

Л.Н. Приступа, Т.І. Циганкова

Медичний інститут Сумського державного університету

## КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СИМВАСТАТИНУ У ХВОРИХ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, маркери запалення, симвастатин.

Запальний процес відіграє провідну роль у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), причому запалення охоплює всі легеневі структури і стрімко прогресує та є причиною всіх функціональних і морфологічних виявів хвороби [5, 10]. Відомо, що системна запальна відповідь забезпечується підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, С-реактивного білка (С-РБ), порушеннями продукції субпопуляцій Т-лімфоцитів [6, 8, 12]. Перспективи успішного контролю за перебігом ХОЗЛ безпосередньо пов'язані з розв'язанням проблеми усунення хронічного запалення. Застосування інгаляційних глюкокортикоїдів, які мають виражений протизапальний ефект, і на локальному, і на системному рівнях, не забезпечує повної ліквідації запалення [12].

Є докази того, що плейотропні ефекти статинів поряд з антипротеолітичними, антиоксидантними, антикоагулянтними, антиангіональними, антишемічними, антиагрегаційними, імуносупресивними, включають протизапальні [2, 4, 9, 10, 12]. З'явилися дані щодо позитивного ефекту статинів в осіб, які курять, впливу на дефектний апоптоз нейтрофілів, альвеолярних макрофагів, що виявляється сповільненням прогресування легеневої недостатності [1, 3]. Симвастатин гальмував індуквану сигаретним димом емфізему через супресію запалення і матриксної металопротеїнази-9, запобігав патологічним змінам з боку легеневої судин [7, 8], що може мати певну терапевтичну роль.

Таким чином, визнання ролі системного запалення у патогенезі ХОЗЛ та дані про протизапальний, імуносупресивний та клінічний ефекти статинів зумовлює потребу подальшого вивчення механізмів їхньої ефективності з метою розроблення адекватних схем лікування.

Мета дослідження — вивчити клінічну та протизапальну ефективність симвастатину у хворих на ХОЗЛ II та III стадій.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнтів було поділено на дві групи: I — 43 хворих на ХОЗЛ II стадії, II — 44 хворих на ХОЗЛ III стадії. Залежно від методів лікування пацієнтів I групи розподілили на Ia підгрупу (30 хворих, які приймали базисне лікування) та Ib підгрупу (32 хворих, яким додатково було призначено симвастатин по 20 мг на добу). А хворих II групи поділили на IIa підгрупу (29 пацієнтів, які приймали базисне лікування, зокрема інгаляційні глюкокортикоїди), та IIb підгрупу (35 хворих, лікування яких доповнили симвастатином по 20 мг на добу). Контрольну групу становила 21 практично здорова особа.

Вивчення ФЗД включало визначення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), індексу Тіффно — ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ. Для характеристики клінічних виявів застосовано оцінку в балах кашлю, задишки, кількості мокротиння та хрипів.

Вмісту С-РБ у сироватці крові визначали за допомогою наборів реагентів Biomerica (США) методом імуноферментного аналізу. Для фенотипування субпопуляцій лімфоцитів методом непрямой імунофлуоресценції використовували моноклональні антитіла (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup> CD54<sup>+</sup>) ТЗОВ «Сорбент» (Росія) та моноклональні антитіла (CD25<sup>+</sup>) (Інститут експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.Є. Кавецького, Україна). Дослідження проводили за єдиною схемою: на час госпіталізації хворого та через 3 міс від початку лікування. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета програм Microsoft Office.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження змін з боку субпопуляцій Т-лімфоцитів периферичної крові у хворих Ia та IIa груп засвідчило, що рівень загальних Т-лімфоцитів не відрізнявся від показника контролю у пацієнтів Ia групи, а у хворих IIa групи був зниженим ( $p < 0,05$ ).

Стаття надійшла до редакції 26 травня 2010 р.

Вміст CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> та натуральних кілерів (CD16<sup>+</sup>) був зменшим в обох групах, причому ці нижчі показники у хворих Іа групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Експресія молекул адгезії CD54<sup>+</sup> та CD11b<sup>+</sup> була підвищеною у хворих Іа та Іа групи ( $p < 0,05$ ), CD38<sup>+</sup> — лише у хворих Іа групи ( $p < 0,05$ ). Рівень маркерів активації CD25<sup>+</sup> зростав у Іа та Іа групах CD11b<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ). Таким чином, при ІІ стадії захворювання порівняно з ІІ стадією були більше виражені порушення, які полягали у вірогідному зниженні CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, клітин-кілерів (CD16<sup>+</sup>) поряд з вищими рівнями молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>), активаційних маркерів (CD25<sup>+</sup>), що загалом може призводити до хронізації та посилення запального процесу та прогресування хвороби.

