

УДК 616.24-007.271-036.12-085.355 :611-018

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-4 НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина, В.И. Павленко*

Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95).

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, L-гомоцистеин, рофлумиласт.

### THE INFLUENCE OF PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITOR ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E.G. Kulik, S.V. Naryshkina, V.I. Pavlenko

*The Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveshchensk 675000 Russian Federation)***Background.** Endothelial dysfunction is one of the main cardiovascular effects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Research objective is the assessment of the influence of phosphodiesterase-4 inhibitor on the function of vascular endothelium in patients with COPD.**Methods.** 39 patients aged 43–72, having suffered from COPD, group D, were examined. 20 patients took medicines of the 2nd scheme of pharmacological therapy of COPD (GOLD, 2013), 19 patients in addition to the given scheme took roflumilast (500 mg/kg/day, during a month). There were determined concentrations of endothelin-1 (ET-1), L-homocysteine (Hc) and interleukin-6 in the blood serum.**Results.** In COPD patients the function of vascular endothelium significantly suffered because of hyper-producing of vasoconstrictive substances (ET-1) and disturbing factors (Hc). The level of interleukin-6 was above the norm, and also it was determined direct correlation between serum concentration Hc and interleukin-6.**Conclusions.** Correlation between inflammation markers (interleukin-6) and endothelial dysfunction (Hc) proofs the entity of system inflammation mechanisms and vascular endothelium damage in COPD. The research results show the positive influence of roflumilast on blood serum concentration Hc and ET-1 in patients with COPD, group D, and widen the pathogenic views about phosphodiesterase-4 inhibitors influence on systematic symptoms of pulmonary disease.**Keywords:** endothelial dysfunction, endotheline-1, L-homocysteine, roflumilast.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 1, p. 53–55.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является прогрессирующим заболеванием органов дыхания, характеризующимся высоким уровнем инвалидизации и смертности во всем мире [10]. В ряде многоцентровых исследований установлено, что причиной смерти пациентов с ХОБЛ считается не только прогрессирующая дыхательная недостаточность, но и коморбидные состояния. Особое место здесь занимает патология сердечно-сосудистой системы: ишемические болезни сердца и артериальная гипертензия, влекущие за собой микроциркуляторные расстройства и нарушения сердечного ритма [2, 4].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – один из основных кардиоваскулярных эффектов ХОБЛ, который определяется как нерегулируемое выделение сосудосуживающих и релаксирующих факторов, тромбогенных

и антитромбогенных веществ с повреждением или активацией сосудистого эндотелия [3].

Выделяют несколько типов ЭД: вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную. При каждом типе вырабатываются разные биологические вещества, исследование которых может служить информативным неинвазивным методом диагностики [7]. Данное разделение носит дискуссионный характер и требует дальнейшего исследования.

Одним из наиболее изученных маркеров вазомоторной ЭД служит эндотелин-1 (ЭТ-1). У здоровых лиц он влияет на синтез факторов релаксации сосудов, а при активации и повреждении сосудистой выстилки высвобождается в более высоких концентрациях, стимулируя стойкий вазоспазм.

Косвенно о состоянии сосудистого эндотелия можно судить по содержанию в крови повреждающих его факторов, концентрация которых коррелирует с ЭД. К ним относится L-гомоцистеин (Hc), который синтезируется на пересечении метаболических путей метионина. При гипергомоцистеинемии нарушается процесс синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках, который вызывает эндотелийзависимую вазодилатацию. Также высокая концентрация Hc индуцирует фактор Виллебранда, усиливая тромбогенез и коагуляцию крови. В ряде исследований доказано, что при повышении содержания Hc больше 10,5 ммоль/л наблюдается трехкратное увеличение толщины артерий за счет пролиферации мышечного слоя сосудистой стенки [12].

