



УДК 616.12-008.46-036.11-092:612.017.1:612.015.11

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЛЕЙКОТРИЕНА C₄, ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА В ТЕРАПИЮ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**П.Г. КРАВЧУН
Л.А. ЛАПШИНА
В.И. ЗОЛОТАЙКИНА**

*Харьковский национальный
медицинский университет*

e-mail: prof_lapshina@ukr.net

У 100 пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) изучено влияние ингибитора 5-липоксигеназы, водорастворимой формы кверцетина («Корвитин») на выраженность клинических симптомов, уровни лейкотриена C₄ (ЛТС₄), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), перулоплазмина, каталазы, показатели кардиогемодинамики. Установлено, что включение кверцетина в традиционную терапию ОСН оказывало антилейкотриеновый эффект, способствовало уменьшению напряженности оксидативного стресса, выраженности иммунвоспаления (ФНО-α), что реализовывалось в увеличении инотропной функции миокарда, улучшении показателей ремоделирования левого желудочка, клинического статуса.

Показана более существенная эффективность кверцетина по сравнению со стандартной терапией у пациентов ОСН с систолической дисфункцией миокарда.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность (ОСН), ингибитор 5-липоксигеназы кверцетин, лейкотриен C₄, оксидативный стресс, иммунвоспаление, кардиогемодинамика, систолическая дисфункция.

Согласно Европейским (2008) и Украинским (2006) рекомендациям по ведению больных с сердечной недостаточностью (СН), выделены следующие клинические формы СН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), острая левожелудочковая недостаточность, острая гипертензивная СН, кардиогенный шок, изолированная правожелудочковая недостаточность, острый коронарный синдром с СН [7, 29, 34, 38, 41, 42, 43, 46]. Общими чертами указанных клинических форм являются быстрота развития событий, необходимость проведения неотложной терапии, перенапряжение миокарда левого и/или правого желудочков, предсердий, увеличение давления в полостях сердца, которые развиваются вследствие резкого увеличения пред- и/или постнагрузки на миокард, задержки жидкости по разным внутрисердечным и внесердечным причинам [7, 41, 42, 43]. Важное место в патофизиологии СН наряду с симпато-адреналовой, ренин-ангиотензиновой системами, эндотелиальной дисфункцией, вазопрессинном, семейством натрийуретических пептидов занимают цитокины, оксидативный стресс, метаболиты арахидоновой кислоты. Эти компенсаторные механизмы имеют важное значение в возникновении СН, последующем сердечно-сосудистом ремоделировании, прогрессировании миокардиальной дисфункции, апоптозе, водно-электролитном дисбалансе и задержке жидкости [37, 39, 51, 52]. Вместе с тем, роль указанных факторов при развитии ОСН изучена недостаточно.

Лечение ОСН включает средства неотложной помощи, оказывающие вазодилатацию, уменьшение пред- и постнагрузки на миокард, дегидратацию, положительный инотропный эффект, что приводит к гемодинамической разгрузке миокарда, уменьшению ишемии, гипоксии и улучшению его метаболизма, то есть – к косвенной кардиопротекции [7, 34, 38, 41, 42, 43, 46]. Вместе с тем, недостаточно исследована возможность использования в терапии ОСН препаратов, обладающих непосредственным антиишемическим, кардиопротекторным, антиоксидантным действием. При лечении острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда (ОИМ) хорошо зарекомендовала себя водорастворимая форма кверцетина – "Корвитин", введение которого позволяет быстро достичь оптимальной концентрации препарата в крови и соответ-

венно – клинического эффекта, что особенно важно при острых событиях [1-6, 8, 10-13, 18-28]. Это послужило основанием для использования нами «Корвитина» и последующего назначения кверцетина (гранулированной формы) при лечении больных с ОСН.

Целью настоящей работы явилось исследование клинической эффективности «Корвитина» при лечении острой сердечной недостаточности и его влияния на уровни ЛТС4, иммуномедиаторов (ФНО- α , ИЛ-6, СРБ), показатели оксидативного стресса, кардиогемодинамики.

Материалы и методы обследования. Обследовано 100 больных ИБС, осложненной ОСН, а также 20 пациентов ИБС без признаков СН, составивших контрольную группу. Из числа обследованных больных ИБС с ОСН было 43 мужчины и 57 женщин, возраст колебался от 54 до 82 лет, в среднем составил $66,3 \pm 5,4$ года. Анамнез ИБС составил от 2 до 15 лет, анамнез ХСН – от 1 до 10 лет. Стенокардия II – III ФК определялась у 38% больных, Q позитивный инфаркт миокарда перенесли 18% пациентов, из них у 5% больных сформировалась хроническая аневризма сердца. Q негативный инфаркт в анамнезе отмечался у 10% больных, нестабильная стенокардия – у 25% пациентов. Постоянная форма фибрилляции предсердий наблюдалась у 21% больных, персистирующая – у 11% пациентов. У всех больных ОСН развилась на фоне ХСН: согласно классификации NYHA II ФК определялся у 56% больных, III ФК – у 48% пациентов, IV ФК – у 6% больных. Больные с другими существующими причинами декомпенсации СН (ОКС, ОИМ, клапанные пороки сердца, миокардит, перикардит, инсульт, хроническая почечная недостаточность (ХПН), бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА), перенесенные вирусные инфекции, анемия II – III степени, тиреотоксикоз, онкозаболевания, а также случаи, при которых причиной декомпенсации послужили острые респираторные вирусные заболевания или пневмонии) в исследование не включались. В настоящей работе выделены следующие группы больных с острой сердечной недостаточностью коронарогенного генеза:

- острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДСН) – 60% пациентов, 36 женщин и 24 мужчин, средний возраст $68 \pm 5,9$ лет. Критериями диагностики ОДСН явились характерные жалобы и симптомы системного и легочного застоя, Killip II, ОСН умеренной степени выраженности, которая не соответствовала критериям кардиогенного шока, отека легких или гипертонического криза. Согласно классификации L. Stevenson, определялся II класс клинической тяжести («теплые и влажные»);

- группу пациентов с острой сердечной недостаточностью с гипертензией/гипертоническим кризом (ГОСН) составили 20% больных, 12 женщин, 8 мужчин, средний возраст $64 \pm 4,4$ лет. Диагноз ГОСН устанавливался при появлении симптомов ОСН у больных с относительно сохранной функцией левого желудочка в сочетании с высоким АД, рентгенологической картиной венозного застоя в легких (Killip II), с хорошей реакцией на терапию, I классом клинической тяжести («теплые и сухие»);

- группу больных с отеком легких (ОЛЖН) – 20% пациентов, 14 женщин, 6 мужчин, средний возраст $71 \pm 6,1$ лет. Сюда вошли пациенты с тяжелыми дыхательными расстройствами, тяжелым респираторным дистрессом с влажными хрипами в легких, тахипноэ, ортопноэ и, как правило, насыщением артериальной крови кислородом $< 90\%$ (сатурация кислорода), рентгенологическими признаками застоя (Killip III), III классом клинической тяжести («холодные и сухие»).

Лечение больных с ОДСН проводилось в зависимости от ее вида, в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ОСН (2008) и Украинской ассоциации кардиологов (2006). Первая группа больных (44%) получала стандартное лечение ОСН без кверцетина, второй группе пациентов (56%) в дополнение к стандартной терапии для достижения максимально быстрого эффекта назначалась водорастворимая форма кверцетина («Корвитин», производство ЗАО НПУ Борщаговский ХФЗ), 0,5 внутривенно капельно в 50 мл физиологического раствора, 2 раза в сутки в течение 7-10 дней, после чего пациенты подлежали получению кверцетин в гранулах до 60 дней.



Кроме стандартных лабораторных и функциональных исследований выполнялись определения иммуноферментными методами уровней ЛТС4 («Neogen», США), ФНО- α , ИЛ-6 («ProCon TNF- α », «ProCon IL-6» Санкт-Петербург), СРБ («CRP ELISA KIT», DAJ, USA), спектрофотометрическими методами определение малонового диальдегида (по методу М. Uchiyama и М. Michaga в модификации И.А. Волчегорского, диеновых конъюгатов (по методу И.Д. Стальной в модификации В.И. Скорнякова и соавт.) [30,31], каталазы, церулоплазмينا (по О. Houchin в модификации Мжелской Т.И. и соавт.) [17]. Эхокардиография проводилась в М-модальном и двухмерном режимах на аппарате «Ultima pro 30» (Голландия), при этом определялись следующие показатели: левое предсердие (ЛП) (см), конечные систолический и диастолический размеры – КДР (см) и КСР (см), конечные систолический и диастолический объемы – КДО (см³) и КСО (см³), фракция выброса (ФВ) (%), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (г/м²). Оценка клинического статуса проводилась в балльной системе с использованием шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) (модификация В.Ю. Мареева) [16]. Обследование пациентов проводилось при поступлении и через 18-20 дней после развития ОСН. Для статистической обработки использована программа «Статистика 6.0» (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение. На основании анализа изменений уровней ЛТС4, иммуномедиаторов (ФНО- α , ИЛ-6, СРБ), маркеров оксидативного стресса (МДА, ДК, ЦП, каталазы), показателей кардиогемодинамики при ОСН продемонстрированы убедительные доказательства их участия в патогенезе ОДСН, ГОСН, ОЛЖН, положительно коррелирующие с нарастанием степени тяжести клинических симптомов [9, 14, 15, 33, 39]. Увеличение уровня ЛТС4, которое наблюдалось у большинства больных ОСН [14], позволило обосновать целесообразность дополнения терапии ОСН ингибитором 5-липоксигеназы кверцетином.

В результате проведенной в первой группе больных с ОСН стандартной терапии произошло снижение уровня ЛТС4 на 18,3% ($p < 0,05$), ФНО- α на 30,5% ($p < 0,05$), ИЛ-6 на 42,4% ($p < 0,01$), СРБ на 24,7% ($p < 0,05$), МДА на 18,2% ($p < 0,05$), ДК на 20,8% ($p < 0,05$), увеличение значения каталазы на 5,9% ($p > 0,05$), ЦП на 10,7% ($p < 0,05$), при этом все изменения, за исключением показателя каталазы, были достоверны (табл. 1). Лечение второй группы пациентов с ОСН, получавших дополнительно к стандартной терапии кверцетин, сопровождалось снижением уровней ЛТС4 на 40,6% ($p < 0,01$), ФНО- α на 45,5% ($p < 0,01$), ИЛ-6 на 46% ($p < 0,01$), СРБ на 25,8% ($p < 0,05$), МДА на 31,2% ($p < 0,05$), ДК на 37,5% ($p < 0,01$), повышением уровня каталазы на 24,7% ($p < 0,05$), ЦП на 15,3% ($p < 0,05$), различия всех значений до и после лечения были статистически достоверны.