Встановлено, що через 3 міс від початку базисного лікування у пацієнтів Іа групи рівні CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> наближалися до контрольних величин, а в хворих Іа групи залишалися зниженими рівні загальних Т-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ) та цитоток-

сичних Т-лімфоцитів ( $p < 0,001$ ). Рівень експресії молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>) у Іа групі наближався до контрольних показників, а в Іа групі рівень експресії CD11b<sup>+</sup> та CD54<sup>+</sup> залишався на підвищеному рівні ( $p < 0,05$ ). Експресія молекул адгезії CD38<sup>+</sup> наближалася до показника практично здорових. Рівень експресії активаційних маркерів CD25<sup>+</sup> у хворих Іа групи залишався удвічі вищим за показник у практично здорових ( $p < 0,001$ ) і за такий у пацієнтів Іа групи ( $p < 0,001$ ).

Базисне лікування в поєднанні із симвастатином у пацієнтів Іб групи сприяло наближенню до значень контролю CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> лімфоцитів, рівнів експресії молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>), активаційних маркерів лімфоцитів (CD25<sup>+</sup>), збільшенню вмісту натуральних кілерів CD16<sup>+</sup>, рівень яких був вищим за аналогічний у пацієнтів Іа групи ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). У хворих Іб групи вміст загальних Т-лімфоцитів, Т-супресорів наближався до показника у практично здорових та перевищував

Таблиця 1. Експресія поверхневих диференціальних антигенів мононуклеарів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень ІІ і ІІІ стадій на тлі базисного лікування, %

Показник	Контроль (n = 21)	Іа група (n = 30)		Іа група (n = 29)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3 <sup>+</sup>	52,4 ± 3,91	47,8 ± 3,67	49,8 ± 4,08	37,3 ± 2,49*#	40,3 ± 3,96*
CD4 <sup>+</sup>	41,2 ± 1,87	30,4 ± 3,09*	39,6 ± 3,02	18,7 ± 1,32*#	34,2 ± 3,72
CD8 <sup>+</sup>	25,1 ± 2,03	17,4 ± 1,03*	21,8 ± 1,26	9,4 ± 0,82*#	16,2 ± 1,21*#
CD16 <sup>+</sup>	18,2 ± 1,76	19,8 ± 1,42	11,9 ± 0,97*	9,2 ± 0,64*#	9,92 ± 0,97*
CD11b <sup>+</sup>	21,4 ± 2,08	32,5 ± 3,31*	23,4 ± 2,43	43,6 ± 3,68*#	40,3 ± 3,01*#
CD54 <sup>+</sup>	32,4 ± 2,92	43,6 ± 4,03*	33,6 ± 2,08	52,6 ± 3,68*#	41,2 ± 3,04*#
CD38 <sup>+</sup>	24,2 ± 1,95	29,5 ± 2,71	26,5 ± 2,32	35,9 ± 3,42*	30,6 ± 2,87
CD25 <sup>+</sup>	8,6 ± 0,82	16,8 ± 1,44*	10,2 ± 0,74	28,4 ± 2,64*#	16,9 ± 1,03*#

Примітка. \* Різниця показників порівняно з контролем вірогідна ( $p < 0,05$ );

# різниця показників порівняно з групою Іа вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Експресія поверхневих диференціальних антигенів мононуклеарів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень ІІ і ІІІ стадій на тлі базисного лікування у поєднанні з симвастатином, %

Показник	Контроль (n = 21)	Іб група (n = 30)		Іб група (n = 29)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3 <sup>+</sup>	52,4 ± 3,91	46,9 ± 4,74	50,8 ± 4,73	36,9 ± 4,74*	51,8 ± 3,39#
CD4 <sup>+</sup>	41,2 ± 1,87	31,3 ± 2,54*	42,8 ± 4,19	18,3 ± 2,54*	39,4 ± 4,42
CD8 <sup>+</sup>	25,1 ± 2,03	17,5 ± 1,42*	22,3 ± 2,76	9,5 ± 1,42*	22,8 ± 2,06#
CD16 <sup>+</sup>	18,2 ± 1,76	9,7 ± 1,68*	17,8 ± 1,27#	9,5 ± 1,09*	14,4 ± 0,76#
CD11b <sup>+</sup>	21,4 ± 2,08	32,9 ± 2,97*	22,8 ± 1,09	42,6 ± 3,85*	25,4 ± 3,04#
CD54 <sup>+</sup>	32,4 ± 2,92	43,9 ± 4,53*	33,9 ± 3,05	51,8 ± 5,07*	32,3 ± 3,09#
CD38 <sup>+</sup>	24,2 ± 1,95	29,8 ± 2,94	26,3 ± 2,78	37,4 ± 3,18*	22,4 ± 2,01#
CD25 <sup>+</sup>	8,6 ± 0,82	17,4 ± 1,76*	10,3 ± 1,68	29,7 ± 1,86*	11,9 ± 1,48#