На сегодняшний день эффективная фармакотерапия ЭД при ХОБЛ практически отсутствует, существуют лишь отдельные сведения о препаратах, влияющих на функциональное состояние эндотелия [6]. Недостаточно изучено действие на сосудистый эндотелий противовоспалительных препаратов, применяемых в лечении ХОБЛ, в том числе ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта).

Результаты работ, посвященных эффективности рофлумиласта у больных ХОБЛ, свидетельствуют о высоком потенциале этого препарата [8]. Доказано, что рофлумиласт способен оптимизировать показатели функции внешнего дыхания, улучшать клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с ХОБЛ [13]. В объединенном анализе рандомизированных исследований установлено, что на фоне приема этого препарата уменьшается частота обострений и удлиняется временной промежуток до начала следующего эпизода. Работы, посвященные влиянию рофлумиласта

Кулик Екатерина Геннадьевна – очный аспирант кафедры факультетской терапии Амурской ГМА; e-mail: gybas\_katya@mail.ru

на кардиоваскулярные эффекты системного воспаления при ХОБЛ, в том числе на ЭД, единичны. Цель настоящего исследования: оценка влияния рофлумиласта на функцию сосудистого эндотелия у больных ХОБЛ.

**Материал и методы.** Обследовано 39 больных в возрасте от 43 до 72 лет, страдавших ХОБЛ группы D (согласно интегральной оценке заболевания GOLD, 2011) [9, 11]. Преобладали мужчины – 32 человека (82,1%). В зависимости от лечения больные были рандомизированы простым слепым методом на две группы:

1-я группа – 20 пациентов, получавших препараты 2-й схемы фармакологической терапии ХОБЛ (GOLD, 2013);

2-я группа – 19 пациентов в дополнение к данной схеме получавших рофлумиласт: 500 мкг 1 раз в день утром ежедневно в течение месяца.

Длительность заболевания и анамнез курения в обеих группах были аналогичны. Контролем послужили 15 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст –  $52,6 \pm 6,52$  года) сопоставимые с лицами основных групп по таким параметрам как курение, индекс массы тела, частота регистрации артериальной гипертензии.

Для оценки состояния сосудистого эндотелия и системного воспаления всем пациентам до и после лечения определялись концентрации ЭТ-1, Hc, интерлейкина-6 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов (Biomedica Gruppe, Австрия; Axis-Shield PoC AS, Норвегия; Вектор-Бест, Россия). Исследована корреляционная взаимосвязь сывороточных уровней Hc и интерлейкина-6.

Статистический анализ осуществлялся с расчетом t-критерия Стьюдента, критерия  $\chi^2$  с применением четырехпольных таблиц, определения коэффициента корреляции Пирсона.

**Результаты исследования.** Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ХОБЛ группы D существенно страдала функция сосудистого эндотелия в связи с гиперпродукцией вазоконстрикторных веществ (ЭТ-1) и повреждающих его факторов (Hc). В сравнении со здоровыми у представителей основных групп отмечалось значительное увеличение данных показателей (таб.).

Для оценки активности системного воспаления исследовался уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови, который у пациентов с ХОБЛ был выше нормы и составил  $18,19 \pm 3,01$  пг/мл. При этом выявлена прямая корреляционная зависимость между сывороточными

концентрациями Hc и интерлейкина-6 ( $r=0,58$ ), указывающая на то, что эндотелий стал мишенью для медиаторов, через экспрессию которых осуществляются основные воспалительные реакции. Наличие корреляционной связи между уровнями Hc и интерлейкина-6 дает возможность использовать Hc как информативный маркер ЭД у пациентов данной категории.

Проводимая терапия оказала положительное влияние на состояние сосудистого эндотелия в обеих группах наблюдения, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение концентраций ЭТ-1 и Hc, более выпаженное во 2-й группе (таб.). Так, по сравнению с исходными данными сывороточная концентрация ЭТ-1 в 1-й группе уменьшилась на 15,6%, во 2-й – на 31,8%. Содержание в крови Hc в 1-й и 2-й группах снизилось на 9,1 и 16,85%, соответственно. Следует отметить, что сывороточные показатели Hc и ЭТ-1 после лечения оставались существенно выше значений контрольной группы (таб.). Вероятно, это связано со сложностью патогенетических механизмов формирования ЭД у больных ХОБЛ тяжелого течения и требует более продолжительного лечения.