Таблица 1

Динамика уровней ЛТС4, иммуномедиаторов, маркеров оксидативного стресса при лечении ОСН (M \pm m)

Показатель, единицы измерения	Период наблюдения	I группа, получавшие стандартную терапию (n=26)	II группа, получавшие стандартную терапию и кверцетин (n=29)
1	2	3	4
ЛТС 4, нг/мл	До лечения	2,27 \pm 0,25	2,14 \pm 0,38
	После лечения	1,83 \pm 0,43*	1,27 \pm 0,14**
ФНО- α , пкг/мл	До лечения	153,3 \pm 20,6	149,76 \pm 19,8
	После лечения	106,56 \pm 15,4*	81,67 \pm 9,9**
ИЛ-6, пкг/мл	До лечения	124,69 \pm 24,5	128,26 \pm 19,8
	После лечения	71,88 \pm 8,6**	69,33 \pm 9,4**
СРБ, мг/л	До лечения	25,12 \pm 4,8	24,11 \pm 4,2
	После лечения	18,92 \pm 4,4*	17,9 \pm 3,8*
МДА, ммоль/л	До лечения	14,07 \pm 2,8	13,04 \pm 3,1
	После лечения	11,51 \pm 2,9*	9,01 \pm 1,8*

Окончание табл. 1

1	2	3	4
ДК, ммоль/л	До лечения	57,91±8,8	59,72±7,6
	После лечения	45,86±7,2*	37,35±4,3**
Каталаза, у.е./л	До лечения	2,35±0,24	2,22±0,97
	После лечения	2,47±0,48	2,77±0,57*
ЦП, у.е./л	До лечения	127,1±24,4	121,18±22,3
	После лечения	148,8±18,8*	137,3±21,4*

Примечание: различия достоверны при сравнении показателей до и после лечения * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

В табл. 2 представлены результаты изучения кардиогемодинамики в 1 и 2 группах пациентов ОСН до и после проведенной терапии. В первой группе больных, которые получали стандартную терапию, частота сердечных сокращений (ЧСС) снизилась на 14,6% ($p < 0,05$), систолическое артериальное давление (САД) на 11,2% ($p < 0,05$), диастолическое артериальное давление (ДАД) на 11,2% ($p < 0,05$), размеры ЛП на 7,4% ($p < 0,05$), КДР на 5,3% ($p < 0,05$), КСР на 3,0% ($p > 0,05$), КДО на 11,2 % ($p < 0,05$), КСО на 10,9 % ($p < 0,05$), ФВ увеличилась на 9,6 % ($p < 0,05$), показатель клинического состояния улучшился на 33,7 % ($p < 0,01$), различия достоверны, за исключением значения КСР. Лечение второй группы больных ОСН с включением кверцетина сопровождалось уменьшением ЧСС на 20,9 % ($p < 0,01$), САД на 15,2 % ($p < 0,05$), ДАД на 26,1 % ($p < 0,01$), размеров левого предсердия на 12,0 % ($p < 0,05$), КДР на 7,3 % ($p < 0,05$), КСР на 5,4 % ($p < 0,05$), КДО на 20,3 % ($p < 0,05$), КСО на 15,2 % ($p < 0,05$), увеличением ФВ на 19,15 % ($p < 0,01$), оптимизацией клинического состояния по ШОКС на 47,1 % ($p < 0,001$), все различия достоверны. Сравнение показателей ЛТС4, ФНО- α , МДА, ДК, ЦП, каталазы, гемодинамики и клинического состояния в группах больных с ОСН, получавших стандартную терапию и стандартную терапию с включением кверцетина, показало более существенные положительные сдвиги у пациентов, которым проводилось дополнительное лечение кверцетином.

Таблица 2

Изменения показателей гемодинамики при лечении ОСН (M±m)

Показатель, единицы измерения	Период наблюдения	I группа, получавшие стандартную терапию (n=26)	II группа, получавшие стандартную терапию и кверцетин (n=29)
1	2	3	4
ЧСС, уд/мин	До лечения	88,41±5,3	84,82±4,8
	После лечения	72,51±4,3*	67,12±5,7*
САД, мм.рт. ст.	До лечения	160,13±25,6	158,38±22,8
	После лечения	142,24±1,2*	134,32±20,1*
ДАД, мм. рт. ст.	До лечения	102,18±9,4	104,85±14,6
	После лечения	84,41±5,7*	77,52±9,11**
ЛП, см	До лечения	4,1±0,22	4,2±0,34
	После лечения	3,8±0,11*	3,7±0,81
КДР, см	До лечения	4,91±0,16	4,91±0,24
	После лечения	4,65±0,83*	4,56±0,74*



