

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.24-036.12-06:616.153.915-085:615.22

**ШОЛКОВА**  
**Мария Владимировна**

**МОДИФИКАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ  
С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ ПРИ ПРИЕМЕ АТОРВАСТАТИНА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Минск 2019

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** **Доценко Эдуард Анатольевич**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней учреждения  
образования «Белорусский государственный  
медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Трисветова Евгения Леонидовна**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор 2-й кафедры внутренних болезней  
учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет»

**Давидовская Елена Игнатьевна**,  
кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий отделом пульмонологии  
и хирургических методов лечения болезней  
органов дыхания государственного  
учреждения «Республиканский научно-  
практический центр пульмонологии  
и фтизиатрии», главный внештатный  
пульмонолог Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский  
государственный медицинский университет»

Защита состоится 20 ноября 2019 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон 277-16-21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

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

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В. Статкевич

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является четвертой по частоте причиной смертности в мире и одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания. Доказано, что ХОБЛ влияет на продолжительность жизни и приносит значительный экономический ущерб [Lozano R., 2012]. ХОБЛ характеризуются высокой степенью коморбидности с сердечно-сосудистой патологией [Negewo N.A., 2015]. В основе кардиореспираторного континуума лежат общие механизмы патогенеза: системный воспалительный ответ, процессы оксидативного стресса, нарушение функции эндотелия, снижение парциального давления кислорода в артериальной крови [Fischer B.M., 2015; Goldenberg N.M., 2015; Lin G.M., 2016; Лапицкий Д.В., 2016].

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины) подавляют биосинтез холестерина и являются препаратами выбора при дислипидемии и атеросклерозе. Наряду с гиполипидемическим действием у аторвастатина, как у всех препаратов класса, выявлены многочисленные плеiotропные эффекты [Sezer E.D., 2011; Oesterle A., 2017]. Возможность использования плеiotропных эффектов статинов при ХОБЛ привлекает внимание исследователей, однако единого мнения относительно их назначения до настоящего времени не сформировано. Исходя из изложенного, представляется необходимым детально изучить плеiotропные эффекты аторвастатина у пациентов с ХОБЛ и провести оценку возможного использования препарата для модификации клинического течения ХОБЛ.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Исследование выполнено в рамках задания «Разработать алгоритм диагностики и лечения дислипидемий у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких с учетом коморбидной сердечно-сосудистой патологии» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Внутренние болезни» (номер государственной регистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» 20164448 от 05.12.2016 г., срок исполнения 2016-2020 гг.).

Тема диссертационного исследования соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь согласно Постановления Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта

2015 г. № 190 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы» – пункт 4 «Медицина и фармация», а также Указу Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. № 166 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы» – пункт «технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний».

**Цель исследования:** выявить особенности клинического течения, динамики лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией, принимающих аторвастатин.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить безопасность применения аторвастатина в составе комплексной терапии у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией и выявить особенности гиполипидемического эффекта у данной категории пациентов.

2. Оценить влияние комплаентности пациентов на гиполипидемические эффекты аторвастатина у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией.

3. Выявить особенности клинического течения ХОБЛ при назначении аторвастатина для лечения сопутствующей дислипидемии.

4. Проанализировать динамику показателей функции внешнего дыхания и функции эндотелия у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией при приеме аторвастатина.

5. Оценить динамику биохимических маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией при приеме аторвастатина.

6. Определить взаимосвязь между пульмонологическим и сердечно-сосудистым риском у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией и оценить влияние приема аторвастатина на степень указанных рисков.

**Объект исследования:** пациенты с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дислипидемией.

**Предмет исследования:** динамика клинических данных, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с ХОБЛ при приеме аторвастатина.

#### **Научная новизна**

Доказана эффективность и безопасность применения аторвастатина отечественного производства у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией. Впервые у данной категории пациентов обоснована необходимость высокой приверженности к лечению статинами.

Показана взаимосвязь между пульмонологическим и сердечно-сосудистым риском у пациентов с ХОБЛ и дислипидемией. Впервые показано, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией применение аторвастатина

снижает риск смерти как от сердечно-сосудистой, так и от пульмонологической патологии.

Впервые в Республике Беларусь у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией доказаны плеiotропные эффекты аторвастатина отечественного производства: противовоспалительный, антиоксидантный, положительное влияние на эндотелиальную функцию, улучшение показателей функции внешнего дыхания, которые имеют клинические проявления в виде уменьшения одышки, улучшения толерантности к физической нагрузке, снижения потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах.

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

1. Применение аторвастатина в составе комплексной терапии у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией имеет благоприятный профиль безопасности, характеризующийся низкой частотой нежелательных явлений. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией аторвастатин в дозе 20 мг/сутки на протяжении 24-х недель оказывает гиполипидемический эффект, зависящий от приверженности пациентов к лечению, что отражается тенденцией к повышению уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с низкой приверженностью.

2. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией применение аторвастатина в составе комплексной терапии приводит к улучшению клинических проявлений ХОБЛ, что выражается в снижении степени одышки, повышении толерантности к физической нагрузке, улучшении показателей функции внешнего дыхания, снижении потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах.

3. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией применение аторвастатина в составе комплексной терапии улучшает функцию эндотелия, что проявляется в нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации и снижении толщины комплекса интима-медиа сонных артерий; снижает уровень оксидативного стресса, что выражается в снижении концентрации супероксиддисмутазы; снижает активность хронического воспаления, что проявляется стабилизацией уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-8 в сыворотке крови.

4. Индекс BODE более 2-х баллов у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией со специфичностью 95,5% и чувствительностью 73,3% связан с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, что количественно характеризует взаимоотношение пульмонологической и сердечно-сосудистой патологии. Применение аторвастатина у пациентов с ХОБЛ и дислипидемией в составе комплексной терапии снижает как сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE, так и риск смерти от ХОБЛ по индексу BODE.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Тема диссертационной работы, цель, задачи и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научным руководителем. Патентно-информационный поиск, планирование и выполнение клинического исследования проведены автором лично.

Основные научные данные, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в публикациях. Оценка гипополипидемического эффекта аторвастатина у пациентов с ХОБЛ и влияние приверженности к лечению на характер и выраженность эффекта, безопасность приема аторвастатина у пациентов с ХОБЛ – вклад соискателя 75% [3, 4, 10, 11, 14, 20]. Выявление клинических особенностей течения ХОБЛ и модификации ХОБЛ при приеме аторвастатина – вклад соискателя 85% [2, 5, 7, 8, 12, 15, 16, 19]. Взаимосвязь сердечно-сосудистого и пульмонологического рисков, динамика рисков у пациентов с ХОБЛ при приеме аторвастатина – вклад соискателя 80% [6, 9]. Формирование компьютерной базы данных, статистическая обработка и анализ данных, формулировка выводов и оформление диссертационного исследования проведены соискателем лично.

