

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-4 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

КУЛИК ЕКАТЕРИНА ГЕННАДЬЕВНА, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: rybas_katya@mail.ru

ПАВЛЕНКО ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: amurvip@front.ru

НАРЫШКИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Реферат. Цель исследования – изучить течение хронической обструктивной болезни легких на фоне применения ингибитора фосфодиэстеразы-4-рофлумиласта. **Материал и методы.** В статье описывается клиническое наблюдение пациента с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких с признаками системного воспаления и сосудистой дисфункцией в течение 3 мес с включением в режим лечения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4. Помимо обследований, входящих в стандартный протокол диагностики, с помощью иммуноферментного анализа оценено содержание некоторых сывороточных маркеров системного воспаления и проведена сфигмография и сфигмоманометрия с помощью аппарата «Vasera-1000» (Fucuda Denshi, Япония). Контрольными точками наблюдения были первичный осмотр, осмотры через 1 и 3 мес. **Результаты и их обсуждение.** На основании результатов обследования, в соответствии с рекомендациями международных (GOLD, 2016) и федеральных документов, пациенту был выставлен следующий диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких, группа D (mMRC 3, высокий риск), степень GOLD III (тяжелое течение). Дыхательная недостаточность I степени. Назначенное больному лечение оказало положительное влияние на выраженность клинических симптомов, параметры функции внешнего дыхания, качество жизни согласно оценочному тесту. В течение трех месяцев применения препарата у пациента не было ни одного обострения. Несмотря на тенденцию к снижению на фоне проводимой терапии маркеры эндотелиальной дисфункции и артериальной жесткости сохраняли высокий уровень. **Выводы.** Таким образом, краткосрочное включение рофлумиласта в комбинированную схему терапии больного с хронической обструктивной болезнью легких категории D с признаками системного воспаления оказывало положительное влияние на течение заболевания, при этом с учетом сохранения сосудистой дисфункции пациенту рекомендовано продолжать прием рофлумиласта до 12 мес.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, рофлумиласт, артериальная жесткость, эндотелиальная дисфункция, воспаление.

Для ссылки: 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, вып. 1. – С.103–106. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).103-106.

CLINICAL EXPERIENCE OF SELECTIVE PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITOR ADMINISTRATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KULIK EKATERINA G., assistant of professor of the Department of internal medicine of Amur State Medical Academy, Russia, 675000, Blagoveshchensk, Gor'ky str., 95, e-mail: rybas_katya@mail.ru

PAVLENKO VALENTINA I., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Amur State Medical Academy, Russia, 675000, Blagoveshchensk, Gor'ky str., 95, e-mail: amurvip@front.ru

NARYSHKINA SVETLANA V., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Amur State Medical Academy, Russia, 675000, Blagoveshchensk, Gor'ky str., 95, e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Abstract. Aim. The aim of our study was to analyze the course of chronic obstructive pulmonary disease in conditions of administration of selective phosphodiesterase-4 inhibitor – roflumilast. **Material and methods.** The article describes the clinical case of a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease with the signs of systemic inflammation and vascular dysfunction treated with selective phosphodiesterase-4 inhibitor for 3 months. In addition to the studies included in the standard diagnostic protocol, serum markers of systemic inflammation were assessed using ELISA. Sphygmography and sphygmomanometry were performed on «Vasera-1000» machine (Fucuda Denshi, Japan). The control points of monitoring were: primary examination, examinations after 1st and 3rd months. **Results and discussion.** Based on the results of the examination, in accordance with international (GOLD, 2016) and federal guidelines, the

patient was diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease, group D (mMRC 3, high risk), degree according to GOLD III (severe). Respiratory failure of the 1st degree. The treatment prescribed to the patient had a positive effect in terms of clinical symptoms, parameters of respiratory function, and quality of life according to the assessment test results. Within 3 months of drug treatment, the patient did not have a single exacerbation. Despite the downward trend, the markers of endothelial dysfunction and arterial stiffness remained high against the background of the therapy.

