резким ухудшением самочувствия с выраженными клиническими симптомами, усугублением бронхиальной обструкции и снижением качества жизни, что служит основанием для эскалации медикаментозной терапии (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017). Частые обострения являются независимым прогностическим фактором ХОБЛ взаимосвязанным с частотой смертности (Биличенко Т.Н. и соавт, 2016; Со А.К., 2018).

В современном научном мире ведется большое количество исследований, изучающих возможности лечения ХОБЛ, его прогнозирования и реабилитации больных (Овчаренко С.И. и соавт., 2013; Лещенко И.В., 2015; Айсанов З.Р. и соавт, 2017). Однако возникает множество противоречий между учеными об универсальных прогностических критериях ХОБЛ, которые могли бы информативно предположить не только фенотип заболевания, но и ответ на терапию. Мало изученным остается влияние противовоспалительной терапии на клиническое течение и прогноз

заболевания у больных ХОБЛ категории низкого риска (Шевцова В.И. и соавт., 2016).

Известно, что применение противовоспалительной терапии является патогенетической основой лечения ХОБЛ и имеет большую практическую значимость. В последнее время обсуждаются перспективы применения рофлумапта из группы ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) в качестве препарата для патогенетического лечения ХОБЛ. Однако, на сегодняшний день вопросы влияния рофлумапта на системные проявления заболевания, долгосрочный прогноз, критерии дифференцированного отбора пациентов с ожидаемым эффективным ответом на лечение в зависимости от фенотипа заболевания и длительности терапии остаются мало изученными.

### **Степень разработанности темы исследования**

Современные представления о ХОБЛ с позиции патофизиологических основ, фенотипирования, диагностики и лечения получены путем глубокого детального анализа более 300 научных работ отечественных и зарубежных исследователей. Особое внимание обращено на изучение патогенетических механизмов развития системного воспаления и его внелегочных проявлений, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией (Татаркина Н.Д. и соавт., 2013; Ахменеева А.Х. и соавт., 2014; Будневский А.В. и соавт., 2014; Мамаева М.Г. и соавт., 2014; Павленко В.И., 2014; Чучалин А.Г. и соавт., 2014; Цыбиков Н.Н. и соавт., 2016; Гайнитдинова В.В. и соавт., 2015). Изучаются противовоспалительные эффекты препаратов, применяемых в лечении ХОБЛ, показания к их назначению и критерии дифференцированного отбора больных для достижения оптимального контроля лечения (Игнатова, Г.Л., 2014; Белевский А.С. и соавт., 2015; Визель И.Ю. и соавт., 2016; Barnes, P.J., 2016).

## **Цель исследования**

Установить влияние противовоспалительной терапии ингибитором ФДЭ-4 на показатели системного воспаления, артериальной ригидности, функции внешнего дыхания и долгосрочный прогноз при хронической обструктивной болезни легких высокого и низкого риска.

## **Задачи:**

1. Изучить влияние противовоспалительной терапии рофлумастаном на показатели системного воспаления при ХОБЛ категории низкого и высокого риска при долгосрочном и краткосрочном режимах лечения.

2. Оценить воздействие противовоспалительной терапии рофлумастаном на показатели эндотелиальной сосудистой дисфункции и риск развития ишемии миокарда у больных ХОБЛ низкого и высокого риска.

3. Определить изменения клиничко-функциональных параметров и функции внешнего дыхания в зависимости от длительности противовоспалительной терапии у больных ХОБЛ с низким и высоким риском.

4. Оценить риск развития обострений у больных ХОБЛ различных категорий риска при длительной противовоспалительной терапии.

5. Изучить влияние рофлумастана на долгосрочный прогноз ХОБЛ низкого и высокого риска.

6. На основании полученных закономерностей разработать способы прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии рофлумастаном у больных ХОБЛ низкого и высокого риска.

## **Научная новизна**

Установлено, что у больных ХОБЛ с низким риском при включении рофлумастана в лечение более 1 месяца отмечается достоверное снижение активности показателей системного воспаления; у больных ХОБЛ с высоким риском наибольший положительный ответ биомаркеров воспаления на

терапию рофлумиластом, в сравнении со стандартной терапией, отмечается через 6 месяцев лечения и более.

Показано, что при длительном включении рофлумиласта в комплексную терапию наблюдается улучшение параметров артериальной ригидности (АР) как у больных с низким риском, так и у больных ХОБЛ с высоким риском.

Установлено, что включение препарата приводит к снижению эндотелина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина (Гц) при ХОБЛ низкого риска через 1 месяц лечения, при ХОБЛ высокого риска - через 6 месяцев. Показано, что при применении противовоспалительного препарата в долгосрочном режиме отмечается достоверное снижение продукции фактора Виллебранда (ФВ) у больных ХОБЛ низкого риска и тенденция к снижению показателя у больных ХОБЛ с высоким риском.

Получены новые сведения об изменениях клинико-функциональных параметров у пациентов ХОБЛ на фоне разных фармакологических схем. Доказано, что включение рофлумиласта в комплексную терапию приводит к снижению выраженности респираторных проявлений и улучшению качества жизни по тесту САТ (COPD Assessment Test) через 1 месяц лечения при обоих фенотипах.

Согласно спирометрической классификации ХОБЛ в 1-й группе преобладали пациенты со среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции, во 2-й группе большая часть больных имела тяжелую степень обструктивных нарушений. Изучая результаты спирометрического исследования на фоне длительного лечения рофлумиласта в составе комплексной терапии, отмечено, что в группе больных ХОБЛ с низким риском показатель объем форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) достоверно улучшился на 21,6%, в сравнении с исходным уровнем, при этом описываемая динамика показателя отмечена у 48,9% больных, у 8,9% больных отмечено снижение показателя. В группе пациентов с высоким риском при включении в терапию рофлумиласта прирост показателя, в среднем, составил 11,5%, в сравнении с исходными значениями, и был

отмечен у 26,1% обследуемых лиц, у 31,9% группы отмечено снижение  $ОФВ_1$ .

Подтверждено, что применение рофлумаиаста в составе комбинированной терапии в течение 12 месяцев у больных ХОБЛ с низким и высоким риском достоверно снижает риск развития обострений и удлиняет время до наступления следующего обострения.