Во 2-й группе после лечения уровень ЭТ-1 был ниже на 16,2%, а Hc – на 7,75%, чем в 1-й группе. Кроме того, во 2-й группе число пациентов, у которых концентрация ЭТ-1 достигла уровня здоровых лиц, а концентрация Hc составила менее 10,56 мкмоль/л, было существенно больше, чем в 1-й ( $\chi^2$  – 4,1 и 3,91, соответственно).

**Обсуждение полученных данных.** Изучению ЭД у больных ХОБЛ придается серьезное значение, поскольку высокие показатели биомаркеров ЭД связаны со значимым риском сердечно-сосудистых событий. Установлено, что при увеличении концентрации Hc в плазме крови на 2,5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а инсульта – на 20% [5]. Высокое содержание ЭТ-1 ассоциируется с легочной гипертензией, дилатацией правого желудочка и левого предсердия и появлением коронарных эпизодов в последующие 2 года [1].

Полученные нами данные указывают на существенное повышение уровней Hc и ЭТ-1 у больных ХОБЛ группы D (через месяц после лечения их концентрация хотя и снижалась, но оставалась выше, чем у здоровых).

Ранее результаты оценки биомаркеров ЭД при ХОБЛ оказались разноречивыми, что потребовало поиска специфического показателя, который был бы прост в интерпретации, установлении взаимосвязей с другими параметрами заболевания и позволял бы оценить не только ответ на проводимую терапию, но и прогнозировать развитие коморбидной патологии. В качестве такого маркера нами был выбран Hc. В процессе его окисления образуются токсичные для эндотелия субстанции кислорода,

Таблица

Показатели ЭД у больных ХОБЛ

Показатель	Контроль	1-я группа		2-я группа	
		исходно	через месяц	исходно	через месяц
ЭТ-1, фмоль/л	$0,23 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,04^1$	$0,54 \pm 0,04^{1,2}$	$0,66 \pm 0,05^1$	$0,45 \pm 0,04^{1,2}$
Hc, мкмоль/л	$11,63 \pm 0,74$	$18,25 \pm 1,20^1$	$16,59 \pm 1,35^{1,2}$	$18,69 \pm 1,20^1$	$15,54 \pm 1,05^{1,2}$

<sup>1</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>2</sup> Разница с показателем «исходно» в группе статистически значима.

и позволял бы оценить не только ответ на проводимую терапию, но и прогнозировать развитие коморбидной патологии. В качестве такого маркера нами был выбран Hc. В процессе его окисления образуются токсичные для эндотелия субстанции кислорода,

подавляются эффекты оксида азота, снижая его биодоступность и чувствительность к нему тканей. Кроме этого, в межклеточном пространстве накапливаются окисленные липопротеиды низкой и очень низкой плотности, которые стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов. В итоге, сосуды теряют эластичность и способность к расширению. В ходе Фремингемского исследования (1996) была сформулирована гомоцистеиновая теория атеросклероза и выявлена связь между повышением концентрации Hc в плазме крови и увеличением риска сердечно-сосудистой патологии (однако до сих пор приведенные результаты не подтверждены в крупных исследованиях).