Окончание табл. 1

1	2	3	4
КСР, см	До лечения	3,68±1,19	3,72±0,24
	После лечения	3,57±0,63	3,52±0,31*
КДО, см ³	До лечения	114,6±2,28	115,86±19,3
	После лечения	101,8±24,3*	92,32±20,4*
КСО, см ³	До лечения	72,62±18,2	69,83±108
	После лечения	64,73±11,4*	59,2±7,8*
ФВ, %	До лечения	48,06±5,8	47,1±4,4
	После лечения	52,7±4,6*	58,12±6,11**
ШОКС, баллы	До лечения	10,21±1,3	10,5±2,03
	После лечения	6,77±0,8*	5,5±0,16***

Примечание: различия достоверны при сравнении показателей до и после лечения * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Учитывая существенные различия исходных показателей ЛТС4, ФНО-α, ИЛ-6, СРБ, маркеров оксидативного стресса при сравнении больных ОСН с систолической дисфункцией и сохраненной систолической функцией, которые сочетались с соответствующими отличиями показателей внутрисердечной гемодинамики [9, 14, 15], был проведен анализ эффективности терапии с включением кверцетина в группах больных ОСН с ФВ > 40% и ФВ < 40%.

У больных ОСН с систолической дисфункцией, получавших стандартную терапию без включения кверцетина (I группа), показатель ЛТС4 понизился на 16,7% ($p < 0,05$), ФНО-α на 43,8% ($p < 0,01$), ИЛ-6 на 47,4% ($p < 0,01$), СРБ на 25% ($p < 0,05$), МДА на 25,8% ($p < 0,05$), ДК на 23,9% ($p < 0,05$), произошло недостоверное увеличение каталазы на 1,6%, ЦП на 0,7%. Анализ показателей гемодинамики при лечении этой группы больных ОСН показал, что уровень ЧСС понизился на 15,2% ($p < 0,05$), САД на 2,6% ($p < 0,05$), ДАД на 8,2% ($p < 0,05$), размеры левого предсердия уменьшились на 7,2% ($p < 0,05$), КДР на 8,5% ($p < 0,05$), КСР на 5,0% ($p < 0,05$), КДО на 18% ($p < 0,05$), КСО на 12,4% ($p < 0,05$), ФВ увеличилась на 19,9% ($p < 0,01$), показатель клинического состояния улучшился на 33,5% ($p < 0,01$). На фоне лечения ОСН с систолической дисфункцией с включением кверцетина (II группа) уровень ЛТС4 понизился на 48,4% ($p < 0,01$), ФНО-α на 51,5% ($p < 0,01$), ИЛ-6 на 48,3% ($p < 0,01$), СРБ на 26,8% ($p < 0,05$), МДА на 42,7% ($p < 0,01$), ДК на 48,1% ($p < 0,01$), значение каталазы увеличилось на 6,5% ($p < 0,05$), ЦП на 5,4% ($p < 0,05$). Одновременно у пациентов, которые получали кверцетин, ЧСС понизилась на 27,1% ($p < 0,05$), САД на 17,3% ($p < 0,05$), ДАД на 14,1% ($p < 0,05$), размеры левого предсердия уменьшились на 11,5% ($p < 0,01$), КДР на 11,5% ($p < 0,01$), КСР на 9,1% ($p < 0,01$), КДО на 30,3% ($p < 0,01$), КСО на 20,9% ($p < 0,05$), ФВ увеличилась на 28,2% ($p < 0,001$), показатель клинического состояния улучшился на 49,7% ($p < 0,001$).

При лечении больных ОСН с сохраненной систолической функцией в I группе, получавших стандартную терапию, уровень ЛТС4 понизился недостоверно, одновременно произошло уменьшение показателей ФНО-α на 40,1% ($p < 0,01$), ИЛ-6 на 49,4% ($p < 0,01$), СРБ на 35,3% ($p < 0,05$), МДА на 9,8% ($p < 0,05$), ДК на 8,7% ($p < 0,05$), увеличение каталазы на 11,5% ($p < 0,05$), ЦП на 23,2% ($p < 0,05$). Показатели кардиогемодинамики на фоне стандартного лечения практически не изменялись, за исключением снижения ЧСС на 11,5% ($p < 0,05$), САД на 7,8% ($p < 0,05$), ДАД на 19,2% ($p < 0,05$). Во второй группе пациентов с сохраненной систолической функцией, получавших кверцетин, уровень ЛТС4 понизился на 16% ($p < 0,05$), ФНО-α на 56,8% ($p < 0,01$), ИЛ-6 на 48,2% ($p < 0,01$), СРБ на 36,5% ($p < 0,05$), МДА на 19,4% ($p < 0,05$), ДК на 35,6% ($p < 0,01$), увеличилось показатели каталазы на 23,9% ($p < 0,05$), ЦП на 22,6%

($p < 0,05$), уменьшились размеры ЛП на 9,8% ($p < 0,05$), увеличилась ФВ на 13,5% ($p < 0,01$). В обеих группах произошло улучшение клинического состояния больных – на 50,3% ($p < 0,001$) в первой и на 55,8% ($p < 0,001$) во второй группе соответственно.

