

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА И ЭНАЛАПРИЛА В РЕГУЛЯЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О.И. Шушляпин¹
М.А. Тучинская¹
Л.Г. Кононенко²
Л.В. Сапричева³

*¹⁾ Харьковский национальный
медицинский университет*

*²⁾ Международный центр
многоцентровых исследова-
ний, г. Харьков*

*³⁾ Городская больница №27,
г. Харьков*

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

Обследовано 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 + индапамид, так и в комбинации с эналаприлом малеатом у 10 больных в дозе 20 мг в сутки, что позволило коррегировать дисбаланс в системе провоспалительных цитокинов в сторону их снижения. Были также отмечены изменения клинического состояния с переводом III функционального класса во II функциональный класс сердечной недостаточности, а также наблюдалось снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов с ростом фракции выброса и увеличением толерантности к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: пентоксифиллин, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, метаболический синдром, цитокины, гемодинамические расстройства.

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 повышения его потребности в кислороде, стимуляции ремоделирования ЛЖ и сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовых систем. Дополнительным фактором прогрессирования СН является повышение в плазме крови провоспалительных цитокинов, усугубляющих дисфункцию ЛЖ. Иммунная система и системное воспаление при СН связано с неспецифической активацией макрофагов и моноцитов в плазме и межклеточной жидкости с увеличением интерлейкинов – ИЛ-1альфа, ИЛ-1бета, 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 [2].

Механизм реализации клинико-гемодинамического влияния провоспалительных цитокинов при СН характеризуется отрицательным инотропным эффектом, ремоделированием сердца (необратимой дилатации полостей и гипертрофией миокарда), нарушением эндотелий-зависимой дилатации артериол, усилением процесса апоптоза кардиомиоцитов [5, 6].

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 [1].

«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 пентокси-



филлинпа увеличивает содержание внутриклеточного цАМФ, предотвращает транскрипцию ФНО-альфа.

В этой связи важна оценка различных лекарственных схем, в которые входит пентоксифиллин, а также проведение целенаправленных подходов в лечении СН, обусловленных ИБС (диффузный и постинфарктный кардиосклероз на фоне сахарного диабета II типа, артериальная гипертензия и дислипидемия). Такой подход позволит определить критерии эффективности патогенетической терапии на основе учета показателей гемодинамики, влияния иммуномодуляторов и нейrogормонов, как маркеров развития и прогрессирования СН до и после лечения.

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

Материал и методы исследования. Обследовано 46 больных СН, обусловленной ИБС: постинфарктный кардиосклероз с признаками дислипидемий у больных с сахарным диабетом II типа как одним из ведущих проявлений метаболического синдрома. Диагноз метаболического синдрома устанавливался при установлении следующих основных критериев: гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, 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, мониторинг АД и Холтеровское мониторирование, велоэргометрия), рентгенологические исследования, проведенные для верификации диагноза. Уровень провоспалительных цитокинов, концентрация альдостерона, определяли иммуноферментным методом, липидный спектр крови – пероксидазным методом, исследование инсулина крови – радиоиммунологическим методом и 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 табл. 1.

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

Сравнение 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 дислипидемий приводило к прогрессированию миокардиальной дисфункции у больных со II и III функциональным классом 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, дают представление о зависимости поражения сердца от степени выраженности нарушенной фракции выброса и функционального класса СН по данным инструментальных методов исследования (табл. 1), что в целом дает основание к назначению правильной и патогенетически обоснованной комплексной терапии с позитивным ее влиянием как на гемодинамику, так и на нейrogормоны, цитокины и липидный спектр крови.

Сравнение показателей гемодинамики у больных II ф.к. СН с III ф.к. свидетельствовали о более тяжелом течении СН с проявлениями сахарный диабет II типа. При наличии сахарного диабета II типа у больных с III ф.к. СН возрастали показатели

ФНО-альфа и ИЛ-1бета 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%.