Установленная нами взаимосвязь между маркерами воспаления (интерлейкин-6) и ЭД (Hc) доказывает общность механизмов системного воспаления и ЭД при ХОБЛ. Это согласуется с результатами других исследований, показывающих, что концентрация ЭТ-1 коррелирует с уровнем С-реактивного белка, а Hc усиливает синтез интерлейкина-6, который в свою очередь оказывает неблагоприятное воздействие на функциональную активность и число эндотелиальных клеток-предшественников и является фактором риска обострения ХОБЛ [1, 15].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о положительном влиянии рофлумиласта на сывороточную концентрацию Hc и ЭТ-1 у больных ХОБЛ группы D и расширяют патогенетические представления о влиянии препарата на системные проявления легочной патологии. Это соответствует данным о том, что риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ХОБЛ, получающих рофлумиласт, на 35 % ниже, чем в группе плацебо [14]. Сделанные выводы позволяют предложить расширение показаний к применению ингибиторов фосфодиэстеразы-4 в терапии больных ХОБЛ, особенно при наличии коморбидной патологии, и не только в альтернативных схемах лечения (GOLD, 2013), а также и на ранних стадиях заболевания.

#### Литература

- Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме // Астраханский мед. журн. 2012. Т. 7, № 3. С. 43–46.
- Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность // Клиническая медицина. 2012. № 10. С. 4–11.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клини. мед. 2005. № 9. С. 10–15.
- Колосов В.П., Павленко В.И. Прогнозирование частоты обострения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып. 45. С. 35–37.
- Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека // Русский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 224–228.
- Павленко В.И., Нарышкина С.В. Клинико-функциональное течение хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца на фоне комплексной терапии с применением небиволола // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып. 43. С. 34–39.
- Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. [и др.] Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилиум. 2007. № 18. С. 31–35.
- Рыбась Е.Г., Нарышкина С.В. Современные представления о противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып. 48. С. 90–97.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. [и др.] Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. 2014. № 5. С. 331–346.
- Divo M., Cote C., de Torres J.P. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012. Vol. 186, No. 2. P.155–161.
- Global initiative for chronic strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2011. URL: www.goldcopd.com
- Malinow M.R., Nieto J., Szklo M. [et al.] Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 1107–1113.
- Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D. [et al.] Roflumilast-an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366, No. 9485. P. 563–571.
- White W.B., Cooke G.E., Kowey P.R. [et al.] Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD // Chest. 2013. No. 44 (3). P. 758–765.
- Wouters E.F., Groenewegen K.H., Dentener M.A., Vernoo J.H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations // Proceedings of the American Thoracic Society. 2007. No. 4 (8). P. 626–634.

Поступила в редакцию 03.04.2015.

#### Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы-4 на функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина, В.И. Павленко  
Амурская государственная медицинская академия (675000,  
г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

**Введение.** Эндотелиальная дисфункция – один из основных кардиоваскулярных эффектов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Цель исследования: оценка влияния ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта на функцию сосудистого эндотелия у больных ХОБЛ.

**Материал и методы.** Обследовано 39 больных в возрасте от 43 до 72 лет, страдавших ХОБЛ группы D. 20 пациентов получали препараты 2-й схемы фармакологической терапии ХОБЛ (GOLD, 2013), 19 пациентов в дополнение к данной схеме получали рофлумиласт (500 мкг 1 раз в день в течение месяца). В сыворотке крови определялись концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), L-гомоцистеина (Hc) и интерлейкина-6.

**Результаты исследования.** У больных ХОБЛ существенно страдала функция сосудистого эндотелия в связи с гиперпродукцией вазоконстрикторных веществ (ЭТ-1) и повреждающих его факторов (Hc). Уровень интерлейкина-6 был выше нормы, при этом выявлена прямая корреляция между сывороточными концентрациями Hc и интерлейкина-6.

**Обсуждение полученных данных.** Взаимосвязь между маркерами воспаления (интерлейкин-6) и эндотелиальной дисфункции (Hc) доказывает общность механизмов системного воспаления и повреждения сосудистого эндотелия при ХОБЛ. Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии рофлумиласта на сывороточную концентрацию Hc и ЭТ-1 у больных ХОБЛ группы D и расширяют патогенетические представления о действии ингибиторов фосфодиэстеразы-4 на системные проявления легочной патологии.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, L-гомоцистеин, рофлумиласт.