Доказана возможность прогнозирования положительного эффекта длительного лечения (в течение 12 месяцев) рофлумаиастом для больных ХОБЛ, путем оценки маркеров системного воспаления (фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (IL)-6, IL-8) и оценочного теста САТ. Разработана математическая модель прогнозирования эффективности лечения противовоспалительным препаратом рофлумаиастом для больных ХОБЛ с низким и с высоким риском. Доказано, что лечение рофлумаиастом приводит к снижению риска появления ишемии миокарда.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты исследования дополняют знания о ХОБЛ с позиции активности системного воспаления, выраженности клинико-функциональных нарушений, эндотелиальной сосудистой дисфункции (ЭД) и взаимосвязи этих процессов у больных категории низкого и высокого риска.

Доказана целесообразность применения рофлумаиаста в составе комплексной терапии ХОБЛ у больных с низким риском, так как установлено его положительное влияние на активность системного воспаления (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, СРБ, фибриноген), выраженность респираторных жалоб и качество жизни, на показатели ЭД (параметры АР и биохимические биомаркеры функциональной активности сосудистого эндотелия). Длительное применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумаиаста способствует повышению показателя  $ОФВ_1$  у 48,9% больных ХОБЛ низкого риска,

снижению частоты обострений за год (ЧОГ) лечения и относительный риск (ОР) развития обострений.

Обоснована необходимость дополнительного включения рофлумаиаста в лечение больных ХОБЛ высокого риска, на основании полученных данных о динамике показателей системного воспаления (СРБ, провоспалительных цитокинов), ЭД (параметров АР и содержания ЭТ-1, Гц). Отмечено улучшение клинического течения заболевания и функции внешнего дыхания (ФВД) за счет увеличения ОФВ<sub>1</sub> у 26,1% пациентов. Длительное применение рофлумаиаста у больных категории высокого риска снижает ОР частых обострений на 43% и удлиняет временной промежуток до наступления последующего обострения до  $9,33 \pm 0,59$  месяцев.

По результатам анализа динамики клинико-функциональных параметров и показателей системного воспаления выявлены факторы (провоспалительные цитокины, тест САТ), определяющие клиническую эффективность долгосрочной терапии с применением рофлумаиаста у пациентов ХОБЛ с низким и высоким риском.

На основании выявленных закономерностей созданы способы прогнозирования эффективности долгосрочного применения рофлумаиаста для больных ХОБЛ в зависимости от категории риска.

Для уменьшения риска развития эпизодов ишемии миокарда больным ХОБЛ с высоким риском рационально включать рофлумаиаст в комплексное лечение в течение 12 месяцев.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В настоящем исследовании участвовало 114 больных ХОБЛ и 20 здоровых добровольцев. Научная работа носит открытый, проспективный, сравнительный характер и соответствует требованиям Хельсинской декларации. Пациенты наблюдались в динамике, в соответствии с контрольными точками исследования - через 1, 6, 12 месяцев проводимой терапии. При личной явке каждого респондента выполнялся следующий

диагностический комплекс: оценка выраженности клинических симптомов, выполнение спирометрии, клинического и биохимического анализов крови, определение содержания показателей системного воспаления (СРБ, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и ЭД (ЭТ-1, Гц, ФВ) методом иммуноферментного анализа, проведение сфигмографии, регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточный ЭКГ-мониторинг по Холтеру. Дизайн исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью лицензионного прикладного пакета Statistica 10.0. Полученные данные проанализированы параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с соблюдением закона о нормальном распределении признака. Достоверность различий принималась при  $p < 0,05$ .

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Краткосрочное применение противовоспалительной терапии рофлумастром у больных ХОБЛ категории низкого риска и длительное применение у больных категории высокого риска на фоне базисной терапии способствует снижению активности системного воспаления.

2. Долгосрочное включение рофлумапта в терапию больных ХОБЛ как низкого, так и высокого риска приводит к улучшению параметров АР и маркеров функциональной активности сосудистого эндотелия, а также способствует снижению риска развития ишемии миокарда у больных ХОБЛ категории высокого риска.

3. Применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумапта способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, улучшению качества жизни по тесту САТ у больных ХОБЛ с высоким и низким риском. Дополнительное включение рофлумапта в лечение ХОБЛ приводит к повышению ОФВ<sub>1</sub> у 48,9% пациентов с низким риском и у 26,1% больных с высоким риском.

4. Включение рофлумиласта в комплексное лечение ХОБЛ категории высокого и низкого риска способствует улучшению долгосрочного прогноза заболевания за счет уменьшения риска развития обострений и удлинения временного промежутка между ними.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Научные положения и выводы выполненной работы являются обоснованными и сделаны на основании достаточного количества исследований, с использованием современных лабораторных методов и сертифицированного оборудования. Статистических анализ данных проводился с помощью электронных прикладных пакетов методами вариационной статистики. Результаты диссертационного исследования были представлены в виде докладов на следующих научных мероприятиях: конкурс инновационных проектов молодых ученых, студентов, практических врачей, посвященного дню российской науки, 100-летию со дня рождения Н.М. Амосова (Благовещенск, 2014); XIV, XV региональные научно-практические конференции с межрегиональным и международным участием «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2013, 2014); XII российско-китайский биомедицинский форум «Инновационные методы лечения в традиционной российской и китайской медицине» (Благовещенск, 2015); VII съезд врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2017); X, XII международная научная конференция «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2016, 2018).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 31 научная статья, их них 9 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России. По теме диссертационного исследования имеется 1 патент на изобретение РФ.

## **Личный вклад автора**

Автору диссертационной работы принадлежит непосредственное участие в литературном поиске по теме исследования, разработке дизайна и регистрационной карты больного, в отборе участников исследования, статической обработке собственных результатов исследования, обобщении и интерпретации полученных данных, публикации научных трудов.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста, оснащена графическим материалом из 23 таблиц и 20 рисунков и включает: литературный обзор, характеристику клинических групп и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, заключение, список сокращений и литературных источников. Список литературы состоит из 251 источников, в том числе 130 отечественных и 121 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В условиях пульмонологического отделения и поликлиники ДНЦ ФПД и пульмонологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» проведено обследование 134 человек, среди которых 114 больных ХОБЛ и 20 здоровых добровольцев. Диагноз ХОБЛ выставлялся с учетом интегральной оценки заболевания согласно рекомендациям современных документов: Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10); Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (пересмотр 2013, 2017 г.); Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества (2014, 2018), Национального руководства по пульмонологии под редакцией Чучалина А.Г. (2009).

