УДК 616.12: 616.379

# КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИБС: ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА И/ИЛИ ЭНАЛАПРИЛА В РЕГУЛЯЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЦИТОКИНОВ

***О.С.Шевченко,*** *д-р мед. наук, профессор;* ***Е.Ю. Борзова,*** *канд. мед. наук, доцент;*
***М.А. Тучинская,*** *канд. мед. наук;* ***О.И. Шушляпин****, канд. мед. наук;*
***С.А. Лазарева****, канд. мед. наук;* ***Л.В. Сапрычова;***
***Т.Н. Руденко*; Н.В. Демихова *,*** *канд. мед. наук, доцент*
*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков;*
**Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы*

*Обстежено 46 хворих із серцевою недостатністю, обумовленою ІХС: післяінфарктним кардіосклерозом і деякими проявами метаболічного синдрому. Результати досліджень свідчать про те, що пентоксифілін-ретард (400 мг/на добу за схемою зниження дози) порівняно з контрольною групою - 12 чол., які отримували АТФ–лонг + дигоксин + індопамід, а також в комбінаціїї з еналаприлу малеатом у 10 хворих дозою 20 мг/на добу, достовірно зменшував рівень прозапальних цитокінів як модулятор імунної відповіді. Було також відмічено зміни клінічного стану з переведенням ІІІ ф.к. у ІІ ф.к. серцевої недостатності, а також спостерігалося зниження кінцево-систолічного та кінцево-діастолічного об'ємів із зростанням фракції викиду та підвищенням толерантності до фізичних навантажень.*

***Ключові слова:*** *серцева недостатність, ІХС, післяінфарктний кардіосклероз, метаболічний синдром, пентоксифілін-ретард.*

*Обследованы 46 больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС: постинфарктным кардиосклерозом и некоторыми проявлениями метаболического синдрома. Результаты исследований свидетельствовали о том, что пентоксифиллин-ретард (400 мг/в сутки по схеме снижения дозы) в сравнении с контрольной группой - 12 чел., получавших АТФ–лонг + дигоксин + +индопамид, а также в комбинации с эналаприла малеатом у 10 больных в дозе 20 мг/в сутки, достоверно уменьшал уровень провоспалительных цитокинов, являясь модулятором иммунного ответа. Были также отмечены изменения клинического состояния с переводом III ф. к. во II ф. к. сердечной недостаточности, а также наблюдалось снижения конечно-систолического и конечно-диастолического объемов с ростом фракции выброса и увеличением толерантности к физическим нагрузкам.*

***Ключевые слова:*** *сердечная недостаточность, ИБС, постинфарктный кардиосклероз, метаболический синдром, пентоксифиллин-ретард.*

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) проявляется комплексом синдромов в виде гемодинамических расстройств, непереносимости физических нагрузок, ухудшения качества жизни и уменьшения её продолжительности. В основе развивающихся патологических изменений лежат нарушения нейроэндокринной регуляции, приводящие к увеличению расходом миокарда энергии и повышению его потребности в кислороде, стимуляции ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем. Дополнительным фактором прогрессирования СН является повышение в плазме крови провоспалительных цитокинов, усугубляющих дисфункцию ЛЖ. Иммунная система и системное воспаление при СН связаны с неспецифической активацией макрофагов и моноцитов в плазме и межклеточной жидкости с увеличением интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 альфа, ИЛ-1 бета, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Провоспалительные цитокины определяют ускоренность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования степени апоптоза и активации свободнорадикального окисления с инактивацией оксида азота в эндотелии [1].

Механизм реализации клинико-гемодинамического влияния провоспалительных цитокинов при СН характеризуется отрицательным инотропным эффектом, ремоделированием сердца (необратимой дилатацией полостей и гипертрофией миокарда), нарушением эндотелий-зависимой дилатации артериол, усилением процесса апоптоза кардиомиоцитов [2, 3].

Присоединение к СН метаболического синдрома – комплекса взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, нарушений регуляции артериального давления и функций эндотелия, механизм развития которых обусловлен снижением чувствительности тканей к инсулину и развитием инсулинорезистентности, что в целом отягощает течение и прогноз при СН и требует верификации указанных нарушений и их коррекции [4].

«Цитокиновая» модель СН предусматривает возможность эффективного воздействия на ход основного заболевания с некоторыми проявлениями метаболического синдрома и применением нового класса лекарственных средств – ингибиторов синтеза ФНО-альфа – пентоксифиллина, веснариона и этанерцепта. Применение пентоксифиллина увеличивает содержание внутриклеточного цАМФ, предотвращает транскрипцию ФНО-альфа.