Примітка. \* Різниця показників порівняно з контролем вірогідна ( $p < 0,05$ );

# різниця показників порівняно з групою Іб вірогідна ( $p < 0,05$ ).

такий у хворих Іа групи ( $p < 0,05$ ). Рівень експресії CD4<sup>+</sup> у хворих Іб групи наближався до контролю та не відрізнявся від такого у хворих Іа групи. Рівень експресії CD16<sup>+</sup> перевищував такий у хворих Іа групи ( $p < 0,001$ ), а показник молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>) наближався до контролю та був нижчим за величини у хворих Іа групи ( $p < 0,05$ ). Протизапальну активність цього лікування було підтверджено і рівнями активаційних маркерів Т-лімфоцитів CD25<sup>+</sup>, рівень експресії яких наближався до показника у практично здорових і був нижчим за такий у хворих Іа групи ( $p < 0,01$ ). Отже, перевагами включення симвастатину до комплексного лікування у хворих на ХОЗЛ ІІ стадії були: підвищення вмісту натуральних кілерів CD16<sup>+</sup>, а у хворих на ХОЗЛ ІІІ стадії — загальних Т-лімфоцитів, цитотоксичних клітин (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>), зниження експресії моонуклеарами молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>) і активаційних маркерів CD25<sup>+</sup>.

Відомо, що гальмування прогресування ХОЗЛ повною мірою залежить від можливостей лікування хронічного запалення як основної ланки в патогенезі хвороби [3, 7]. С-РБ є не лише маркером запалення, а й чинником, що стимулює експресію фактора каппа-β, прозапальних цитокінів і хемокінів, активує проліферацію гладеньком'язових клітин судин, регулює функцію імункомпетентних клітин [6, 8]. Результати вивчення рівня С-РБ у хворих на ХОЗЛ ІІ та ІІІ стадій показали, що у Іа та Іб групах до початку лікування він був підвищеним порівняно з контролем до (6,2 ± 0,42) та (5,7 ± 0,05) мг/л відповідно ( $p < 0,05$ ), а у процесі лікування наближався до показника контролю у хворих Іб групи — (4,9 ± 0,05) мг/л, чого не спостерігалось у пацієнтів Іа групи — (5,9 ± 0,46) мг/л ( $p < 0,05$ ). У хворих Іа та Іб груп С-РБ майже удвічі перевищував показник контролю та становив (8,4 ± 1,42) та (8,5 ± 1,28) мг/л відповідно ( $p < 0,05$ ), а після лікування у пацієнтів Іб групи знижувався до показника контролю (4,9 ± 0,36) мг/л і відрізнявся від рівня у хворих Іа групи — (6,3 ± 0,56) мг/л ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, включення симвастатину до базисного лікування хворих на ХОЗЛ ІІ та ІІІ стадій сприяло нормалізації вмісту маркера системного запалення — С-РБ, що свідчить про здатність симвастатину зменшувати виразність системного запалення та співзвучно із даними літератури [11, 13].

Аналіз клінічних показників виявив, що виразність кашлю до лікування становила у хворих Іа та Іб груп (2,2 ± 0,06) та (2,3 ± 0,05) бала; виділення мокротиння — (2,5 ± 0,12) та (2,4 ± 0,04) бала; ви-

разність задишки — (1,9 ± 0,07) та (2,0 ± 0,03) бала; рівень вислуховування хрипів — (2,7 ± 0,06) та (2,5 ± 0,04) бала відповідно. Після лікування простежувалося наглядніше зменшення виразності симптомів у Іб групі, причому зменшення кількості мокротиння — у 7,5 разу (у 3,1 разу Іа групи). Кількість сухих хрипів над легеньми зменшувалася у 2,97 разу у хворих Іа групи та у 5,9 разу в пацієнтів Іб групи; задишка — в 1,94 та у 3,2 разу відповідно; кашель — у 2,3 та у 2,8 разу відповідно.

Виразність кашлю до лікування у хворих Іа та Іб груп становила (2,6 ± 0,06) та (2,5 ± 0,08) бала; виділення мокротиння — (3,1 ± 0,02) та (3,2 ± 0,08) бала; виразність задишки — (3,1 ± 0,04) та (3 ± 0,12) бала; хрипів — (2,9 ± 0,04) та (2,8 ± 0,06) бала відповідно. У динаміці лікування встановлено наглядніше зменшення виразності симптомів у Іб групі порівняно з Іа: кількості мокротиння — у 5,2 та 3,4 разу; сухих хрипів — у 4,4 та 2,8 разу; задишки — у 3,6 та 3 рази; кашлю — у 2,6 та 2,3 разу відповідно.