Продолжительность периода наблюдения составила 12 месяцев, с контрольными точками обследования через 1, 6, 12 месяцев лечения. Для

решения поставленных задач больные ХОБЛ были разделены на две группы: 1-я группа представлена пациентами категории А, В, во 2-ю группу вошли пациенты категории С, D, согласно GOLD (2017). Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы в зависимости от объема проводимой терапии: подгруппы 1А и 2А составили больные, которым к стандартной терапии дополнительно назначен рофлумиласт перорально по 500 мкг ежедневно; подгруппы 1Б и 2Б – пациенты, получающие стандартное лечение, согласно предпочтительной схеме лечения (GOLD, 2017).

В группу контроля включено 20 некурящих добровольцев, средний возраст которых составил  $57,65 \pm 1,9$  года.

Среди обследованных больных преобладали мужчины (92,9%). В 1-й группе средний возраст составил  $57,12 \pm 1,1$  лет, во 2-й группе -  $61,4 \pm 1,6$  год ( $p < 0,05$ ). По анамнезу курения 1-я и 2-я группы были сопоставимыми. Длительность ХОБЛ колебалась от 2 до 28 лет (в 1-й группе -  $10,81 \pm 0,75$  лет, во 2-й группе -  $14,6 \pm 2,5$  года). В 1-й группе частота обострений в году (ЧОГ) составила в среднем  $1,08 \pm 0,07$  раз/год. Во 2-й группе -  $2,17 \pm 0,09$  раз/год.

На основании интегральной оценки ХОБЛ среди общего числа больных ХОБЛ к категории А отнесено 16 больных (14,0%), категории В- 30 пациентов (26,3%), категории С - 20 больных (17,5%), категории D- 48 больных (42,2%).

Согласно современной классификации ХОБЛ по степени ограничения воздушного потока в 1-й группе преобладали пациенты со среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции, во 2-й группе большая часть больных имела тяжелую степень обструктивных нарушений.

Программа обследования включала общеклинические, функциональные, лабораторные методы исследования. Для оценки выраженности системных воспалительных реакций и ЭД в каждой контрольной точке исследования методом твердофазного иммуноферментного анализа в условиях иммунологической лаборатории в сыворотке крови определялась концентрация следующих показателей: IL-6, IL-8 (реагент-наборы «Вектор-

Бэст, Россия), TNF- $\alpha$ , СРБ (тест-системы «Biochemmack», Австрия), ЭТ-1 (ИФА-набор «Biomedica Gruppe», Австрия), ФВ (тест-система TECHNOZYM vWF Ag ELISA «Technoclone», Австрия), Гц (диагностический набор «Axis-Shield», Норвегия).

Для выявления эпизодов ишемии миокарда во всех контрольных точках исследования выполнялись ЭКГ и суточный ЭКГ-мониторинг по Холтеру (по показаниям).

Для оценки выраженности ЭД сосудов у пациентов ХОБЛ использовался метод измерения АР с помощью сфигмографа и сфигмоманометра «VaSera VS-1000» («Fukuda Denshi», Япония) в основном режиме. Для анализа нами учитывались следующие регистрируемые показатели: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) справа и слева, индексы аугментации (AI) во время систолы.

### **Результаты собственных исследований**

При исследовании активности системного воспаления у больных ХОБЛ выявлены некоторые особенности выраженности биомаркеров для каждого фенотипа. У больных ХОБЛ с низким риском отмечен более высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-6,8), которые инициируют иммунный ответ и регулируют длительность и интенсивность воспаления. В то время как у больных ХОБЛ с высоким риском выявлена более высокая продукция СРБ, которая, как известно, коррелирует с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (Прозорова Г.Г. и соавт. 2017; Emerging Risk Factors Collaboration and al., 2010).

Высокий практический интерес имеют результаты комплексной терапии ХОБЛ с включением рофлумапта, которые показывают (рис.1), что краткосрочное применение ингибитора ФДЭ-4 (1 месяц) у больных с низким риском приводит к достоверному снижению показателей системного воспаления (СРБ, провоспалительные цитокины, TNF- $\alpha$ ).

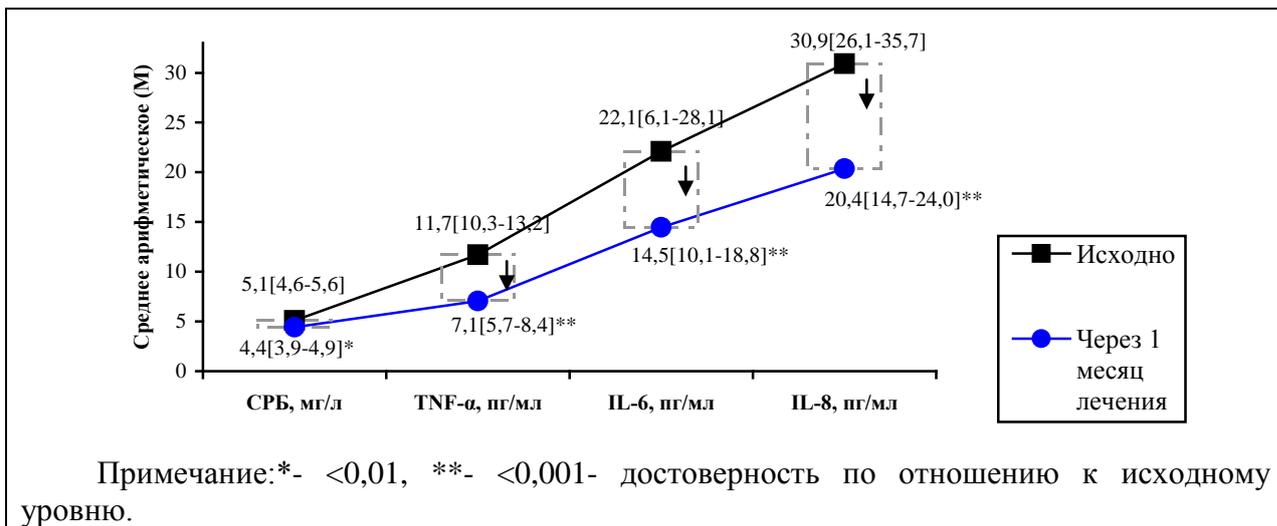


Рисунок 1. Изменение активности показателей системного воспаления при краткосрочном применении рофлумиласта у больных ХОБЛ низкого риска.