Таким образом, лечение больных ОСН с систолической дисфункцией сопровождалось уменьшением уровней всех исследуемых показателей в обеих группах, однако, несмотря на стабилизацию клинических симптомов, не происходило их полного восстановления. У больных, получавших кверцетин, более выраженное снижение ЛТС4 ассоциировалось со значительным уменьшением прооксидантов (ДК, МДА), достоверным ответом антиоксидантного звена (ЦП, каталаза), то есть антирадикальный и антиоксидантный эффекты кверцетина участвовали в снижении напряженности оксидативного стресса. Более выраженное снижение уровня ФНО- α у пациентов ОСН с систолической дисфункцией, получавших кверцетин, и одинаковая степень реакции ИЛ-6, СРБ в группах сравнения предполагают большую степень связи ФНО- α с лейкотриен-индуцированными механизмами цитокиногенеза. Реакция гемодинамики у пациентов ОСН с систолической дисфункцией, получавших кверцетин, отличалась более благоприятными изменениями – увеличением ФВ, снижением размеров ЛП, КДР, КСР, объемов левого желудочка (КДО, КСО), чем у больных ОСН, которым проводилась стандартная терапия.

У больных ОСН с сохраненной систолической функцией применение кверцетина сопровождалось достоверными нормализацией уровня ЛТС4, снижением уровней МДА и ДК, которые сочетались со значительной активацией антиоксидантных ферментов, представленных ЦП и каталазой, снижением иммуновоспалительной активности (ФНО- α , ИЛ-6, СРБ). В группе пациентов ОСН, которым проводилась традиционная терапия, изменения уровня ЛТС4 были недостоверны, степень снижения напряженности оксидативного стресса, уровня ФНО- α были значительно меньше, чем у пациентов, не получавших кверцетин. Вместе с тем, снижение активности медиаторов неспецифического воспаления ИЛ-6, СРБ в обеих группах была идентичной. Обращала внимание идентичность реакции гемодинамики при ОСН с сохраненной систолической функцией у пациентов, получавших и не получавших кверцетин, однако отмечалось более существенное увеличение насосной функции миокарда, снижение размеров ЛП, уменьшение ЧСС, САД, ДАД в группе кверцетина.

Полученные результаты, свидетельствующие о более выраженных изменениях клинического статуса, кардиогемодинамики, уровней биохимических и иммуновоспалительных показателей у пациентов с ОСН, получавших кверцетин, предполагают, что ключевые позиции в полученных различиях занимает антилейкотриеновый эффект блокатора 5-липоксигеназы кверцетина. Лейкотриены играют важную роль в активации нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов крови при остром нарушении коронарного кровообращения, в результате образуются свободные радикалы, которые потенцируют иммуновоспаление, нарушения функции эндотелия, увеличивают тромбогенный потенциал, что способствует прогрессированию повреждения клеток [18, 19, 32, 36, 44, 45, 47, 51]. Снижение активности липоксигеназы способствует уменьшению образования лейкотриенов и нивелирует вызываемые ими отрицательные эффекты [3, 4, 12, 40, 50, 52]. Более существенное снижение уровня ЛТС4 у пациентов с ОСН, получавших кверцетин, соответственно ассоциировалась с восстановлением прооксидантно-оксидантного баланса (снижением уровней МДА, ДК, увеличением ЦП, каталазы), более выраженным уменьшением уровня маркера неспецифического воспаления – ФНО- α . ФНО- α идентифицирован как наиболее достоверный предиктор кратко- и долгосрочной летальности при ОСН [48, 49]. Одним из триггерных факторов гиперпродукции ФНО- α является свободнорадикальное повреждение кардиомиоцитов [37]. При ОСН индуцированное оксидативным стрессом усиление миокардиальной продукции ФНО- α осуществляет быстрый вариант негативного эффекта на структуру и функцию миокарда. Антилейкотриеновое действие кверцетина способствует уменьшению свободнорадикальной миокардиальной активности, что приводит к снижению образования ФНО- α и, соответственно, его деструктивного действия на миокард. Реализация снижения образования ЛТС4, иммуновоспалительной, свободнорадикальной перегрузки у больных, получавших кверцетин, осуществилась в более выраженном улучшении показателей ремоделирования миокарда (ЛП, КДР, КСР, КДО, КСО), усилении



сократительной функции (ФВ), нормализации клинического статуса (ЧСС, ШОКС), что демонстрирует кардиопротекторный эффект кверцетина при ОН. Большинство обследованных больных с ОН имели повышенное АД (72%), поэтому некоторый гипотензивный эффект кверцетина несомненно способствовал уменьшению нагрузки на левый желудочек, снижению конечно-диастолического давления в полости левого желудочка и улучшению клинического статуса больных.