Conclusion. Thus, short-term roflumilast administration as a component of combined treatment for a patient with chronic obstructive pulmonary disease category D with the signs of systemic inflammation had a positive effect on the course of the disease. Taking into account the persistence of vascular dysfunction, the patient was advised to continue taking roflumilast for up to 12 months.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, roflumilast, arterial stiffness, endothelial dysfunction, inflammation.

For reference: Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Clinical experience of selective phosphodiesterase-4 inhibitor administration in chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 103–106. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).103-106.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующим течением с неблагоприятным прогнозом. На сегодняшний день ХОБЛ страдают около 10% популяции в возрасте 40 лет (11,8% мужчин и 8,5% женщин). В последние годы большое внимание уделяется изучению системных эффектов при ХОБЛ и проявлению сопутствующей патологии [1]. Именно они определяют тяжесть состояния больного, объем проводимой терапии и в значительной мере прогноз заболевания. Среди основных внелегочных проявлений ХОБЛ особое место занимают сердечно-сосудистые осложнения, которые являются в последствии основной причиной смертности больных [2]. На сегодняшний день механизмы формирования кардиоваскулярной патологии до конца не изучены, однако большинство исследований указывает на то, что повышенное содержание маркеров системного воспаления при ХОБЛ способствует раннему развитию атеросклероза [3], коррелирует с концентрацией тромбогенных факторов и непосредственно оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку. Чаще всего врачи в своей практической деятельности сталкиваются с больными с ХОБЛ, отягощенной коморбидными состояниями, поэтому необходимость изучения патогенетических механизмов развития осложнений заболевания и поиск препаратов, влияющих на замедление их возникновения, актуально [4–8].

В данной статье описано **клиническое наблюдение** больного с ХОБЛ тяжелого течения с признаками системного воспаления и сосудистой дисфункции с включением в схему терапии селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4.

Пациент П., 65 лет, поступил в пульмонологическое отделение Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания г. Благовещенска 8 апреля 2017 г., его беспокоил частый кашель с мокротой светлого цвета, эпизоды затрудненного дыхания 2–4 раза в сут, одышка при небольшой физической нагрузке, чувство хрипов в груди.

Со слов больного, в 2003 г. впервые появился кашель с мокротой светлого цвета, в небольшом количестве, преимущественно по утрам. В течение 5 лет стал отмечать одышку при физической нагрузке, которая усиливается со временем. С 2007 г. выставлен диагноз: ХОБЛ. В качестве ежедневной поддерживающей терапии пациент получает β_2 -агонисты длительного действия, антихолинергические препараты, муколитики, β_2 -агонисты короткого

действия по потребности. Со слов больного, обострения ХОБЛ отмечает 3 раза в год, из них 2, приведших к госпитализации.

Из анамнеза жизни известно, что социально-бытовые условия удовлетворительные, профессиональные вредностей не было. Индекс курильщика – 50 пачка/лет. Аллергоанамнез не отягощен. Алкоголем не злоупотребляет. Хронические заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения.

Объективный осмотр: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, рост – 167 см, вес – 54 кг, ИМТ – 19,4 кг/м², окружность живота – 79 см. В легких выслушивается везикулярное дыхание, по всем отделам сухие хрипы. Частота дыхания – 22 в мин. SpO₂ – 94%. Тоны сердца – приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 70 уд/мин, артериальное давление – 140/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Программа обследования была составлена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (с изменениями, 2013) и одобрена экспертами этического комитета ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России. У больного получено добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных медицинских данных.

Результаты дополнительного обследования. Клинический анализ крови – без патологии. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок (СРБ) – 12,6 г/л, фибриноген – 7,1 г/л. При общем анализе мокроты обнаружено 30–50 лейкоцитов в поле зрения, эозинофилы, кристаллы Шарко – Лейдена, спирали Куршмана отсутствуют. По результатам спирометрии выявлено нарушение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) составил 34%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 64%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 46%. Пиковая скорость выдоха – 37%. Компьютерная томография грудной клетки: КТ-картина хронического бронхита, признаки эмфиземы. Постпневмотический склероз в S₂ справа. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 87 в мин. Обменные нарушения в миокарде.