У больных с высоким риском обострений (рис.2) наибольшие изменения уровня маркеров системного воспаления достигнуты при лечении в течение 6 месяцев и более (CRP, IL-6, IL-8, TNF-α).

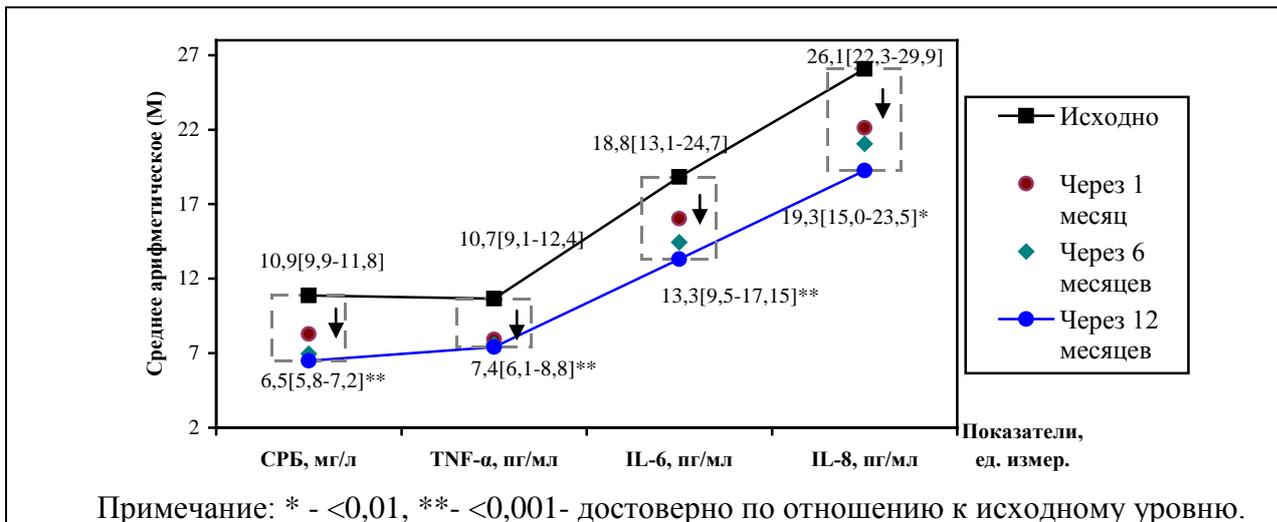


Рисунок 2. Влияние длительного лечения ХОБЛ высокого риска с включением рофлумиласта на показатели системного воспаления.

Важно отметить, что в обеих группах маркеры системного воспаления не достигли уровня здоровых лиц, что указывает на сохраняющееся персистирующее воспаление, даже на фоне проводимой терапии.

В лечении ХОБЛ весьма актуальна коррекция кардиоваскулярных рисков, которые влияют на течение заболевания и дальнейший прогноз. «Золотым» стандартом определения состояния сосудистой стенки является измерение AP. В ходе нашего исследования выявлено, что у больных ХОБЛ

обеих групп отмечается достоверное ускорение СРПВ (м/с) и увеличение САVI справа и слева (ед.), в сравнении со здоровыми лицами, при этом в 1-й группе СРПВ была выше, чем во 2-й ( $p < 0,01$ ).

В таблице 1 показано, что включение в комплексную терапию рофлумапта больным ХОБЛ как высокого, так и низкого риска, приводит к существенному замедлению СРПВ, снижению AI и тенденции к уменьшению индексов САVI.

Таблица 1

Динамика некоторых показателей AP у больных ХОБЛ низкого и высокого риска через 6 и 12 месяцев лечения ( $M \pm 95\%DI$ )

Показатели	подгруппы больных	исходно	2-я контрольная точка	3-я контрольная точка
СРПВ, м/с	1А (n=22)	10,01[9,27-10,75]	8,85[8,6-9,1]*	8,29[7,15-9,44]**
	2А (n=38)	8,12[7,57-8,67]	7,02[6,43-7,61]*	6,90[6,32-7,48]**
R-CAVI, ед.	1А (n=22)	8,92[7,95-9,89]	8,50[7,86-9,15]	8,39[7,57-9,20]
	2А (n=38)	9,57[9,05-10,09]	8,80[8,44-9,17]	8,60[8,14-9,06]*
R-AI, ед.	1А (n=22)	1,25[1,11-1,39]	1,01[0,96-1,12]*	1,12[1,14-1,53]
	2А (n=38)	1,44[1,36-1,52]	1,31[1,25-1,41]	1,33[1,26-1,55]*

Примечание: \*-<0,05, \*\*-<0,01- достоверно, в сравнении с исходными данными.

Также на фоне применяемой терапии была изучена динамика наиболее информативных биохимических маркеров ЭД, таких как ЭТ-1 (фмоль/л), Гц (мкмоль/л), ФВ (Ед/мл).

Выявлено, что до начала лечения у больных ХОБЛ обеих групп исходный уровень изучаемых показателей был достоверно выше референсных значений. При этом корреляционный анализ выявил тесные взаимосвязи между показателями системного воспаления и биомаркерами ЭД (рис.3). Так, обнаружены сильные положительные корреляции между ФВ и СРБ ( $r=0,54$ ;  $p < 0,001$ ), ЭТ-1 и IL-6 ( $r=0,52$ ;  $p < 0,001$ ), Гц и IL-6 ( $r=0,54$ ;  $p < 0,001$ ).

При лечении рофлумаптом у пациентов с ХОБЛ низкого риска отмечена положительная динамика ЭТ-1, Гц через 1 месяц и достоверное снижение содержания ФВ - через 6 месяцев.

У категории высокого риска снижения уровня ЭТ-1 отмечено через 1 месяц, концентрации Гц - через 6 месяцев.