Флавоноид кверцетин является ингибитором фермента 5-липоксигеназы, которая осуществляет синтез лейкотриенов из арахидоновой кислоты. Его антилейкотриеновый эффект, подтвержден в ряде экспериментальных и клинических исследований. По данным цикла исследований А.Н. Пархоменко, А.А. Мойбенко и соавт., ингибитор 5-липоксигеназы кверцетин и его водорастворимая форма – препарат «Корвитин» при лечении острого инфаркта миокарда оказывал выраженные кардиоцитопротекторные и мембраностабилизирующие эффекты, которые проявлялись улучшением клинического статуса, укорочением времени формирования зоны некроза, уменьшением степени повреждения миокарда и дилатации полости левого желудочка, улучшением инотропной функции сердца и его электрофизиологических свойств [2, 4, 11, 20-27]. Кардиопротекторные свойства флавоноида кверцетина авторы связывают с его способностью ингибировать активность 5-липоксигеназы и тем самым уменьшать выработку лейкотриенов и липоксинов. Кроме того, снижение уровня лейкотриенов в результате использования кверцетина приводило к нормализации выработки оксида азота в эндотелии сосудов, антиоксидантному эффекту с угнетением процесса перекисного окисления липидов и последующего свободнорадикального повреждения тканей, мембраностабилизирующему действию, снижению проницаемости капилляров, повышению энергетического обеспечения кардиомиоцитов, вазодилатации, улучшению коронарного кровообращения и метаболизма миокарда. Е.А. Коваль и соавт. в эксперименте показали, что «Корвитин» при ОИМ способствовал активной модуляции функции фагоцитов с достоверным уменьшением продукции активных метаболитов кислорода нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами, повышению их фагоцитарной активности. Введение «Корвитина» больным с ОИМ сопровождалось уменьшением продукции цитотоксических активных форм кислорода (супероксид-аниона), положительным влиянием на систолическую, диастолическую функцию ЛЖ, выраженность симпато-адреналовой активации (по данным variability сердечного ритма), уменьшением электрической нестабильности, снижением частоты кардиальных событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу СН) [10, 13, 28]. П.Ф. Дудка и соавт. установили положительное влияние «Корвитина» на жирнокислотный метаболизм биомембран и энергетический потенциал клеток при ОИМ, осложненном СН: у больных, получавших кверцетин, происходила нормализация уровня пальмитиновой и увеличение стеариновой жирных кислот, что свидетельствует об ослаблении свободнорадикальных процессов ПОЛ. В группе без кверцетина уровни указанных жирных кислот оставались на прежнем уровне. Одновременно происходило снижение суммарной величины полиненасыщенных жирных кислот, более выраженное в группе кверцетина, что указывает на позитивное влияние кверцетина на ослабление процесса избыточной липопероксидации на уровне биологических мембран, восстановление равновесия липидного бислоя и торможение процессов липопероксидации [10, 13, 28]. Включение кверцетина в базисную терапию инфаркта миокарда способствовало уменьшению проявлений систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, уменьшению содержания NT-pro-BNP, проявлений дисфункции эндотелия (по определению нитритов-нитратов), что вело к улучшению прогноза ИМ, замедляло прогрессирование СН и уменьшало риск развития фатальных осложнений ИМ [6].

В ряде исследований отмечалось умеренное гипотензивное действие кверцетина [12]. В экспериментальном исследовании J. Duarte et al. кверцетин вызывал значительное снижение САД, ДАД, среднего АД и ЧСС у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR), но не у нормотензивных животных (WKY). Наряду со снижением повышенного АД кверцетин редуцировал степень кардиальной и почечной гипертрофии, функциональных сосудистых реакций, оксидантного статуса у SHR, чего не наблюдалось у WKY [35].

Таким образом, проведение стандартной терапии ОН приводило к уменьшению пред- и постнагрузки на миокард, улучшению систолической функции, уменьше-

нию объемов и размеров полости левого желудочка, левого предсердия, то есть гемодинамической разгрузке миокарда, что сочеталось с уменьшением активации ЛТС4, маркеров иммуновоспаления, оксидативного стресса соответственно, и уменьшением их повреждающего действия на структуру и функцию миокарда. Включение ингибитора 5-липоксигеназы «Корвитина» (кверцетина) в терапию ОСН оказывало дополнительный антилейкотриеновый, иммуномодулирующий, антирадикальный эффекты, что реализовалось в потенцировании благоприятных эффектов стандартной терапии на гемодинамику, улучшении насосной функции миокарда, показателей внутрисердечной гемодинамики, клинического статуса больных. Оптимальным образом позитивные свойства кверцетина проявлялись при ОСН с систолической дисфункцией, вместе с тем в группе ОСН с сохраненной систолической функцией благоприятные метаболические изменения сочетались с улучшением инотропной способности миокарда. Вышеизложенное позволяет рекомендовать «Корвитин» (кверцетин) как антиоксидант, иммуномодулятор, кардиоцитопротектор при лечении ОСН у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Литература