Проведен оценочный тест САТ, согласно которому набрано 26 баллов. Одышка по шкале mMRC составила 3 балла. При проведении теста с 6-минутной ходьбой: пройденная дистанция составила 401 м. Одышка по шкале Borga к концу физической

нагрузки составила 4 балла. Снижение сатурации крови – на 2%.

С помощью иммуноферментного анализа оценено содержание некоторых сывороточных маркеров системного воспаления: концентрация интерлейкина 6 (ИЛ-6) составила 5,6 пг/л, ИЛ-8 – 20,3 пг/л, эндотелина-1 – 0,75 пг/л.

Учитывая современные данные о тесной взаимосвязи выраженности системного воспаления и сосудистой жесткости [9], оценку состояния сосудистого русла проводили методом сфигмографии и сфигмоманометрии с помощью аппарата «Vasera-1000» (Япония), в результате которой выявлено повышение правого и левого сердечно-лодыжечного индекса (R/L CAVI) соответственно до 10,6 ед. и 10,2 ед. и индекса аугментации на правой плечевой артерии до 1,45 ед., скорость пульсовой волны в аорте (PWV-аорта) – в пределах нормальных значений.

По результатам проведенного обследования, на основании международных (GOLD, 2013) и федеральных документов пациенту был выставлен следующий диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких, группа D (mMRC 3, высокий риск), степень GOLD III (тяжелое течение). ДН I степени.

В условиях стационарного лечения больного назначена следующая медикаментозная терапия: комбинация длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) + длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ) (серетид), ингаляционный глюкокортикостероид (пульмикорт), муколитик (лазолван), кислородотерапия. Через 10 дней лечения при повторном обследовании у пациента сохранялся кашель с небольшим количеством мокроты, при лабораторном исследовании сохранялось высокое содержание СРБ, фибриногена в сыворотке крови.

Учитывая течение заболевания, принято решение назначить «Даксас» (500 мкг) по 1 табл. в день, пациент принимал препарат и после выписки из стационара. Повторно больной был осмотрен через 1 и 3 мес в амбулаторных условиях. Динамика клинико-функциональных лабораторных показателей представлена в таблице.

Динамика клинико-функциональных и лабораторных показателей у обследуемого больного

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес
Одышка по шкале mMRC, баллы	3	2	2
Оценочный тест САТ, баллы	26	24	15
С-реактивный белок, г/л	12,6	6,8	4,8
Фибриноген, г/л	7,1	6,8	8
ИЛ-6, пг/л	5,6	4,5	4,5
ИЛ-8, пг/л	20,3	19	16
Эндотелин-1, пг/л	0,75	0,68	0,60
ОФВ ₁ , %	34	45	57
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	42	58	60
R-CAVI, ед.	10,6	9,9	9,4
PWV, м/с	5,9	5,7	5,4
Индекс аугментации, ед.	1,45	1,38	1,32

Уже через 2 нед приема препарата было отмечено уменьшение кашля, одышка возникла только при выраженной физической нагрузке, увеличилась

переносимость физических нагрузок. Отмечена положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, согласно оценочным тестам улучшилось качество жизни.

По результатам повторных лабораторных исследований через 1 мес отмечено снижение концентрации всех изучаемых показателей системного воспаления и вазоконстриктора – эндотелина-1 на 9,3%. При этом они были выше нормальных значений.

При регистрации параметров артериальной жесткости обнаружено, что добавление в лечение противовоспалительного препарата в течение 3 мес не приводит к нормализации показателей, однако положительная динамика наблюдается. Так, к концу 3-го мес лечения PWV-аорта снизилась на 8,5%, R-CAVI – на 11,4%, индекс аугментации магистральных сосудов – на 8,9%.