### **Апробация диссертации и информация об использовании её результатов**

Материалы исследования доложены и обсуждены на научных сессиях БГМУ (Минск, 2015, 2017, 2018, 2019), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки» (Нефтекамск, 2015), Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию медико-профилактического факультета (Минск, 2015), I Международном конгрессе кардиологов и терапевтов (Минск, 2016), IV Евразийском конгрессе кардиологов (Ереван, 2016), V Евразийском конгрессе кардиологов (Бишкек, 2017), Республиканской научно-практической конференции «Биоэтика и современные проблемы медицинской этики и деонтологии» (Витебск, 2016), VII Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2017» (Санкт-Петербург, 2017), дистанционных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации – 2017» и «Инновации в медицине и фармации – 2018» (Минск, 2017, 2018), городской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования учреждения здравоохранения «6-я городская клиническая больница» (Минск, 2017), областной научно-практической конференции «Коморбидные состояния в гастроэнтерологии» (Витебск, 2018), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной науки в XXI веке» (Душанбе, 2019), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019).

По результатам исследования разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Алгоритм прогнозирования эффективности лечения дислипидемий ингибиторами фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» № 180-1218 от 19.12.2018 [21].

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней и кафедре фтизиопульмонологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»; в лечебный процесс УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии».

### **Опубликование результатов диссертации**

По материалам диссертационного исследования опубликовано: 7 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь и соответствующих пункту 18 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь, общим объемом 4,65 авторского листа; из них 1 статья в моноавторстве (0,48 авторского листа); 2 статьи в сборниках научных трудов общим объемом 0,82 авторского листа, 11 работ в сборниках материалов конференций и тезисов докладов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы, содержащей дизайн исследования, материалы и методы исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и 12 приложений. Диссертация изложена на 111 страницах компьютерного текста, содержит 19 рисунков, 36 таблиц. Библиографический список включает 308 источников, в том числе 83 на русском языке, 225 иностранных, 21 собственную публикацию соискателя.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Перспективное, открытое, рандомизированное исследование проводилось с 2014 по 2019 годы на базе УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска с одобрения этического комитета клиники. В исследование включено 92 пациента с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией, контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев. Критерии включения пациентов в исследование: возраст 40-65 лет; ХОБЛ, клиническая группа А-D (код J44 по МКБ-X) в сочетании с дислипидемией; сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE более 1%; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: гиперчувствительность к статинам; хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии и выше (по Стражеско–Василенко и/или IV класс по NYHA); хроническая болезнь почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); печеночная недостаточность (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3,0 раза превышает верхнюю границу нормы); прием статинов на протяжении последнего месяца перед исследованием; декомпенсация хронических соматических заболеваний; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения на протяжении последних 6 месяцев до исследования; беременность или лактация; ВИЧ-инфекция; иммуносупрессивная терапия (включая лечение системными кортикостероидами в течение 3 недель перед рандомизацией).

Клиническое обследование пациентов включало: сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр, тест шестиминутной ходьбы (ШМТ), оценку течения респираторной патологии по опросникам mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) по Bestall J.C., 1999, CAT-тест (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Assessment Test) по Jones P.W., 2009; оценку суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) по Conroy R.M., 2003, оценку пульмонологического риска по индексу BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity) по Celli B.R., 2004; оценку приверженности к лечению аторвастатином по тесту Мориски–Грина (Morisky D.E., 1986) и путем подсчета принятых таблеток.

Лабораторные исследования проводили в лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет» (биохимические тесты) и в клинко-диагностической лаборатории УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска (ИФА-тесты). Биохимический анализ крови включал определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), уровень АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы (КФК), креатинина, глюкозы (Анализ Мед Пром, Беларусь). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) определяли расчётным методом. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) определяли ИФА-методом (Вектор-БЕСТ, Россия). Концентрацию матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и эндотелина-1 (ЕТ-1) определяли ИФА-методом (Wuhan Fine Biotech, Китай). Показатели оксидативного дисбаланса (малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ)) оценивали фотокolorиметрически по методике Asakawa T. (1980). Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате «МАС-1» (Беларусь), при бронходилатационной пробе



использовали препарат «Беротек Н» (Германия). Оценивали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ, мгновенные объемные скорости на уровне 25%, 50% и 75% выдыхаемой ФЖЕЛ (МОС25, МОС50 и МОС75 соответственно). Ультразвуковое исследование сосудов выполняли на ультразвуковой установке Vividq (США) с использованием линейного датчика частотой сканирования 7,5 МГц. Производили измерение комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) и пробу с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии по методике Celermajer D.S. (1992).

Статистическую обработку проводили при помощи программы Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверка характера распределения в совокупности по выборочным данным проводилась с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Результаты анализа параметров величин с распределением, отличным от нормального, или измеряемых по порядковой шкале представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25%; Q75%]. Для сравнения таких параметров использовались непараметрические статистические методы. При сравнении параметров в двух независимых группах использовался U-критерий Манна–Уитни. Анализ количественных данных при повторных измерениях проводился при помощи критерия Вилкоксона. Сравнение качественных признаков между двумя группами при бинарном распределении проводилось при помощи теста  $\chi^2$ . Сравнение трех и более независимых групп проводили при помощи рангового дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Качественные признаки представлены в виде абсолютного и относительного числа (доли). Анализ взаимосвязи сердечно-сосудистого и пульмонологического рисков, оценку чувствительности и специфичности показателей проводили методом ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) при помощи программы AtteStat (Россия). Статистически значимыми считались различия данных при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ( $p < 0,05$ ).

Методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы. В группе 1 (исследуемая группа,  $n=42$ ) в дополнение к стандартной терапии ХОБЛ назначался аторвастатин (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) в дозе 20 мг в сутки. В группе 2 (группа сравнения,  $n=50$ ) пациенты получали только стандартное лечение ХОБЛ. Титрование дозы аторвастатина не проводилось. Наблюдение за пациентами велось на протяжении 24 недель с обследованием при включении (1-я неделя) и на 4-й, 12-й и 24-й неделе (визит 1, 2, 3 и 4 соответственно). Контрольную группу для сравнения лабораторных показателей (цитокины, ММР-9, ЕТ-1) составили 40 здоровых добровольцев, сопоставимых с пациентами, включенными в исследование, по возрасту и полу.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты с ХОБЛ в обеих группах были сопоставимы по полу (мужчин было 31 (73,8%) в группе 1 против 38 (76,0%) в группе 2), возрасту (61 [58; 65] лет в группе 1 против 61 [55; 64] лет в группе 2), тяжести ХОБЛ (легкая/средней тяжести/тяжелая/крайне тяжелая ХОБЛ в группе 1 - 6/19/13/4 пациентов против 4/25/19/2 в группе 2 соответственно), сопутствующим заболеваниям (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет). Проводимая терапия ХОБЛ и сопутствующих заболеваний не имела статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ ). Также на первом визите группы не имели статистически значимых различий по показателям функции внешнего дыхания: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) составил 57 [36; 71]% от должного в группе 1 и 48 [36; 65]% – в группе 2, отношение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 60 [49; 68]% до пробы с бронхолитиком и 62 [45; 71]% – после пробы в группе 1 против 57 [43; 63]% и 55 [44; 65]% в группе 2 соответственно ( $p>0,05$ ). У пациентов обеих групп преобладала эндотелиальная дисфункция (ЭЗВД ниже 10% или вазоконстрикция): 25 (71,4%) пациентов в группе 1 против 32 (76,2%) в группе 2 ( $p>0,05$ ). За 24 недели из исследования выбыло 14 (15,2%) пациентов. Полностью завершили исследование 78 (84,7%) пациентов: 36 (85,7%) – в группе 1, 42 (84,0%) – в группе 2.

### **Гиполипидемический эффект и безопасность аторвастатина**

У пациентов группы 1 на фоне приема аторвастатина уровень ОХС снизился через 24 недели на 32,3% от исходного: с 6,5 [5,4; 7,3] ммоль/л до 4,4 [3,5; 6,1] ммоль/л ( $p<0,001$ ). У пациентов группы 2 уровень ОХС не изменился ( $p>0,05$ ). В группе 1 ХС-ЛПНП составил на первом визите 3,4 [2,8; 4,7] ммоль/л, через 24 недели – 2,7 [1,7; 4,0] ммоль/л ( $p=0,075$ ) (снижение на 20,6%). В группе 2 уровень ХС-ЛПНП через 24 недели не изменился ( $p>0,05$ ). Уровень ТГ в группе 1 снизился на 45,0%: с 2,0 [1,3; 2,5] ммоль/л на первом визите до 1,1 [0,6; 1,4] ммоль/л через 24 недели ( $p=0,001$ ), в группе 2 не изменился ( $p>0,05$ ). Статистически значимые различия получены при межгрупповом сравнении уровня ОХС ( $p=0,011$ ) и ТГ ( $p=0,006$ ) через 24 недели, различия в уровнях ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП не достигли уровня статистической значимости (таблица 1).

Таблица 1. – Сравнение показателей липидного спектра между группами через 24 недели, Ме [Q25%; Q75%]

Показатель	Группа 1, n=36		Группа 2, n=42	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
ОХС, ммоль/л	6,5 [5,4; 7,3]	4,4 [3,5; 6,1]*#	5,8 [5,2; 7,1]	5,6 [5,0; 6,2]*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,8; 4,7]	2,7 [1,7; 4,0]	3,5 [2,8; 4,2]	3,5 [2,9; 4,2]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,5]	1,4 [1,1; 1,9]	1,9 [1,3; 2,6]	1,7 [1,2; 2,3]
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,3; 2,5]	1,1 [0,6; 1,4]*#	1,8 [1,3; 2,3]	1,5 [1,0; 2,2]*

Примечание – #  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением; \*  $p < 0,05$  при сравнении между группами через 24 недели.

В зависимости от приверженности к приему аторвастатина пациенты группы 1 были разделены на две подгруппы: высокой приверженности (1В) – прием более 80% от назначенной дозы аторвастатина ( $n=25$ ), низкой приверженности к лечению (1Н) – прием менее 80% ( $n=17$ ). В подгруппе 1В ОХС исходно составил 6,4 [5,5; 7,2] ммоль/л, через 24 недели – 4,1 [3,2; 4,7] ммоль/л (снижение на 35,9%) ( $p < 0,001$ ). В подгруппе 1Н ОХС составил 6,6 [5,3; 7,7] ммоль/л на первом визите, через 24 недели – 7,1 [5,5; 8,0] ммоль/л ( $p > 0,05$ ) (рисунок 1).

В подгруппе 1В ХС-ЛПНП снизился с 3,5 [2,9; 4,7] ммоль/л до 2,3 [1,5; 3,4] ммоль/л (снижение на 34,3%) ( $p < 0,001$ ), в подгруппе 1Н ХС-ЛПНП составил 3,2 [2,5; 4,7] ммоль/л на первом визите и 4,6 [3,1; 5,0] ммоль/л – через 24 недели ( $p > 0,05$ ) (рисунок 2). В подгруппе 1В уровень ТГ снизился с 2,1 [1,3; 2,6] ммоль/л до 0,9 [0,5; 1,3] ммоль/л (снижение на 57,1%) ( $p < 0,001$ ); в подгруппе 1Н уровень ТГ составил 1,7 [1,1; 2,1] ммоль/л исходно и 1,4 [1,1; 2,4] ммоль/л – через 24 недели ( $p > 0,05$ ) (рисунок 3). Изменения уровня ХС-ЛПВП не были статистически значимы для обеих подгрупп ( $p > 0,05$ ).

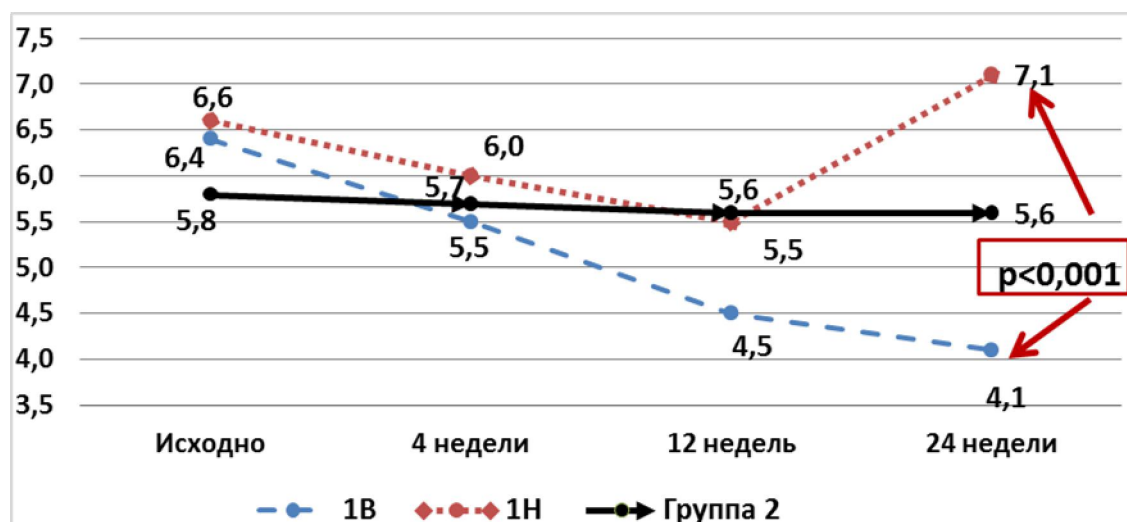


Рисунок 1. – Динамика общего холестерина в зависимости от приверженности к лечению