В этой связи важны оценка различных лекарственных схем, в которые входит пентоксифиллин, и проведение целенаправленных подходов в лечении СН, обусловленных ишемической болезнью сердца (ИБС): диффузным и постинфарктным кардиосклерозом на фоне сахарного диабета II типа, артериальной гипертонии и дислипидемии, что позволит определить критерии эффективности патогенетической терапии на основе учета динамики показателей гемодинамики, иммуномодуляторов и нейрогормонов как маркеров развития и прогрессирования СН до и после лечения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение диагностики и лечения больных СН, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом на фоне ведущих проявлений метаболического синдрома (сахарный диабет II типа, артериальная гипертония, дислипидемии) с изучением структурно-функциональных особенностей ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ с учетом нарушений в нейрогормональном и иммуновоспалительном статусе, а также коррекции указанных нарушений с подбором курсовой терапии пентоксифиллин-ретарда в сравнении с АТФ-лонгом, индопамидом и дигоксином как в традиционном сочетании, так и в комбинации с ингибитором АПФ – эналаприлом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследовано 46 больных СН, обусловленной ИБС: постинфарктным кардиосклерозом с признаками дислипидемий у больных с сахарным диабетом II типа как одним из ведущих проявлений метаболического синдрома. Диагноз метаболического синдрома устанавливался при определении следующих основных критериев: гиперинсулинемии, артериальной гипертонии, абдоминального ожирения, сахарного диабета II типа с определением глюкозы глюкооксидазным методом, общего холестерина и триглицеридов ферментативным методом в сыворотке крови.

Обследование включало клинико-лабораторные, инструментальные (эхокардиография, мониторирование АД и холтеровское мониторирование, велоэргометрия), рентгенологические исследования, проведенные для верификации диагноза. Уровень провоспалительных цитокинов, концентрацию альдостерона определяли иммуноферментным методом, липидный спектр крови –пероксидазным методом, исследование инсулина крови - радиоиммунологическим методом, проводился тест толерантности к глюкозе. Эффекты медикаментозной терапии оценивались при курсовой терапии по истечении 4-6 недель после проведенных исследований. Некоторые клинико-инструментальные исследования представлены в таблице 1.

Основной принцип лечения СН пентоксифиллином-ретардом осуществлялся нами в дозе 400 мг/сут. и происходил на фоне традиционного лечения мочегонными (индопамид) и/или в сочетании с эналаприлом в дозе 20 мг/сут.

*Таблица 1 - Характеристика больных СН с ведущими проявлениями метаболического синдрома с и без сердечной недостаточности*

| Характеристики исследуемых больных | Больные с СН (46) | Больные без СН (12) |
|---|---|---|
| Вес тела (кг) | 74,6±10 | 79,1 ± 12, 2 |
| Число сердечных сокращений (ударов в 1 мин) | 84±18 | 67±10 |
| АД систолическое (мм рт. ст.) | 116±25 | 135±23 |
| ЛЖ фракция выброса (%) | 39±21 | 54±12 |
| Сердечный индекс (l/мин$^{-1}$ m$^{-2}$) | 2,4±0,6 | 2,5±0,4 |
| Расстояние при 6 минутной ходьбе (в метрах) | 309±140 | 464±131 |
| Глюкоза ( в ммоль/л) | 7,8±0,4 | 5,5±0,3 |
| Свободные жирные кислоты (микромоль/л) | 596±292 | 469±143 |

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнения показателей ремоделирования у больных СН, обусловленные ИБС на фоне метаболического синдрома в зависимости от величин фракции выброса (ФВ), показали, что её снижение менее 40% приводило к ремоделированию ЛЖ, носившего адаптивный характер. Начальные изменения снижения показателей кардиогемодинамики были связаны с гипертрофией миокарда и при присоединении к ним высокого АД на фоне сахарного диабета и выявленных дислипопротеидемий приводили к прогрессированию миокардиальной дисфункции у больных со II и III функциональными классами СН (ф.к.). Эти полученные данные дают возможность правильно оценить клиническое состояние и прогноз заболевания больных с СН, а наличие метаболического синдрома, включающего сахарный диабет II типа, даёт представление о зависимости поражения сердца от степени выраженности нарушенной фракции выброса и функционального класса СН по данным инструментальных методов исследования (таблица 1), что в целом дает основание к назначению правильной и патогенетически обоснованной комплексной терапии с позитивным ее влиянием как на гемодинамику, так и на нейрогормоны, цитокины и липидный спектр крови.

Сравнения показателей гемодинамики у больных II ф.к. СН с III ф.к. свидетельствовали о более тяжелом течении СН с проявлениями сахарного диабета II типа. При наличии сахарного диабета II типа у больных с III ф.к. СН возрастали показатели ФНО-альфа и ИЛ-1 бета по сравнению с СН II ф.к., что указывало на прогрессирование ремоделирования миокарда при наличии гипертрофии миокарда и дилатации ЛЖ у больных со сниженной ФВ менее 40%.