За 3 мес применения препарата у пациента не возникло ни одного обострения.

Выводы. Таким образом, пример данного наблюдения свидетельствует о том, что краткосрочное назначение рофлумапта у больных с ХОБЛ с наличием системных проявлений заболевания приводит к улучшению состояния больного, бронхиальной проходимости, регрессу имеющихся жалоб, снижению концентрации не только воспалительных маркеров в крови, но и изучаемого маркера эндотелиальной дисфункции. Так как некоторые параметры артериальной ригидности остаются высокими, а биомаркеры эндотелиальной дисфункции сохраняются на высоком уровне, пациенту рекомендовано продолжать комплексное лечение с долгосрочным включением в схему терапии рофлумапта.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Танченко, О.А.* Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. – 2016. – Т.1, № 13. – С.87–93.
2. *Овчаренко, С.И.* Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции / С.И. Овчаренко, З.Н. Нерсисян // Пульмонология. – 2015. – Т.25, № 5. – С.561–565.
3. *Павленко, В.И.* Дополнительные неинвазивные критерии ранней диагностики артериосклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 37. – С.33–36.
4. *Верткин, А.Л.* Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумапта: ч. 2 / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, О.М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С.85.

5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айзанов [и др.]; Российское респираторное общество // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С.15–54.
6. Comorbidities of COPD / A. Cavailles, G. Brinchault-Rabin, A. Dixmier [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2013. – Vol. 22, № 130. – P.454–475.
7. COPD and Comorbidity / K.F. Rabe, J.A. Wedzicha, E.F.M. Wouters // Eur. Respir. Soc. Monograph. – 2013. – URL: <http://books.ersjournals.com/content/copd-and-comorbidity>
8. *Mannino, D.M.* Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / D.M. Mannino, D.E. Doherty, A.S. Buist // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100, № 1. – P.115–122.
9. *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.

REFERENCES

1. Tanchenko OA, Naryshkina SV. Komorbidnost' pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease]. Amurskiy medicinskiy zhurnal [Amur medical journal]. 2016; 1 (13): 87-93.
2. Ovcharenko SI, Nersesyan ZN. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkih v sochetanii v arterial'noj gipertoniej: ocenka sistemnogo vospaleniya i endotelial'noj disfunkcii [Chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension: evaluation of systemic inflammation and endothelial dysfunction]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2015; 25 (5): 561-565.
3. Pavlenko VI, Naryshkina SV. Dopolnitel'nye neinvazivnye kriterii rannej diagnostiki arterioskleroza u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkih [Additional non invasive criteria for early diagnostics of arteriosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2010; 37: 33-36.
4. Vyortkin AL, Skotnikov AS, Gubzhokova OM. Komorbidnost' pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih: rol' hronicheskogo sistemnogo vospaleniya i kliniko-farmakologicheskie nishi roflumilasta: chast 2 [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: role of chronic systemic inflammation and clinical and pharmacological niche roflumilast; part 2]. Lechashchij vrach [Attending doctor]. 2013; 11: 85.
5. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Meshcheryakova NN, Ovcharenko SI, Shmelev EI, Russian Respiratory Society [Russian Respiratory Society]. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Pulmonology [Pulmonology]. 2014; 3: 15-54.
6. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. Eur Respir Rev. 2013; 22 (130): 454-475.
7. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM. COPD and Comorbidity. Eur Respir Soc Monograph. 2013; <http://books.ersjournals.com/content/copd-and-comorbidity>
8. Mannino DM, Doherty DE, Buist AS. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Respir Med. 2006; 100 (1): 115-122.
9. Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Associaciya arterial'noj rigidnosti s markerami disfunkcii sosudistogo endoteliya i sistemnogo vospaleniya pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih [Association of arterial stiffness with markers of vascular endothelial dysfunction and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2018; 67: 31-36.