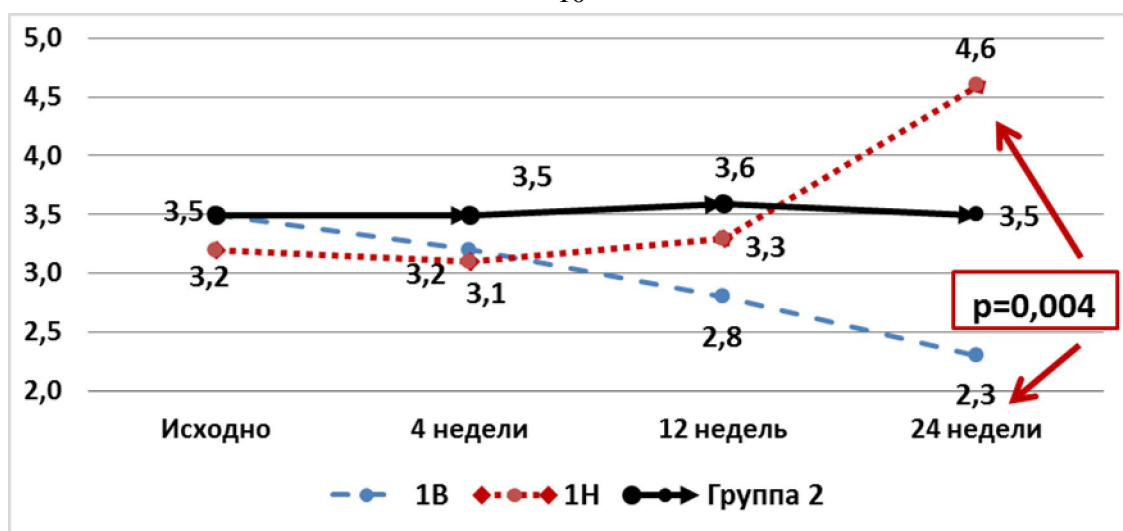


Рисунок 2. – Динамика ХС-ЛПНП в зависимости от приверженности к лечению

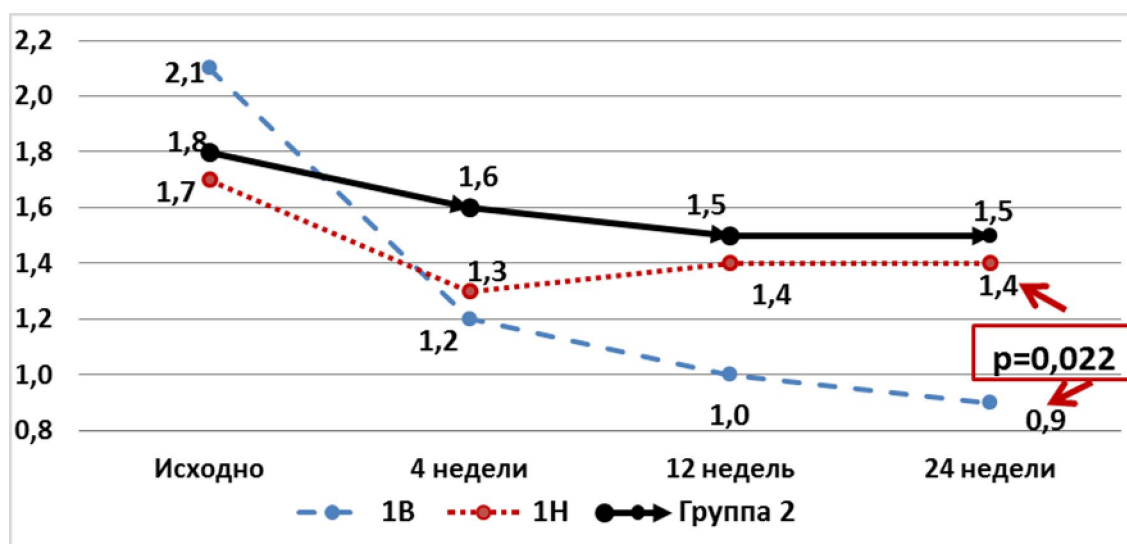


Рисунок 3. – Динамика уровня триглицеридов в зависимости от приверженности к лечению

Таким образом, у пациентов с низкой приверженностью отмечена негативная тенденция к повышению по сравнению с исходным уровнем ОХС на 7,5%, ХС-ЛПНП – на 43,8% ( $p > 0,05$ ). У пациентов с высокой приверженностью уровень ОХС снизился через 24 недели лечения на 35,9% от исходного ( $p < 0,001$ ), ХС-ЛПНП – на 34,3% ( $p < 0,001$ ), ТГ – на 57,1% ( $p < 0,001$ ).

При сравнении уровня липидов на заключительном визите между пациентами с ХОБЛ с высокой и низкой приверженностью к приему аторвастатина получены статистически достоверные различия в отношении уровня ОХС ( $p < 0,001$ ), ХС-ЛПНП ( $p = 0,004$ ) и ТГ ( $p = 0,022$ ).

Из 42 пациентов, принимавших аторвастатин, клинические проявления нежелательных явлений развились у 3 (7,1%) пациентов, что потребовало отмены аторвастатина (миалгия, боли в правом подреберье и запор – по одному

случаю). Не было зафиксировано ни одного случая трехкратного превышения уровня верхней границы нормы трансаминазами и КФК на протяжении 24 недель приема препарата. Изменения биохимических параметров ни в одном случае не явились основанием для отмены препарата.

### **Динамика клинического течения ХОБЛ**

Выраженность одышки в покое по шкале mMRC исходно не имела различий между группами ( $p>0,05$ ). Через 24 недели выраженность одышки в группе 1 уменьшилась с 2,0 [1,0; 3,0] баллов до 1,0 [1,0; 2,0] баллов ( $p=0,017$ ), в группе 2 уровень одышки не изменился ( $p>0,05$ ). Исходно в группе 1 результаты ШМТ были ниже и составили 345 [300; 390] м, в группе 2 – 396 [358; 413] м ( $p=0,007$ ). Через 24 недели в группе 1 результаты ШМТ статистически значимо увеличились и достигли 373 [308; 450] м ( $p=0,012$ ), тогда как в группе 2 не изменились – 398 [377; 415] м ( $p>0,05$ ). После 24 недель приема аторвастатина различия в ШМТ между группами нивелировались ( $p=0,108$ ) за счет позитивной динамики результатов теста в группе 1.