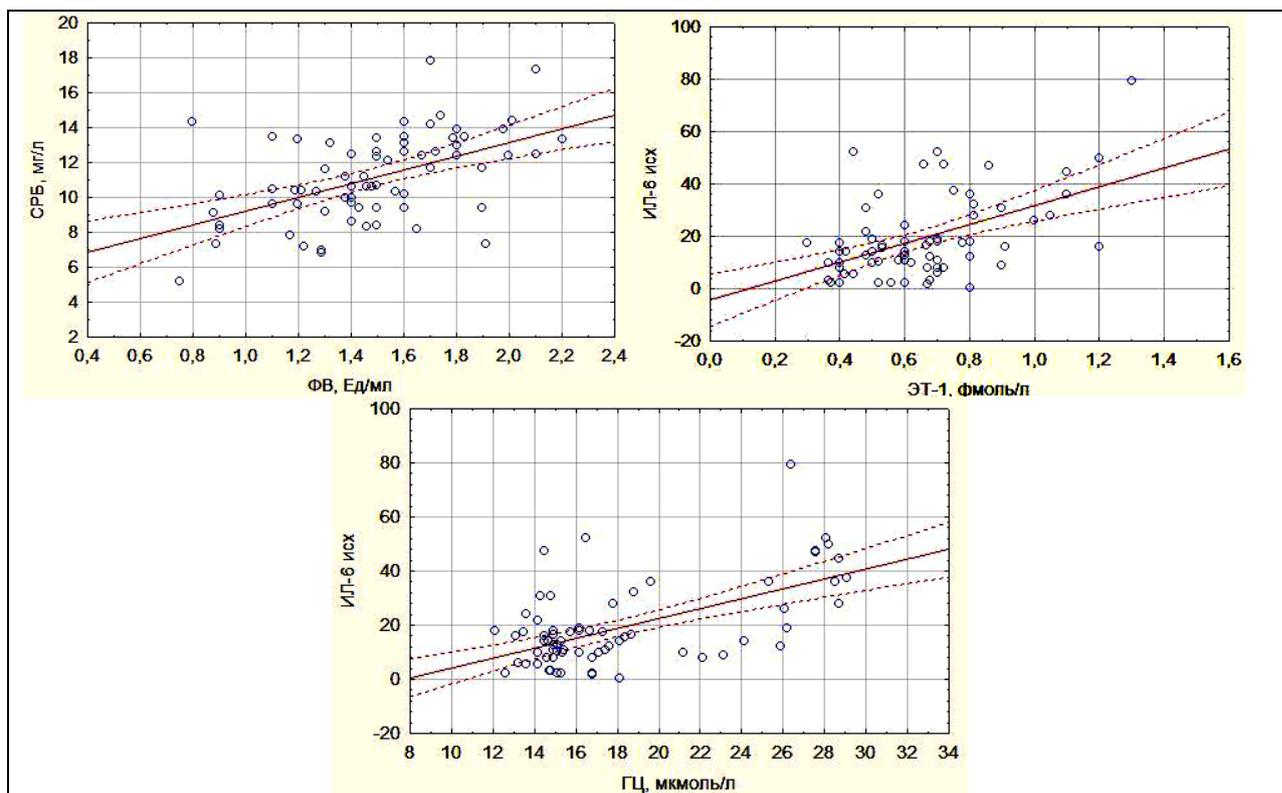


Рисунок 3. Корреляционный анализ между биомаркерами ЭД и воспаления у больных ХОБЛ.

Также через 12 месяцев противовоспалительной терапии выявлена тенденция к снижению концентрации ФВ. Важно отметить, что у больных ХОБЛ как высокого, так и низкого риска биомаркеры ЭД через 12 месяцев лечения были выше уровня здоровых лиц.

Результаты проведенного комплексного лечения с применением рофлумапта в течение 12 месяцев показали положительное влияние проводимой терапии на основные клиничко-функциональные параметры ХОБЛ на протяжении всего периода наблюдения. Так, основные респираторные жалобы (кашель, мокрота, одышка по шкале mMRC) и суммарный балл теста САТ существенно уменьшились вне зависимости от фенотипа уже через 1 месяц лечения ингибитором ФДЭ-4 ( $p < 0,01$ ) и были достоверно менее выражены, чем на фоне стандартной терапии, как у больных ХОБЛ с низким, так и с высоким риском.

Анализ влияния рофлумапта на ФВД показал, что противовоспалительная терапия способствует улучшению показателя  $ОФВ_1$  у

больных ХОБЛ с низким риском в 48,9% случаев; у больных ХОБЛ с высоким риском в 26,1% случаев (рис.3).

Следует отметить, что соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в обеих группах через 12 месяцев наблюдения значительно не изменилось, однако в подгруппах с применением рофлумиласта было достоверно выше, чем на фоне стандартной бронхолитической терапии ( $p < 0,05$ ).

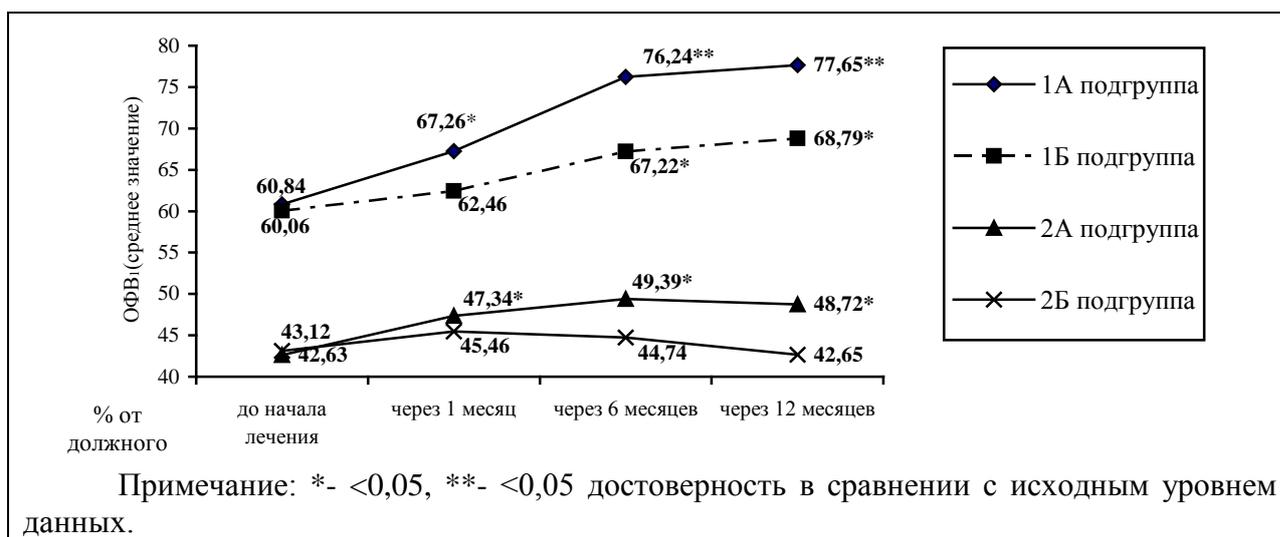


Рисунок 3. Динамика ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ на фоне лечения в зависимости от фенотипа и схемы лечения.