1. Аляви, А.П. Влияние корвитина на обратимую дисфункцию миокарда левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST / А. П. Аляви, М. Л. Кенжаев, Б. А. Аляви // Практическая ангиология. – 2009. – №1 (20). – С. 41-42.
2. Блокатор 5-липоксигеназы корвитин: влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов, А. А. Мойбенко [и др.] // Рац. Фармакотер. – 2008. – №2/1. – С. 85-88.
3. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях / Н. П. Максютіна, О. О. Мойбенко, О. М. Пархоменко [та ін.] // Метод. рекомендації. – К., 2000. – 13 с.
4. Влияние блокатора 5-липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления поражения миокарда при ишемии и реперфузии сердца / Ю. Н. Колчин, Л. Ф. Попович, Л. А. Грабовский [та ін.] // Кардиология. – 1990. – №3. – С. 72-75.
5. Гостра серцева недостатність у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST на ЕКГ: клінічний перебіг та прогноз / О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов, О. І. Іркін [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – 4(66). – С. 48-53.
6. Деміна Р.В. Оптимізація лікування інфаркту міокарда у хворих із серцевою недостатністю за допомогою інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину / Р.В. Деміна // Український кардіологічний журнал. – 2007. – №5. – С. 155.
7. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2008) // Внутренняя медицина. – №5-6 (11-12). – С. 37-46.
8. Ефективність кверцетину в підвищенні енергетичного потенціалу міокарда при гострій СН / П. Ф. Дудка, Л. М. Лукасевич, В. І. Кітарева [та ін.]. – Український кардіологічний журнал. – 2007. – №5. – С. 143.
9. Золотайкина, В.И. ФНП-α, ІЛ-6, С-реактивный белок как маркеры системного воспаления при клинических вариантах острой сердечной недостаточности / В.И. Золотайкина // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2009. – №3. – С. 70-76.
10. Караванская, И.Л. Влияние корвитина (парентеральной формы кверцетина) на функциональное состояние основных популяций лейкоцитов у больных с острым Q-инфарктом миокарда / И. Л. Караванская, Е. А. Коваль // Укр. кардіол. журнал. – 2001. – №5. – С. 48-53.
11. Кардиозащитное действие блокатора липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Ж. В. Брыль [и др.] // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – №2. – С. 48-55.
12. Кардиопротекторы / [И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, В. О. Минцер, А. С. Свиницкий и др.]; под ред. И. С. Чекмана. – К.: 2005. – 204 с.
13. Коваль, Е. А. Оценка эффективности применения флавоноида кверцетина при остром инфаркте миокарда в отдаленный постинфарктный период / Е. А. Коваль, Р. В. Прог // Серце і судини. – 2003. – №4. – С. 72-78.
14. Лапшина, Л.А. Динамика лейкотриена С4 и морфофункциональных показателей миокарда у больных острой сердечной недостаточностью при лечении кверцетином / Л.А. Лапшина, В.И. Золотайкина, Е.А. Лепеева, Л.Г. Кононенко // Международный медицинский журнал. – 2008. – Том 14. – №3(55). – С. 34-38.



15. Лапшина, Л.А. Оксидативный стресс при острой сердечной недостаточности и роль антиоксиданта кверцетина в его коррекции / Л.А. Лапшина, В.И. Золотайкина // Международный медицинский журнал. – 2009. – Том 15. – №3(59). – С. 45-51.
16. Мареев, В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью / В. Ю. Мареев // Consilium medicum. – 1999. – Т.1. – №3 – с.13–16.
17. Мжельская, Т.И. Активность церулоплазмينا сыворотки крови / Т. И. Мжельская, И. А. Завалишин, В. Г. Иванова – Смоленская // Лабораторное дело. – 1989. – № 11. – С. 12-14.
18. Мойбенко, А.А. Лейкотриены и ишемия миокарда / А. А. Мойбенко, Ю. Н. Колчин, В. Н. Коцюруба // Кардиология. – 1991. – №5. – С. 79–82.
19. Мойбенко, А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболевания сердца / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко (ред.) // К.: 2009. – Наукова думка, 520 с.
20. Мойбенко, А.А. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (Корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST / А. А. Мойбенко, А.Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9. – №2. – С. 361–370.
21. Пархоменко, А.Н. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Т.И. Гавриленко, О.С. Гурьева // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №4. – С. 39–43.
22. Пархоменко, А.Н. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Ж. В. Брыль // Медицина неотложных состояний. – 2007. – №3(10). – С. 33-38.
23. Пархоменко, А.Н. Диагностическое и прогностическое значения маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, Г. В. Пономарева, Ж. В. Брыль // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №1. – С. 5–11.
24. Пархоменко, А.Н. Новые возможности в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Український медичний часопис. – 2004. – №2(40). – С. 33–37.
25. Пархоменко, А.Н. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза / А. Н. Пархоменко, А. А. Мойбенко, С. Н. Кожухов [и др.] // Укр. кардіол. Журнал. – 2000. – №1-2. – С. 5–9.
26. Пархоменко, А.Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма азота / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Український медичний часопис. – 2005. – №2. – С. 45–51.
27. Підвищення ефективності ревазуляризації міокарда шляхом блокади 5-ліпоксигенази у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / [О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов, Ю. М. Соколов та ін.] // Укр. кард. журн. – 2001. – №4. – С. 7-9.
28. Прог, Р.В. Вплив раннього застосування розчинної форми флавоноїду кверцетину при гострому інфаркті міокарда на стан вегетативного балансу у віддаленний післяінфарктний період / Р. В. Прог, О. А. Коваль // Український кардіол. Журнал. – 2003. – №4. – С. 23-35.
29. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих – К.: Четверта хвиля. – 2006. – 47 с.
30. Скорняков, В.И. Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепномозговой травмой / В. И. Скорняков, Л. А. Кожемякин, В. В. Смирнов // Лабораторное дело. – 1988. – № 8. – С. 14–16.
31. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов [Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / под ред. профессора А. И. Карпищенко] // Санкт-Петербург: "Интермедика", 1997. – С. 48–52.
32. Abe M. Leukotriene-lipoxygenase pathway and drug discovery / M. Abe, T. Yoshimoto // Nippon Y. Zasshi. – 2004. – 124(6). – P. 415-425.
33. Acute decompensated heart failure is associated with increased serum level of oxidative stress / O. Amir, S. Shnizer, R. Wolf, H. Paz [et al.] // Eur. J. of heart failure. – Suppl. 2008. – Vol. 7(1). – P. 69.
34. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research / M. Gheorgiade, F. Zannad, G. Sopko [et al.] // Circ. – 2005. – 112(25). – P. 3958-3968.
35. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats / J. Duarte, R. Perez-Palencia, F. Vargas [et al.] // British J. of Pharmacology. – 2001. – Vol. 133. – P. 117-124.