У больных сахарным диабетом II типа возрастной группы старше 60 лет отмечено выраженное нарушение гемодинамики и геометрии миокарда ЛЖ с увеличением его массы на фоне повышения ФНО-альфа и ИЛ-1 бета и как ведущие проявления метаболического синдрома, по данным эхокардиоскопии, развились преимущественно варианты концентрической гипертрофии ремоделирования ЛЖ и отчасти эксцентрической гипертрофии.

Иммунорезистентность у больных с метаболическим синдромом при наличии СН на фоне дислипопротеидемий и нарушением толерантности к глюкозе с наличием активного цитокинового и нейрогуморального статуса представляет единую цепь нарушения морфофункциональной структуры ЛЖ, приводя к прогрессированию СН.

Уровни ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-1альфа были повышены до лечения больных СН. После лечения пентоксифиллином отмечалось достоверное снижение цитокинов у больных СН II ф.к., в то же время при III ф.к. с ведущими проявлениями метаболического синдрома отмечено снижение провоспалительных цитокинов и особенно ФНО-альфа, будучи наиболее статистически достоверным (таблица 2).

У больных с СН создаются условия механической перегрузки миокарда и активация макрофагов, которые продуцируют и экскретируют ФНО-альфа и ИЛ-1 бета, что, в свою очередь, способствует гипертрофии миокарда ЛЖ с проявлением кардиодепрессивных эффектов [3, 5].

*Таблица 2 - Показатели концентрации цитокинов (пг/мл) при СН, обусловленной ИБС: диффузный и постинфарктный кардиосклероз с ведущими проявлениями метаболического синдрома до и после лечения пентоксифиллином и/или эналаприлом*

| Цитокины | СН II ф.к. до лечения | СН II ф.к. после лечения | СН III ф.к. до лечения | СН III ф.к. после лечения |
|---|---|---|---|---|
| ФНО-альфа | 98,2±6,1 | 70,2±3,5** | 99,2±5,3 | 58,4±4,8** |
| ИЛ-1 бета | 27,8±3,1 | 20,2±5,8 | 39,7±3,4 | 28,6±3,8* |
| ИЛ-1 альфа | 28,2±2,8 | 21,2±3,8 | 35,7±4,2 | 26,5±3,5* |
| ИЛ-6 | 39,4±4,1 | 27,2±4,6** | 43,2±2,9 | 29,2±2,4** |
| *Р по сравнению с показателями цитокинов до и после лечения (*Р меньше 0,05; **Р меньше 0,001)* | | | | |

При этом определенную роль при СН играют нейрогормоны, которые вызывают морфологические изменения в миокарде и стимулируют цитокинез. Так, альдостерон по-разному способствует развитию и прогрессированию СН, обусловленной ИБС. Возрастание в крови нейрогормонов в целом вызывает систолическую дисфункцию, а сам интрамиокардиальный альдостерон, стимулирующий синтез коллагена и пролиферацию фибробластов в миокарде посредством активации локальных рецепторов минералокортикоидов, способствует ремоделированию ЛЖ [6].

Влияние нейромодулирующей терапии в зависимости от ЭХОкардиографических показателей, в частности ФВ, а также уровней цитокинов и альдостерона исследовалось в зависимости от того, насколько ФВ была меньше или больше 40%. При лечении СН, обусловленной ИБС: диффузным и постинфарктным кардиосклерозом с некоторыми ведущими проявлениями метаболического синдрома (дислипопротеидемий, сахарного диабета II типа и нарушения толерантности к глюкозе, ожирения и артериальной гипертонии), при ФВ больше 40% (80% исследуемых анализируемой группы больных) пентоксифиллин и/или эналаприл в течение 4-6 недель способствовали достоверному снижению альдостерона на 20%. У больных с ФВ меньше 40% (20% больных) не отмечалось существенной динамики морфофункциональных показателей при незначительном снижении цитокиновой активности, ХС ЛПНП и альдостерона, что является следствием дезадаптивного ремоделирования и тяжести исходных поражений миокарда.

Таким образом, целенаправленное применение патогенетического лечения пентоксифиллином и/или эналаприлом у больных СН, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом с ведущими проявлениями метаболического синдрома, и способствовало нормализации цитокинового и нейромедиаторного звена патологического процесса, углеводного и липидного обмена со снижением степени инсулинорезистентности при регрессии нарушенного ремоделирования и уменьшении клинических и гемодинамических проявлений СН (таблица 3).