Известно, что обострения ХОБЛ резко ухудшают состояние больного и приводят к прогрессированию заболевания. Для оценки отдаленных клинических исходов лечения с использованием рофлумиласта нами проанализированы ЧОГ и временной промежуток (месяцы) между эпизодами обострений у больных ХОБЛ. Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне лечения имеется достоверное снижение ЧОГ (раз/год), как у больных с низким риском, так и с высоким риском ( $p < 0,01$ ) и удлинение времени до последующего обострения у категории высокого риска, которое составило  $9,33 \pm 0,59$  месяцев.

Для математического выражения эффективности противовоспалительной терапии нами проведены вычисления относительных показателей эффекта от лечения. Выявлено, что у больных ХОБЛ категории низкого риска (табл.2) включение рофлумиласта в комплексную терапию пациентов снижает атрибутивный риск развития обострений на 37%, ОР - на

48%, и уменьшает шансы появления обострения (ОШ=0,19 [0,05-0,71],  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Влияние лечения рофлумиластом в течение 12 месяцев на развитие обострений у больных ХОБЛ низкого риска

Относительные показатели эффекта лечения	Величина
Атрибутивный риск развития неблагоприятного исхода в 1А подгруппе	0,41
Атрибутивный риск развития неблагоприятного исхода в 1Б подгруппе	0,78
Снижение атрибутивного риска	0,37
Число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить развитие неблагоприятного исхода у одного больного	2,7
ОР[±95ДИ]	0,52[0,30-0,90]
Снижение ОР	0,48
Шансы развития неблагоприятного исхода в 1А подгруппе	0,69
Шансы развития неблагоприятного исхода в 1Б подгруппе	3,6
Отношение шансов [±95ДИ]	0,19[0,05-0,71]

Примечание: неблагоприятный исход- развитие обострений (1 и более в году).

Как видно из таблицы 3, при ХОБЛ высокого риска абсолютный риск развития частых обострений у больных, получавших противовоспалительную терапию, составляет 37%, в то время как у больных находящихся на лечении традиционным способом лечения - 64%.

Таблица 3

Влияние длительного применения рофлумиласта на развитие частых обострений у больных ХОБЛ высокого риска

Относительные показатели эффекта лечения	Величина
Атрибутивный риск развития неблагоприятного исхода в 2А подгруппе	0,37
АР развития неблагоприятного исхода в 2Б подгруппе	0,64
Снижение атрибутивного риска	0,27
Число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить развитие неблагоприятного исхода у одного больного	3,6
ОР[±95ДИ]	0,57[0,35-0,93]
Снижение ОР	0,43
Шансы развития неблагоприятного исхода в 2А подгруппе	0,58
Шансы развития неблагоприятного исхода в 2Б подгруппе	1,82
Отношение шансов [±95ДИ]	0,32[0,12-0,86]

Примечание: неблагоприятный исход- развитие частых обострений (2 и более эпизодов в год).

Следует отметить, что в данной группе больных ХОБЛ рофлумиласт приводит к снижению атрибутивного (0,27) и ОР (0,57) частых обострений.

С целью прогнозирования эффективности лечения рофлумиластом нами разработана математическая модель.

Для больных ХОБЛ с низким риском дискриминантное уравнение выглядит следующим образом:  $D=0,56*(CAT)+0,58*(TNF-\alpha)+0,14*(IL-8)-14,3$ , при  $D < 2,39$  прогнозируется положительный эффект при долгосрочном лечении рофлумиластом.

Для больных ХОБЛ с высоким риском:  $D=8,44-0,20*(CAT)-0,39*(СРБ)-0,12*(IL-6)$ , при  $D > 1,36$  прогнозируется положительный ответ на лечение. Полученные математические модели созданы как вспомогательный инструмент в дифференцированном отборе больных для назначения противовоспалительной терапии рофлумиластом.

Известно, что пациенты ХОБЛ чаще погибают от сопутствующей патологии, чем от дыхательной недостаточности, среди которой основное место занимают сердечно-сосудистые заболевания. Учитывая влияние рофлумиласта на показатели системного воспаления и АР, нам было интересно изучить частоту развития ишемии миокарда при применении препарата у больных ХОБЛ с высоким риском.

В ходе одногодичного мониторинга у 12 человек были зарегистрированы эпизоды ишемии миокарда (17,6%), из них было 3 пациента, у которых схема лечения была дополнена рофлумиластом (7,9%), и 9(29%), получающих объем стандартной терапии ( $\chi^2=3,94$ ,  $p<0,05$ ). При анализе степени влияния назначенного лечения на частоту появления эпизодов ишемии миокарда, оказалось, что ОР, который определяет силу связи лечения с применением рофлумиласта и частотой эпизодов ишемии миокарда, составил 0,27[0,08-0,92]. Снижение ОР при применении рофлумиласта составило 73%. Абсолютный риск равен 0,08, то есть вероятность появления эпизодов ишемии миокарда у больных ХОБЛ высокого риска с повышенным кардиоваскулярным риском составляет 8%, в то время как вероятность эпизодов ишемии миокарда на фоне применения базисной терапии составляет 29%. Шансы появления эпизодов ишемии миокарда при лечении рофлумиластом составляют 9%, на фоне базисной терапии - 41%.

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные о влиянии рофлумиласта на показатели системного воспаления и ЭД, особенности клинико-функциональных параметров и долгосрочный прогноз ХОБЛ в зависимости от фенотипа и длительности лечения значительно дополняют и расширяют современные представления о возможностях противовоспалительной терапии у данных больных.