При включении в исследование потребность в ингаляциях короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (сальбутамола, фенотерола) была сопоставима в обеих группах: в группе 1 она составила 2,0 [0,0; 3,0] ингаляций/сутки, в группе 2 – 2,0 [0,0; 3,0] ингаляций/сутки ( $p>0,05$ ). Через 24 недели приема аторвастатина в группе 1 число ингаляций снизилось до 0,5 [0,0; 2,0] ингаляций/сутки ( $p<0,001$ ), в группе 2 не изменилось и составило 2,0 [0,0; 2,0] ингаляций/сутки ( $p>0,05$ ).

По частоте обострений ХОБЛ за предыдущий год группы исходно не имели различий: 37 (88,1%) в группе 1 против 46 (92,0%) в группе 2 ( $p>0,05$ ). Количество госпитализаций по поводу ХОБЛ за предыдущий год также было сопоставимо: 31 (73,8%) против 44 (88,0%) соответственно ( $p>0,05$ ). Во время приема аторвастатина в группе 1 частота обострений и госпитализаций на протяжении 24-х недель была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения: 16 (44,4%) пациентов имели обострения в группе 1 против 32 (76,1%) пациентов в группе 2 ( $p=0,008$ ). Госпитализаций по поводу ХОБЛ было 10 в группе 1 и 28 в группе 2 ( $p=0,001$ ) (таблица 2).

Таблица 2. – Количество пациентов с обострениями ХОБЛ и госпитализированных по поводу ХОБЛ за 24 недели, абс. (%)

Характеристика течения ХОБЛ	Группа 1 n=36	Группа 2 n=42	Стат. значимость различий
Количество пациентов, перенесших обострение	16 (44,4)	32 (76,1)	$\chi^2=6,97$ , $p=0,008$
Количество госпитализированных пациентов	10 (27,8)	28 (66,7)	$\chi^2=10,23$ , $p=0,001$

### Показатели функции внешнего дыхания, активности воспаления, эндотелиальной функции

ОФВ1 после пробы с бронхолитиком в группе 1 вырос с 57 [36; 71]% от должного до 63 [42; 80]% за 24 недели ( $p=0,016$ ), в группе 2 ОФВ1 не изменился: 48 [36; 65]% от должного исходно, через 24 недели – 49 [37; 71]% ( $p=0,016$ ) (таблица 3). В группе 1 ФЖЕЛ выросла с 71 [49; 86]% от должного исходно до 77 [59; 93]% через 24 недели ( $p=0,004$ ), в группе 2 показатель не изменился: 66 [53; 80]% исходно и 78 [64; 93]% ( $p>0,05$ ). Отношение ОФВ1/ФЖЕЛ (%) до проведения пробы с бронхолитиком группе 1 имело тенденцию к повышению с 60 [49; 68]% до 62 [51; 68]%, в группе 2 – тенденцию к снижению с 57 [43; 63]% до 52 [41; 63]%. После пробы тенденция сохранялась: ОФВ1/ФЖЕЛ была в группе 1 – 62 [45; 71]% и 65 [53; 69]%, в группе 2 – 55 [44; 65]% и 54 [44; 66]% на визите 1 и 4 соответственно ( $p>0,05$  относительно визита 1 для обеих групп). При межгрупповом сравнении на визите 4 имелись достоверные различия в отношении ОФВ1/ФЖЕЛ как до проведения бронходилатационной пробы ( $p=0,015$ ), так и после пробы ( $p=0,037$ ).

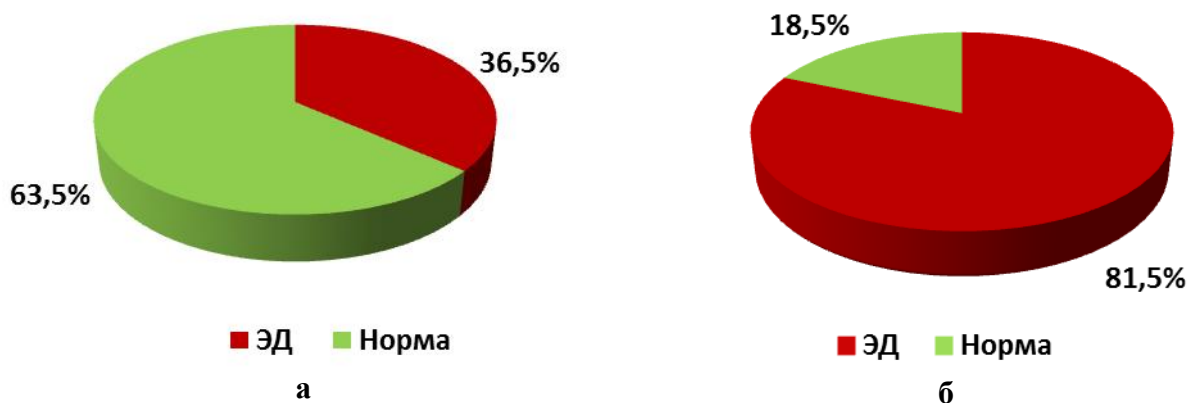
Таблица 3. – Динамика ОФВ1 на протяжении 24 недель, % от должного, Me [Q25; Q75]

Показатель	Визит	Группа 1, n=36	Группа 2, n=42
ОФВ1 после бронходилатационной пробы	1	57 [36; 71]	48 [36; 65]
	2	62 [43; 76]*	50 [35; 70]
	3	67 [42; 77]*	51 [34; 70]
	4	63 [42; 80]*	49 [37; 71]

Примечание – \*  $p<0,05$  по сравнению с визитом 1.

Через 24 недели в группе 1 ЭЗВД выросла с 4,8 [1,5; 11,9]% до 14,8 [9,6; 17,0]%, тогда как в группе сравнения не изменилась: 3,5 [0,0; 9,7]% – на первом визите и 2,2 [0,0; 5,3]% – при завершении исследования ( $p>0,05$ ). На заключительном визите эндотелиальная дисфункция была выявлена только у 8 (36,4%) пациентов группы 1 против 22 (81,5%) в группе 2 ( $p=0,003$ ) (рисунок 4).

Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов группы 1 статистически значимо снизилась на правой сонной артерии на 4,2% – с 0,94 [0,86; 1,06] мм до 0,90 [0,8; 1,0] мм ( $p=0,005$ ), на левой сонной артерии – на 5,2% – с 0,96 [0,9; 1,1] мм до 0,91 [0,85; 1,0] мм ( $p=0,003$ ), тогда как в группе 2 не изменилась ( $p>0,05$ ).



а – группа 1; б - группа 2 (ЭД – эндотелиальная дисфункция)

**Рисунок 4. – Результаты пробы с реактивной гиперемией через 24 недели, %**

При включении в исследование группы не имели статистически значимых различий в уровне КАТ, СОД, МДА и цитокинов. Уровень СОД в группе 1 снизился с 782 [420; 978] ед/мл исходно до 406 [333; 797] ед/мл через 24 недели ( $p=0,013$ ), в группе 2 не изменился ( $p>0,05$ ). Уровень МДА и КАТ не изменился в обеих группах ( $p>0,05$ ). Уровень ФНО $\alpha$  в группе 1 составил 0,01 [0,0; 0,01] пг/мл исходно и 0,01 [0,01; 0,02] пг/мл – на заключительном визите ( $p>0,05$ ), тогда как в группе 2 имела место тенденция к росту с 0,01 [0,005; 0,01] пг/мл до 0,16 [0,03; 0,37] пг/мл ( $p>0,05$ ). При сравнении уровня ФНО $\alpha$  через 24 недели различия между группами достигли статистической значимости ( $p=0,036$ ). Уровень IL-8 в группе 1 за 24 недели не изменился: 6,1 [3,5; 15,4] пг/мл – исходно и 8,1 [3,8; 15,6] пг/мл – через 24 недели ( $p>0,05$ ). В группе 2 уровень IL-8 вырос в 2,3 раза: с 5,3 [1,4; 8,3] пг/мл до 12,5 [6,0; 17,3] пг/мл ( $p=0,046$ ). Статистически значимых различий в уровне MMP-9, ET-1 и СРБ между группами не выявлено ( $p>0,05$ ).

### **Сердечно-сосудистый и пульмонологический риски**

На первом визите сердечно-сосудистый и пульмонологический риски не имели различий между группами. Через 24 недели в группе 1 сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета снизился на 8,3%: с 6,0 [4,0; 12,0]% на первом визите до 5,5 [3,0; 8,0]% ( $p=0,013$ ). В группе 2 риск достоверно не изменился: 5,5 [2,0; 10,0]% – исходно и 4,0 [1,5; 11,5]% – через 24 недели ( $p>0,05$ ). В группе 1 риск смерти по индексу BODE снизился на 66,6%: с 3,0 [1,0; 4,0] баллов исходно до 1,0 [1,0; 3,0] балла через 24 недели ( $p<0,001$ ). В группе 2 риск по индексу BODE составил 2,5 [1,5; 4,0] балла на первом визите и 2,0 [1,0; 4,0] балла – через 24 недели ( $p>0,05$ ). При межгрупповом сравнении риска по индексу BODE через 24 недели различия достигли уровня

статистической значимости ( $p=0,032$ ). Для оценки взаимного влияния рисков было проведено сравнение чувствительности и специфичности уровня пульмонологического риска по индексу BODE и высокого ( $\geq 5\%$ ) сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. При проведении ROC-анализа было установлено, что уровень чувствительности построенной модели составил 73,3%, специфичности – 95,5%, отношение правдоподобия – 15,43, площадь под кривой  $AUC=0,85\pm 0,043$  при значении индекса  $BODE\geq 2$  баллов ( $p<0,001$ ). Следовательно, пациенты с ХОБЛ и дислипидемией, имеющие индекс  $BODE\geq 2$  баллов, с высоким уровнем вероятности имеют также высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Применение аторвастатина отечественного производства у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией имеет благоприятный профиль безопасности: серьезных нежелательных явлений на протяжении 24-х недель не отмечено; не зарегистрировано изменений трансаминаз и креатинфосфокиназы, потребовавших отмены препарата; клинические проявления нежелательных явлений легкой степени, приведшие к отмене препарата, имели место у 3 (7,1%) пациентов. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией аторвастатин в дозе 20 мг/сутки через 24 недели приводит к снижению уровня общего холестерина на 32,3% от исходного уровня ( $p<0,001$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности – на 20,6% ( $p=0,075$ ), триглицеридов – на 45,0% ( $p=0,001$ ). Гиполипидемический эффект зависит от приверженности к приему аторвастатина: у пациентов с высокой приверженностью уровень общего холестерина снижается на 35,9% ( $p<0,001$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности – на 34,3% ( $p<0,001$ ), триглицеридов – на 57,1% ( $p<0,001$ ); у пациентов с низкой приверженностью уровень общего холестерина имеет тенденцию к повышению по сравнению с исходным уровнем на 7,5%, холестерина липопротеинов низкой плотности – на 43,8% [3, 4, 10, 11, 20].

2. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией применение аторвастатина в дозе 20 мг в сутки на протяжении 24 недель в составе комплексной терапии приводит к снижению степени выраженности одышки по шкале mMRC с 2,0 [1,0; 3,0] баллов до 1,0 [1,0; 2,0] баллов ( $p=0,017$ ), улучшению переносимости физической нагрузки по результатам теста шестиминутной ходьбы (в метрах) с 345 [300; 390] до 373 [308; 450] ( $p=0,012$ ), уменьшению потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (ингаляций/сутки) с 2,0 [0,0; 3,0] до 0,5 [0,0; 2,0] ( $p<0,001$ ) [2, 8].



3. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией применение аторвастатина в дозе 20 мг в сутки на протяжении 24 недель в составе комплексной терапии приводит уменьшению выраженности бронхиальной обструкции, что проявляется в улучшении показателей функции внешнего дыхания: объем форсированного выдоха за первую секунду после пробы с бронхолитиком (% от должного) увеличился с 57 [36; 71] до 63 [42; 80] ( $p=0,016$ ), форсированная жизненная емкость (% от должного) выросла с 71 [49; 86] до 77 [59; 93] ( $p=0,004$ ). Отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости (%) имело тенденцию к росту с 62 [45; 71] до 65 [53; 69], в то время как в группе сравнения – тенденцию к снижению с 55 [44; 65] до 54 [44; 66], различия между группами на заключительном визите достигли статистической значимости ( $p=0,037$ ). Применение аторвастатина у данной категории пациентов нормализует функцию эндотелия, что выражается в улучшении эндотелий-зависимой вазодилатации с 4,8 [1,5; 11,9]% до 14,8 [9,6; 17,0]% ( $p=0,003$ ) и снижении толщины комплекса интима-медиа сонных артерий ( $p<0,05$ ): правой сонной артерии – на 4,2%, левой сонной артерии – на 5,2% [2, 7, 8, 12, 13, 15–17].

4. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией применение аторвастатина в составе комплексной терапии на протяжении 24-х недель приводит к снижению выраженности оксидативного стресса, что проявляется в снижении уровня супероксиддисмутазы в группе 1 (вмешательства) с 782 [420; 978] ед/мл исходно до 406 [333; 797] ед/мл через 24 недели ( $p=0,013$ ), в группе 2 (сравнения) уровень супероксиддисмутазы не изменился; предотвращает рост уровня фактора некроза опухолей  $\alpha$ : в группе 1 он составил 0,01 [0,0; 0,01] пг/мл исходно и 0,01 [0,01; 0,02] пг/мл – на заключительном визите ( $p>0,05$ ), тогда как в группе 2 имела место тенденция к росту с 0,01 [0,005; 0,01] пг/мл до 0,16 [0,03; 0,37] пг/мл ( $p>0,05$ ). При сравнении между группами уровня фактора некроза опухолей- $\alpha$  на заключительном визите были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,036$ ). Применение аторвастатина в составе комплексной терапии у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией предотвращает рост концентрации интерлейкина-8: в группе 1 его уровень за 24 недели не изменился (6,1 [3,5; 15,4] пг/мл – исходно и 8,1 [3,8; 15,6] пг/мл – через 24 недели,  $p>0,05$ ), в группе 2 концентрация интерлейкина-8 выросла в 2,3 раза: с 5,3 [1,4; 8,3] пг/мл до 12,5 [6,0; 17,3] пг/мл ( $p=0,046$ ) [5, 18, 19].

5. Применение аторвастатина в комплексной терапии у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE на 8,3% ( $p=0,013$ ) и риск смерти от ХОБЛ по индексу BODE на 66,6% ( $p<0,001$ ). У пациентов с ХОБЛ в сочетании

с дислипидемией высокий пульмонологический риск по индексу BODE ( $\geq 2$  балла) ассоциирован с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE (специфичность – 95,5%, чувствительность – 73,3% ( $p < 0,001$ )), что свидетельствует о взаимоотношении ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии [6, 9].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией высокий индекс BODE ( $\geq 2$  балла) обуславливает необходимость обследования для выявления сердечно-сосудистых заболеваний [6, 9].

2. При выборе препарата для лечения дислипидемии у пациентов с ХОБЛ рекомендуется включение в схему терапии отечественное лекарственное средство «аторвастатин», доказавшее высокую эффективность при благоприятном профиле безопасности [1, 3, 4, 10, 11, 14, 20].

3. При назначении терапии статинами пациентам с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией требуется проводить оценку приверженности к лечению [3, 4, 20, 21].

4. Полученные результаты могут использоваться в учебном процессе ВУЗов медико-биологического профиля по дисциплинам «Внутренние болезни», «Пульмонология» и «Фармакология».

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Доценко, Э. А. Смена парадигмы гиполипидемической терапии: от гиперхолестеринемии к высокому сердечно-сосудистому риску / Э. А. Доценко, М. В. Шолкова, Д. П. Саливончик // Мед. новости. – 2015. – № 5. – С. 9–13.
2. Шолкова, М. В. Тест шестиминутной ходьбы и функция внешнего дыхания у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких на фоне приема аторвастатина / М. В. Шолкова // Мед. журн. – 2018. – № 4. – С. 104–108.
3. Доценко, Э. А. Статины в реальной клинической практике: необходимость оценки приверженности / Э. А. Доценко, М. В. Шолкова // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 816–826.
4. Шолкова, М. В. Эффективность и безопасность применения аторвастатина у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, А. Г. Захарова // Здоровоохранение. – 2018. – № 12 – С. 49–55.
5. Плейотропные эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: влияние на показатели оксидативного стресса / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, И. И. Бураков, А. В. Гончарик, Ж. А. Ибрагимова // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 1 (59). – С. 21–24.
6. Шолкова, М. В. Динамика сердечно-сосудистого и пульмонального рисков у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при приеме аторвастатина / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, И. И. Бураков // Рецепт. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 166–177.
7. Шолкова, М. В. Эндотелиальная дисфункция при хронических обструктивных заболеваниях легких / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 539–545.

### Статьи в сборниках научных трудов

8. Применение аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, Е. В. Ходосовская, Л. В. Картун // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. рец. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. – Минск, 2017. – Вып. 7. – С. 90–95.
9. Шолкова, М. В. Аторвастатин у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких: сердечно-сосудистый и пульмональный риски / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос.

мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. – Минск, 2018. – Вып. 8. – С. 6–11.

### **Материалы конференций**

10. Шолкова, М. В. Липидный профиль у пациентов с ХОБЛ / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 50-летию медико-профилактического факультета : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2015. – С. 480–484.

11. Шолкова, М. В. Особенности липидного спектра у пациентов с ХОБЛ / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // Актуальные вопросы современной науки : материалы Междунар. (заоч.) науч.-практ. конф., Нефтекамск, 27 февр. 2015 г. / под общ. ред. А. И. Вострецова. – Нефтекамск, 2015. – С. 44–48.

12. Шолкова, М. В. Оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // I Международный конгресс кардиологов и терапевтов, Минск, 12–13 мая 2016 г. : сб. науч. тр. / под общ. ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2016. – С. 318–322.

13. Шолкова, М. В. Влияние аторвастатина на показатели спирографии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // Инновации в медицине и фармации – 2017 : сб. материалов дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т, Студ. науч. о-во, Совет молодых ученых ; ред.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. – Минск, 2017. – С. 343–346. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

14. Андреюк, Р. В. Назначение статинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в амбулаторных условиях [Электронный ресурс] / Р. В. Андреюк, М. В. Шолкова // Инновации в медицине и фармации – 2018 : сб. материалов дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 4 нояб. 2018 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред.: А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2018. – С. 42–45. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

### **Тезисы докладов**

15. Шолкова, М. В. Оценка функции эндотелия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 3 [Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов, Ереван, Армения, 10–11 октября 2016 г.]. – С. 130–131.

16. Шолкова, М. В. Влияние аторвастатина на функцию эндотелия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // М. В. Шолкова,

Э. А. Доценко // Евраз. кардиолог. журн. – 2017. – № 3 [Тезисы V Юбилейного евразийского конгресса кардиологов, Бишкек, Кыргызстан, 11–12 сентября 2017 г.]. – С. 97–98.

17. Шолкова, М. В. Применение аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. В. Шолкова // Санкт-Петербургские научные чтения – 2017 : тез. VII Междунар. молодеж. мед. конгр., Санкт-Петербург, 6–8 дек. 2017 г. – СПб., 2017. – С. 73.