36. Back M. Leucotrienes: potential therapeutic target in cardiovascular disease / M. Back // *Bull Acad Natl Med.* – 2006. – Oct. – 190(7). – p. 1511-1518.
37. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *NEJM.* – May 15.– 2008. – P. 10–18.
38. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study / F. Zannad, A. Mebazaa, Y. Juilliere [et al.] // *Eur. J. of Heart Failure.* – Suppl. 2006. – Vol. 8(7). – P. 697-705.
39. Cytokines and acute heart failure / D. Chen, C. Assad-Kotner, C. Orrego [et al.] // *Crit Care Med.* 2008.- Jan.- 36 (1 Suppl).- P. 9-16.
40. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial / Hakonarson H., Thorvaldsson S., Helgadóttir A. [et al.] // *JAMA.* – 2005. – May 11. – 293 (18). – p. 2245-2246.
41. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / [K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos et al.]; European Society of Cardiology; Heart Failure Association of the ESC (HFA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J. Fail.* – 10 (10). – P. 933-989.
42. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure (Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology) / M. S. Nieminen, M. Bohm, M. R. Cowie [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – 26(4). – P. 384-416.
43. Gheorghiadu M. Acute heart failure syndromes / M. Gheorghiadu, P. S. Pang // *J. of Am. Col. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – 7. – P. 557-573.
44. Leukotrienes in cardiovascular diseases / G. Folco, G. Rossoni, C. Bucelatti [et al.] // *Am. J. Respi. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161(2). – P. 112-116.
45. Leukotrienes in ischemic cardiomyopathy / A. Gabrielsen, E. Nobili, J. Kastrup [et al.] // *Eur. J. of Heart Failure.* – Suppl. 2009. – Vol. 8(2). – P. 66.
46. Nieminen M. S. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes / M. S. Nieminen, V. P. Harjola // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – 96(6A). – P. 5-10.
47. Polyphenolic flavonoids differ in their antiapoptotic efficacy in hydrogen peroxide-treated human vascular endothelial cells / Y.-J. Choi, Y.-S. Kang, Y.H. Park [et al.] // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133(4). – P. 985-991.
48. Prognostic role of pro- and inflammatory cytokines and polymorphisms in acute decompensated heart failure / K. Miettinen, J. Lassus, V.-P. Harjola [et al.] // *Eur. J. of Heart Failure.* – Suppl. 2008. – Vol. 8(3). – P. 121.
49. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and soluble CD40 ligand in acute heart failure / R. Pudil, M. Tichy, C. Andrys [et al.] // *Eur. J. of Heart Failure.* – Suppl. 2006. – Vol. 5(1). – P. 168.
50. Role of 5-lipoxygenase in myocardial ischemia-reperfusion injury in mice / A. Adamek, S. Jung, C. Dienesch [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – 571(1). – P. 51–54.
51. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation / B. Samuelsson // *Science.* – 1983. – 220. – P. 568-575.
52. The 5 lipoxygenase system in the vasculature: emerging role in health and disease / E. Osher, G. Weisinger, R. Limor [et al.] // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2006. – Jun. – P. 201-206.

DYNAMIC OF LEVELS OF FACTORS OF NON-SPECIFIC INFLAMMATION (TNF- α , IL-6, CRP), MARKERS OF OXIDATIVE STRESS, CARDIOHEMODYNAMICS IN ADDING OF INHIBITORS OF 5-LIPOXYGENASE QUERCETIN IN THERAPY OF ACUTE HEART FAILURE

P.G. KRAVCHUN
L.A. LAPSHINA
V.I. ZOLOTAIKINA

*Kharkov National
Medical University*

*e-mail:
prof_lapshina@ukr.net*

On 100 patients with acute heart failure (AHF) on the background of ischemic heart disease it was investigated influence of inhibitor of 5-lipoxygenase water-soluble form of quercetin ("Corvitan") to severity of clinical symptoms, levels of LTC₄, TNF- α , IL-6, CRP, MDA, DC, ceruloplasmin, catalase, characteristics of cardiohemodynamic. It was revealed that adding of quercetin to standard therapy of AHF provided antileukotriene effect, contributed of reducing of intensity of oxidative stress, severity of immune inflammation (TNF- α), that realized in increasing of inotropic function of myocardium, improving of indices of remodeling of the left ventricle, clinical status.

It was shown more significant efficiency of quercetin in comparing of standard therapy in patients with acute heart failure with systolic dysfunction of myocardium.

Key words: acute heart failure, inhibitor of 5-lipoxygenase quercetin, LTC₄, oxidative stress, immune inflammation, cardiohemodynamic, systolic dysfunction.