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 (л/мин ⁻¹ м ⁻²)	2,4±0,6	2,5±0,4
Расстояние при 6-ти минутной ходьбе (м)	309±140	464±131
Глюкоза (ммоль/л)	7,8±0,4	5,5±0,3
Свободные жирные кислоты (мкмоль/л)	596±292	469±143

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-1бета и как ведущим проявлением метаболического синдрома по данным ЭхоКГ развились преимущественно варианты концентрической гипертрофии ремоделирования ЛЖ и отчасти эксцентрической гипертрофии.

Иммунорезистентность у больных с метаболическим синдромом при наличии СН на фоне дислиппротеидемий и нарушением толерантности к глюкозе с наличием активного цитокинового и нейрогуморального статуса представляют 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 тоже время при III ф.к. с ведущими проявлениями метаболического синдрома отмечено снижение провоспалительных цитокинов и особенно ФНО-альфа, будучи наиболее статистически достоверным (табл. 2).

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

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, вызывают систолическую дисфункцию, а сам интрамиокардиальный альдостерон, стимулирующий синтез коллагена и пролиферацию фибробластов в миокарде посредством активации локальных рецепторов минералокортикоидов, способствует ремоделирования ЛЖ [4].

Влияние нейромодулирующей терапии в зависимости от ЭХОкардиографических показателей, в частности ФВ, а также уровней цитокинов и альдостерона исследовались в зависимости от того, насколько ФВ была меньше или больше 40%. При лечении СН, обусловленной ИБС: диффузного и постинфарктного кардиосклероза с некоторыми ведущими проявлениями метаболического синдрома (дислиппротеидемии, сахарный диабет II типа с нарушением толерантности к глюкозе, ожирение и артериальная гипертензия) при ФВ больше 40% (80% исследуемых анализируемой группы боль-



ных) пентоксифиллин и/или эналаприл в течении 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.

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**

Примечание: – * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ по сравнению с показателями цитокинов до и после лечения.

Таким образом, целенаправленное применение патогенетического лечения пентоксифиллином и/или эналаприлом у больных СН, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом с ведущими проявлениями метаболического синдрома и способствовали 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 (табл. 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-ти минутной ходьбе	- 0,37*	- 0,52**
Систолическое АД	- 0,12	- 0,43*
ФВ ЛЖ	- 0,24*	- 0,39*

Примечание: – * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ по сравнению с показателями до и после лечения.

Приведенные 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 снижали активность ФНО-альфа и ИЛ-6 к концу 4-6 недель терапии.

Провоспалительные цитокины и нейрогормоны, влияющие на дисфункцию ЛЖ и его ремоделирование, являются одним из важных биохимических механизмов, ответственным за развитие СН, обусловленной ИБС, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом на фоне метаболического синдрома, тем самым опре-

деляя 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-1бета и ИЛ-1альфа.
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.

Литература

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

KEY ROLE OF PENTOXIFYLLINE AND ENALAPRIL IN ADJUSTING OF PROINFLAMMATORY EFFECTS OF CYTOKINES IN CARDIAC INSUFFICIENCY WITH METABOLIC SYNDROME

O.I. Shushlyapin¹
M.A. Tuchinskaya¹
L.G. Kononenko²
L.V. Sapricheva³

¹⁾ *Kharkov nationale medical university*

²⁾ *International Centre for multicenter studies, Kharkov*

³⁾ *Municipal hospital 27, Kharkov*

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

46 patients with cardiac insufficiency: heart post-attack cardiosclerosis and metabolic syndrome were examined. The results of research showed that pentoxifylline (400 mg/daily with further dosage decreasing) by comparison to the control group of ATF-long+ digoxine+indopamide, and their combination with enalapril in the dosage of 20 mg/daily allows to correct disbalance in system of proinflammatory cytokines toward their decline. Positive dynamics of the clinical state was marked – from the translation from III functional class (f.cl.) to II f. cl. of cardiac insufficiency. The decline of systolic and diastolic volumes is marked with increasing of fraction of cardiac output and tolerance of exercise stress.

Key words: pentoxifylline, ischemic heart disease, cardiac insufficiency, metabolic syndrome, cytokines, haemodynamic disorders.