## **ВЫВОДЫ**

1. Включение противовоспалительного препарата рофлумиласта в краткосрочном режиме в комплексную терапию больных ХОБЛ низкого риска обеспечивает выраженное снижение активности системного воспаления, что сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), СРБ, фибриногена.

2. У больных ХОБЛ высокого риска наибольшая положительная динамика маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), СРБ была достигнута с использованием противовоспалительной терапии рофлумиластом в долгосрочном режиме (6 месяцев и более).

3. Эндотелиальная сосудистая дисфункция более выражена у больных ХОБЛ высокого риска, что сопровождалось более значительными изменениями показателей СРПВ, САVI, индекса AI, а также биохимических маркеров функциональной активности эндотелия (ЭТ-1, Гц, ФВ), по сравнению с ХОБЛ низкого риска. Включение рофлумиласта в комплексную терапию обеспечивает улучшение показателей ЭД, что сопровождается уменьшением частоты эпизодов ишемии миокарда.

4. Кратковременное включение в комплексную терапию больных ХОБЛ рофлумиласта приводит к уменьшению респираторных симптомов, к улучшению качества жизни по результатам теста САТ у больных как низкого, так и высокого риска.

5. Показатели функции внешнего дыхания на фоне долгосрочной противовоспалительной терапии характеризовались при ХОБЛ с низким

риском у 48,9% больных повышением ОФВ<sub>1</sub> на 21,6% по сравнению с исходными данными и у 8,9% пациентов снижением показателя; у больных с высоким риском в 26,1% случаев отмечалось повышение ОФВ<sub>1</sub> в среднем на 11,5% и в 31,9% случаев выявлено снижение показателя.

6. Использование пролонгированного 12-месячного курса лечения рофлумастилом в составе комбинированной терапии у больных ХОБЛ как низкого, так и высокого риска улучшает долгосрочный прогноз, что сопровождается снижением числа обострений и удлинением времени между их наступлением.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным ХОБЛ с низким риском, имеющим высокие показатели активности системного воспаления и признаки ЭД, для улучшения клинико-функциональных показателей заболевания, снижения риска развития обострений целесообразно назначать комбинированное лечение с применением рофлумастила в течение 1 месяца и более по 500 мкг ежедневно.

2. В комплексное лечение больных ХОБЛ высокого риска для улучшения клинического течения, снижения скорости падения ОФВ<sub>1</sub>, снижения риска частых обострений с удлинением временного периода между ними рекомендуется назначать рофлумастил по 500 мкг ежедневно в течение 6 месяцев и более.

3. Для прогнозирования эффективности долгосрочного (в течение 12 месяцев) лечения с включением рофлумастила в базисную терапию у больных ХОБЛ можно использовать следующие дискриминантные уравнения: для больных ХОБЛ низкого риска  $D = 0,56 * (CAT) + 0,58 * (TNF-\alpha) + 0,14 * (IL-8) - 14,3$ ; при  $D < 2,39$  прогнозируется положительный эффект 12-ти месячного лечения рофлумастилом. Для больных ХОБЛ высокого риска:  $D = 8,44 - 0,20 * (CAT) - 0,39 * (СРБ) - 0,12 * (IL-6)$ , при  $D > 1,36$  прогнозируется положительный ответ на длительное лечение рофлумастилом.

4. С целью уменьшения риска развития эпизодов ишемии миокарда больным ХОБЛ категории высокого риска в комплексное лечение рационально включать рофлумаилас по 500 мкг ежедневно в течение 12 месяцев.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящее время одной из актуальных проблем лечения больных ХОБЛ является персонафицированный подход и ранний отбор пациентов. Эффективность лечебных мероприятий, направленных на улучшение долгосрочного прогноза заболевания во многом зависит от возможностей противовоспалительной терапии. В настоящее время в России зарегистрирован представитель ингибиторов ФДЭ-4- рофлумаилас с доказанным противовоспалительным эффектом, небольшим перечнем нежелательных реакций и хорошей переносимостью. Однако некоторые аспекты положительного влияния препарата изучены недостаточно. На сегодняшний день практически не встречаются работы, изучающие долгосрочный прогноз у больных ХОБЛ категории низкого риска и возможности прогнозирования эффективного ответа на проводимое лечение как у категории низкого, так и высокого риска. Кроме того, нет данных о влиянии селективного ингибитора ФДЭ-4 на ЭД и риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ с низким и высоким риском.

В настоящем исследовании изучено влияние противовоспалительной терапии на долгосрочный прогноз и течение ХОБЛ разного риска. Установлено, что долгосрочное комплексное лечение с применением рофлумаиласа имеет ряд преимуществ перед базисной терапией: существенно влияет на респираторную симптоматику, ФВД, маркеры ЭД, повышает качество жизни больных. Это позволяет рекомендовать включение данного препарата в лечебные схемы пациентов ХОБЛ категории как высокого, так и низкого риска.

Перспективным является изучение возможности влияния рофлумаиласа на течение и прогноз коморбидной ХОБЛ.

## Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Рыбась Е.Г. Современные представления о противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Рыбась, С.В. Нарышкина // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** - 2013. - № 48. - С.90-96.
2. Рыбась Е.Г. Современные подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких // Материалы XIV региональной научно-практической конференции с межрегиональным и международным участием «Молодежь XXI века: шаг в будущее». - 2013. - Благовещенск. - Том.5. - С.108-109.
3. Павленко В.И. Особенности состояния цитокинового статуса у больных с хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина, Е.Г. Рыбась // Сборник материалов V съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего востока. - 2013, - С.70-73.
4. Rybas E.G. To the question concerning the pathogenic treatment of chronic obstructive pulmonary disease / E.G. Rybas, S.V. Naryshkina // Амурский медицинский журнал, - № 2(02), - 2013, - С.105-108.
5. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: перспективы противовоспалительной терапии / В.И. Павленко, Е.Г. Рыбась, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. - 2014. - №1(5). - С.87-92.
6. Рыбась Е.Г. Рофлумиласт в лечении эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Материалы XV региональной научно-практической конференции с межрегиональным и международным участием «Молодежь XXI века: шаг в будущее». - 2014. - Благовещенск. - Том. 7. - С.108-109.
7. Рыбась Е.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции на фоне противовоспалительной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.Г. Рыбась, С.В. Нарышкина // Сборник трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Москва. - 2014. - С.402.
8. Рыбась Е.Г. Перспективное направление лечения хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Рыбась, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // **Аллергология и иммунология.** - 2014. -Т.15. - №1. - С.40-41.
9. Pavlenko V.I. Application of the Parameters of System Inflammation for Prognosis of Excess Vascular Stiffness in Concomitant Cardiopulmonary Pathology / V.I. Pavlenko, S.V. Naryshkina, E.G. Rybas // The 11<sup>th</sup> Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. - 2014. - China, Harbin. - P.185-187.
10. Rybas E.G. The dynamics of markers of endothelial dysfunction at application of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.G. Rybas, V.I. Pavlenko, S.V. Naryshkina // The 11th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. -2014. - Harbin, China. - P.16-18.
11. Кулик Е.Г. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы-4 на функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной

- болезнью легких / Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина С.В., В.И. Павленко // **Тихоокеанский медицинский журнал**. - 2015. - №4 (62). - С.53-55.
12. Кулик Е.Г. Динамика фактора Виллебранда на фоне комплексного лечения с применением рофлумапта у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // В сборнике: XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. Под. ред. акад. А.Г. Чучалина. - 2015. - С.317.
13. Павленко В.И. Анализ эффективности терапии обострения хронической обструктивной болезни легких / В.И.Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина // В сборнике: Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием). Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Амурская государственная медицинская академия, Министерство здравоохранения Амурской области, Российское респираторное общество. - 2015. - С.103-106.
14. Павленко В.И. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях вентиляционных нарушений / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик // Евразийский союз ученых. - 2015. - № 8-2. - С.41.
15. Павленко В.И. Клинико-экономическая оценка ведения больных хронической обструктивной болезнью легких на стационарном этапе / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина // В сборнике: XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. Под. ред. акад. А.Г. Чучалина. - 2015. - С.327.
16. Kulik E.G. State of vascular stiffness in the patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.G. Kulik, V.I. Pavlenko, S.V. Naryshkina // Амурский медицинский журнал. - 2015. - № 2 (10). - С.130-133.
17. Кулик Е.Г. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне комплексного долгосрочного лечения с применением рофлумапта / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // **Аллергология и иммунология**. - 2016. - Т.17. - № 2. - С.134-135.
18. Павленко В.И. Клинико-функциональная эффективность сочетания рофлумапта с базисной терапией в лечении хронической обструктивной болезни легких / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик // В сборнике: III Международные научные чтения (И.И. Ползунова). Сборник статей международной научно-практической конференции. Европейский фонд инновационного развития. - 2016. - С.85-88.
19. Павленко В.И. Клиническое течение хронической обструктивной болезни легких на фоне краткосрочной комбинированной терапии с применением рофлумапта / В.И.Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина // В сборнике: XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. - 2016. - С.227.

20. Павленко В.И. Прогнозирование избыточной сосудистой жесткости при сочетанной кардиопульмональной патологии / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина, Е.Г. Кулик // В сборнике: Системный анализ в медицине (САМ 2016). Материалы X международной научной конференции. Под общей редакцией В.П. Колосова. - 2016. - С.125-127.
21. Kulik E.G. Clinical effectiveness of complex long-term therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.G. Kulik, V.I. Pavlenko, S.V. Naryshkina // Амурский медицинский журнал. - 2016. - № 3-4 (15-16). - С.75-76.
22. Кулик Е.Г. Артериальная жесткость и маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // В сборнике: Материалы VII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием). - 2017. - С.155-158.
23. Кулик Е.Г. Фактор Виллебранда и дисфункция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. - 2017. - № 1. - С.41-43.
24. Павленко В.И. Оценка эффективности применения препарата рофлумаил в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина // **Аллергология и иммунология**. - 2017. - Т.18. - № 4. - С.231.
25. Kulik E.G. Efficacy evaluation of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease by dynamics of clinico-functional and laboratory parameters / E.G. Kulik, V.I. Pavlenko, S.V. Naryshkina // Амурский медицинский журнал. - 2017. - № 3(19). - С.127-129.
26. Кулик Е.Г. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания**. - 2018. - №67. - С. 31-36.
27. Кулик Е.Г. Критерии клинического контроля эффективности комплексной терапии ХОБЛ тяжелого течения / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // **Аллергология и иммунология**. - 2018. - Т.19. - №2. - С.112.
28. Кулик Е.Г. Предикторы частых симптомов у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // В сборнике: XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. - 2018. - С.177.
29. Павленко В.И. Влияние фенотип-специфической терапии на вероятность развития обострений у больных ХОБЛ с признаками системного воспаления / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик // В сборнике: Системный анализ в медицине (САМ 2018). Материалы XII международной научной конференции. Под общей редакцией В.П. Колосова. - 2018. - С.110-112.

30. Кулик Е.Г. Клинический опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 при хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // **Вестник современной клинической медицины**. - 2019. - Т.12. - №1. - С.103-106.
31. Кулик Е.Г. Прогнозирование эффективности лечения с применением рофлумиласта при хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания**. -2019. -№71. - С.51-56
32. Патент на изобретение № 2522218, РФ. Способ прогнозирования повышения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса жесткости при сочетанном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина, В.П. Колосов, Е.Г. Рыбась; ГБОУ ВПО «Амурская ГМА». - 2013103665/15; заявл. 28.01.2013.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР	- артериальная ригидность
Гц	- гомоцистеин
ОР	- относительный риск
ОФВ <sub>1</sub>	- объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОШ	- отношение шансов
СРБ	- С-реактивный белок
СРПВ	- скорость распространения пульсовой волны
ФВ	- фактор Виллебранда
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФДЭ-4	- фосфодиэстераза-4
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЧОГ	- частота обострений за год
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	- электрокардиография
ЭТ-1	- эндотелин-1
AI	- индекс аугментации
CAT	- COPD Assessment Test- оценочный тест хронической обструктивной болезни легких
CAVI	- сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
GOLD	- Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
IL	- интерлейкин
R- AI	- индекс аугментации правой плечевой артерии
TNF-α	- фактор некроза опухолей-α