18. Показатели оксидативного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при приеме аторвастатина / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, И. И. Бураков, А. В. Гончарик // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» : тез. докл. – М., 2019. – С. 12.

19. Шолкова, М. В. Маркеры системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: влияние аторвастатина / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // Актуальные проблемы современной науки в XXI веке : сб. тез. междунар. науч.-практ. конф. – Душанбе, 2019. – С. 172–176.

20. Шолкова, М. В. Эффективность и безопасность аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, А. Г. Захарова // Боткинские чтения : сб. тез. Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23–24 апр. 2019 г. – СПб., 2019. – С. 287–288.

### **Инструкция по применению**

21. Алгоритм прогнозирования эффективности лечения дислипидемий ингибиторами фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких : инструкция по применению № 180-1218, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19.12.2018 / Белорус. гос. мед. ун-т ; сост.: Э. А. Доценко, И. И. Бураков, М. В. Шолкова, Г. Л. Бородина, М. И. Журович, А. В. Мосиенко. – Минск. – 2018. – 10 с.

**РЭЗІЮМЭ****Шолкава Марыя Уладзіміраўна  
Мадыфікацыя цяжэння хранічнай абструктыўнай хваробы лёгкіх  
у пацыентаў з дысліпідэміяй пры прыёме аторвастаціна**

**Ключавыя словы:** хранічная абструктыўная хвароба лёгкіх (ХАХЛ), дысліпідэмія, аторвастацін, плейатропныя эфекты.

**Мэта даследавання:** выявіць асаблівасці клінічнага цяжэння, дынамікі лабараторных і інструментальных паказчыкаў у пацыентаў з ХАХЛ у спалучэнні з дысліпідэміяй, якія прымаюць аторвастацін.

**Метады даследавання:** клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, статыстычныя.

**Вынікі даследавання і іх навізна.** Даказана эфектыўнасць і бяспека прымянення аторвастаціна айчыннай вытворчасці ў пацыентаў з ХАХЛ у спалучэнні з дысліпідэміяй. Упершыню ў пацыентаў з ХАХЛ абгрунтавана неабходнасць высокай прыхільнасці да лячэння пры прыёме стацінаў.

Даказана, што ў пацыентаў з ХАХЛ у спалучэнні з дысліпідэміяй прыём аторвастаціна ў складзе комплекснай тэрапіі ў дозе 20 мг/суткі на працягу 24 тыдняў прыводзіць да зніжэння выяўленасці ступені аддышкі, паляпшэнню паказчыкаў функцыі вонкавага дыхання, нармалізацыі функцыі эндатэлію, паляпшэнню пераноснасці фізічнай нагрузкі, змяншэнню патрэбы ў кароткадзеючых  $\beta$ 2-аганістах. У пацыентаў з ХАХЛ прымяненне аторвастаціна ў складзе комплекснай тэрапіі прыводзіць да зніжэння ўзроўню супераксідзісмутазы, прадухілення росту ўзроўню ФНПа, памяншэння росту ўзроўню IL-8. Прымяненне аторвастаціна ў пацыентаў з ХАХЛ зніжае як сардэчна-сасудзістую рызыку, так і рызыку смерці ад пульманалагічнай паталогіі.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманая вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць дапамогу пацыентам з ХАХЛ, ва ўстановах адукацыі, якія забяспечваюць атрыманне вышэйшай медыцынскай адукацыі.

**Галіна прымянення:** ўнутраныя хваробы, пульманалогія, кардыялогія, агульная ўрачэбная практыка.

## РЕЗЮМЕ

### **Шолкова Мария Владимировна** **Модификация течения хронической обструктивной болезни легких** **у пациентов с дислипидемией при приеме аторвастатина**

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), дислипидемия, аторвастатин, плейотропные эффекты.

**Цель исследования:** выявить особенности клинического течения, динамики лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией, принимающих аторвастатин.

**Методы исследования:** клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

**Результаты исследования и их новизна.** Доказана эффективность и безопасность применения аторвастатина отечественного производства у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией. Впервые у пациентов с ХОБЛ обоснована необходимость высокой приверженности к лечению при приеме статинов.

Доказано, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией прием аторвастатина в составе комплексной терапии в дозе 20 мг/сутки на протяжении 24 недель приводит к снижению выраженности степени одышки, улучшению показателей функции внешнего дыхания, нормализации функции эндотелия, улучшению переносимости физической нагрузки, уменьшению потребности в короткодействующих  $\beta$ 2-агонистах. У пациентов с ХОБЛ применение аторвастатина в составе комплексной терапии приводит к снижению уровня супероксиддисмутазы, предотвращению роста уровня ФНО $\alpha$ , уменьшению роста уровня IL-8. Применение аторвастатина у пациентов с ХОБЛ снижает как сердечно-сосудистый риск, так и риск смерти от пульмонологической патологии.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты рекомендуется использовать в учреждениях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с ХОБЛ, в учреждениях образования, обеспечивающих получение высшего медицинского образования.

**Область применения:** внутренние болезни, пульмонология, кардиология, общая врачебная практика.

## SUMMARY

**Sholkava Maryia Vladimirovna**

### **Modification of the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with dyslipidemia with atorvastatin taking**

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), dyslipidemia, atorvastatin, pleiotropic effects.

**Objective:** to identify the features of the clinical course, the dynamics of laboratory and instrumental parameters in patients with COPD in combination with dyslipidemia, taking atorvastatin.

**Methods:** clinical, laboratory, instrumental, statistical.

**Results.** The effectiveness and safety of atorvastatin as part of complex therapy in patients with COPD in combination with dyslipidemia has been proven. For the first time in patients with COPD, a need of high adherence to treatment with statins has been scientifically substantiated.

It has been proven that in patients with COPD in combination with dyslipidemia, taking atorvastatin as part of complex therapy at a dose of 20 mg/day for 24 weeks leads to a decrease in the severity of dyspnea, an improvement in respiratory function, normalization of endothelial function, improved physical activity tolerance, and a decrease in the need for short-acting beta2 agonists. In patients with COPD, the use of atorvastatin as part of complex therapy leads to a decrease in the level of superoxide dismutase, leads to prevent an increase in the level of TNF $\alpha$ , and IL-8. The use of atorvastatin in patients with COPD reduces both the cardiovascular risk and pulmonary risk.

**Recommendations for use:** the results are recommended for use in healthcare facilities providing care for patients with COPD, in educational institutions providing higher medical education.

**Application area:** internal medicine, pulmonology, cardiology, general practice.



Подписано в печать 07.10.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,32. Тираж 60 экз. Заказ 622.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.