Аналіз результатів з боку ФЗД після лікування продемонстрував зростання ОФВ<sub>1</sub>: Іа група — на 4,8 %, Іб — на 8,5 %; Іа та Іб — на 5,1 та 9,2 % відповідно. ФЖЄЛ зростала у хворих Іа та Іб груп на 6,3 та 8,4 % відповідно, а в пацієнтів Іа та Іб груп — на 5,5 та 9,1 % відповідно. Таким чином, встановлено, що включення симвастатину в схему лікування хворих на ХОЗЛ сприяло зменшенню кількості мокротиння, інтенсивності кашлю та задишки, більше вираженому поліпшенню спірометричних показників.

#### ВИСНОВКИ

Протизапальними ефектами симвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень ІІ стадії та ІІІ стадії є: нормалізація вмісту С-реактивного білка, зростання загальних Т-лімфоцитів, цитотоксичних клітин (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>), зниження експресії моонуклеарами молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>) і активаційних маркерів CD25<sup>+</sup>.

Підвищення клінічної ефективності лікування після призначення хворим симвастатину виявилось зменшенням основних клінічних симптомів — кашлю ( $p < 0,05$ ) та задишки ( $p < 0,05$ ), а також — більше вираженим поліпшенням спірометричних показників.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективою подальших досліджень є детальніше вивчення механізмів впливу статинів різних поколінь на запальні механізми при ХОЗЛ з метою розроблення оптимальних схем застосування їх при цій хворобі.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alexeef S.E., Litonjua A.A., Sparrow D. et al. Statin use reduces decline in lung function // A. J. Respir. Crit. Care Med.— 2007.— Vol. 176.— P. 742—747.

2. Athyros V.G., Kakafika A.I., Tziomalos K. et al. Pleiotropic effects of statins-clinical evidence // Curr. Pharm. Des.— 2009.— Vol. 15, N 5.— P. 479—489.

3. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for

intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study // *Int. J. Clin. Pract.*— 2008.— Vol. 62, N 9.— P. 1373—1378.

4. *Fedson D.S.* Statin protection against influenza and COPD mortality // *Chest.*— 2007.— Vol. 132, N 4.— P. 1406.

5. *Fogarty A.W., Jones S., Britton J.R. et al.* Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study // *Thorax.*— 2007.— Vol. 62.— P. 515—20.

6. *Karadag F., Kirdar S., Karul A.B. et al.* The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. J. Intern. Med.*— 2008.— Vol. 19, N 2.— P. 104—108.

7. *Lee J.H., Lee D.S., Kim E.K. et al.* Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2005.— Vol. 172, N 8.— P. 987—993.

8. *Lee T.M., Lin M.S., Chang N.C. et al.* Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease

receiving pravastatin // *Am. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 101, N 4.— P. 530—535.

9. *Mancini G.B., Etmnan M., Zhang B. et al.* Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 47, N 12.— P. 2554—2560.

10. *Pinto-Plata V., Toso J., Lee K. et al.* Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters // *Thorax.*— 2007.— Vol. 62, N 7.— P. 595—601.

11. *Soyseth V., Brekke P., Smith P. et al.* Statin use is associated with reduced mortality in COPD // *Eur. Respir. J.*— 2007.— Vol. 2.— P. 279—283.

12. *Vestbo J.* Systemic inflammation and progression of COPD // *Thorax.*— 2007.— Vol. 62.— P. 469—470.

13. *Vos E., Mascitelli L.* Statins have no role in pulmonary disease mortality // *Chest.*— 2007 — Vol. 132, N 4.— P. 1408.

14. *Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K.* Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results // *Trends Mol. Med.*— 2008.— Vol. 14, N 1.— P. 37—44.

Л.Н. Приступа, Т.И. Цыганкова

#### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Исследовано системное воспаление клеточноопосредованных механизмов у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Выявлена повышенная продукция С-реактивного белка, снижение содержания общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических клеток, возрастание экспрессии активационных маркеров и молекул адгезии во время обострения и стабильного течения болезни. Обоснована целесообразность включения в базисное лечение ХОЗЛ симвастатина для уменьшения содержания маркеров системного воспаления, что обеспечило повышение клинической эффективности лечения — уменьшилась интенсивность кашля и одышки, улучшились функции внешнего дыхания.

L.N. Prystupa, T.I. Tsigankova

#### CLINICAL AND PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The study has been held for the systematic inflammation and cell mediated mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The following has been established: the increase of C-reactive protein production, reduction of general T-lymphocyte, T-helper cells, cytotoxic cells levels, increase of the expression of activation markers and adhesion molecules both at the exacerbation and stable course of the disease. The ground has been made for the advisability of simvastatin inclusion in the basic treatment of COPD purposed on the reduction levels of systemic inflammation markers that provided clinical efficacy of the treatment, i.e. the amelioration of coughing and shortness of breath and marked improvement of ventilation.