*Таблица 3 - Некоторые клинические и гемодинамические корреляции с иммуновоспалительными показателями – цитокинами*

| Показатели | ФНО-альфа | ИЛ-6 |
|---|---|---|
| Нью-Йоркская классификация СН: II ф.к. и III ф.к. | + 0,36* | + 0,66** |
| Преодоление дистанции при 6 минутной ходьбе | - 0, 37* | - 0,52** |
| Систолическое АД | - 0,12 | - 0, 43* |
| ФВ ЛЖ | - 0, 24* | - 0, 39* |
| ** Р меньше 0, 01;* ***Р меньше 0, 001* | | |

Проведенные исследования показали, что пентоксифиллин является эффективным и безопасным препаратом для лечения метаболического синдрома у больных с СН, вызванной ИБС: диффузным и постинфарктным кардиосклерозом. У больных, которые лечились пентоксифиллином в сочетании с эналаприлом, была

отмечена положительная клиническая динамика состояния больных с СН и её перевода с III ф.к. во II ф.к. Отмечено снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ с возрастанием ФВ, увеличением толерантности к физическим нагрузкам. Сочетание пентоксифиллина с эналаприлом снижало активность ФНО- альфа и ИЛ- 6 к концу 4-6-й недели терапии.

Провоспалительные цитокины и нейрогормоны, влияющие на дисфункцию ЛЖ и его ремоделирование, являются одним из важных биохимических механизмов, ответственным за развитие СН, обусловленной ИБС, диффузным и постинфарктным кардиосклерозом на фоне метаболического синдрома, тем самым определяя особенность проявлений и течения гемодинамических и клинических её проявлений и, естественно, требуя новых подходов в ее лечении, выбора новых критериев эффективности лечения и прогноза.

ВЫВОДЫ

1. У больных с СН, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом с метаболическим синдромом, повышены концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-1 бета и ИЛ-1 альфа.
2. Показатели провоспалительных цитокинов повышены в зависимости от функционального класса СН.
3. Обнаружены клинические и гемодинамические корреляции с цитокинами – ФНО-альфа и ИЛ-6.
4. Под влиянием терапии пентоксифиллином и/или эналаприлом как модуляторами иммуновоспалительного ответа происходило достоверное уменьшение провоспалительных цитокинов четырех групп, что подтверждает роль цитокинов в патогенезе прогрессирования СН у больных диффузным и постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с ведущими проявлениями метаболического синдрома.

## SUMMARY

**COMPLEX TREATMENT OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE : POST-INFARCTION CARDIOSCLEROSIS AND METABOLIC SYNDROME : BASIC ROLE OF PENTOXYPHILLIN AND/OR ENALAPRIL IN REGULATION OF CYTOKINES' PROINFLAMMATORY EFFECTS**

***O.S. Shevchenko, E.Ju. Borzova, M.A. Tuchinska, O.I. Shushliapin, S.A. Lasareva, L.V. Saprichova, T.N. Rudenko*, N.V. Demikhova****
*Kharkov National Medical University, Kharkov;*
**Medical Institute of Sumy State University, Sumy*

*46 patients with cardiac insufficienty caused by IHD are surveyed: postinfarction cardiosclerosis and some displays of metabolic syndrome. The results of researches testified that pentoxyphylline-retarde (400 mg/daily on the chart of diminishing of dose) by comparison to the control group, 12 people receiving ATF-long + digoxine + indopamide, and in a combination with enalapril in the dose of 20 mg/daily allows correction of disbalance in system of proinflammatory cytokins towards their decrease and the positive dynamics of the clinical state was marked from the translation of III functional class (f.cl.) to II f. cl. of cardiac insufficiency. The decline of certainly – systole and certainly – diastole volumes is marked with growth of fraction of the troop landing muliplaying tolerance to the physical load.*

***Key words:*** *cardiac insufficiency, IHD, cardiosclerosis, metabolic syndrome, pentoxyphylline, enalapril.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руденко Л. В. Актуальные проблемы застойной сердечной недостаточности / Л.В. Руденко // Український медичний часопис. – 1998. – № 4(6). – С. 43-47.
2. Kan H. Interaction between cytokines and neurohumoral system in the failing heart / H. Kan, M.S. Finkel // Heart Failure Rev. – 2001. – Vol. 6 (2). – P. 119-127.
3. Tendere M. TNF- alfa in patients with chronic heart failure is not only a proinflamatory cytokines / M. Tendere, H. Wisocki // Europ. Heart J. –1999. – Vol. 20. – P. 1445- 1446.
4. Мітченко О.І. Метаболічний синдром та дисліпідемії / О.І. Мітченко // Нова медицина. – 2003. – № 4(9). – С. 42-44.
5. Серкова В. Роль цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности: новые аспекты патогенеза и лечения / В. Серкова // Ліки України. – 2004. - № 6 (83). – С. 65-67.
6. Lomi J. Haemodynamic, neyroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestiver heart failure / J. Lomi, H. Naveri // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. 1620-1625.

*Поступила в редакцию 20 октября 2009 г.*