

ИНГИБИТОР СИНТЕЗА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α ПЕНТОКСИФИЛЛИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.П. Дударенко, Е.Л. Школьник, К.Г. Куликов, М.К. Серова, Ю.А. Васюк

Кафедра клинической функциональной диагностики,
Московский государственный медико-стоматологический Университет

Ингибитор синтеза фактора некроза опухоли- α пентоксифиллин в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности

О.П. Дударенко, Е.Л. Школьник, К.Г. Куликов, М.К. Серова, Ю.А. Васюк

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический Университет

Цель. Оценить влияние пентоксифиллина в сочетании со стандартной терапией на клинико-функциональное состояние, параметры внутрисердечной гемодинамики, уровень нейrogормонов и провоспалительных цитокинов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложнившейся ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включено 55 больных ХСН, осложнившейся течением ИБС (83,6% мужчин, 16,4% женщин). Длительность ХСН, в среднем, была 2,4 г. I функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA зарегистрирован у 5 больных (9,1%), II ФК – у 33 (60,0 %), III ФК – у 16 (29,1 %), IV ФК – у 1 больного (1,8 %). Помимо стандартного клинико-лабораторно-инструментального обследования, проводили оценку качества жизни, тяжести клинического состояния, функционального резерва, параметров внутрисердечной гемодинамики, а также динамики уровней нейrogормонов и провоспалительных цитокинов. Длительность исследования составила 9 мес.

Результаты. Пентоксифиллин, добавленный к стандартной терапии ХСН, позволяет улучшить качество жизни, параметры внутрисердечной гемодинамики, клиническое состояние больных ХСН I-II ФК (NYHA). Также у больных с начальными стадиями ХСН отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6) и нейrogормонов, отражающих тяжесть течения ХСН.

Заключение. Учитывая особенности патогенеза ХСН (цитокиновая агрессия, нейrogормональный дисбаланс) применение пентоксифиллина в лечении таких больных может оказаться перспективным.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, нейrogормоны, пентоксифиллин.

РФК 2008;2:6–12

Inhibitor of synthesis of tumor necrosis factor- α , pentoxifylline, in combined therapy of the chronic heart failure

O.P. Dudarenko, E.L. Shkol'nik, K.G. Kulikov, M.K. Serova, Yu.A. Vasyuk

Department of clinical functional diagnostics, Moscow State Medical Stomatological University

Aim. To study effects of pentoxifylline in combination with basic therapy on functional status, intracardiac hemodynamics, neurohormones and proinflammatory cytokines levels in patients with chronic heart failure (CHF) complicated ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 55 patients with CHF complicated IHD (83,6% men and 16,4% women) were involved in the study. Duration CHF was 2,4 years in average. Class I of CHF (NYHA) was registered in 5 patients (9,1 %), class II - in 33 patients (60,0 %), class III - in 16 patients (29,1 %), class IV in 1 patient (1,8 %). Dynamics of life quality, severity of clinical status, functional reserve, intracardiac hemodynamics, neurohormones and proinflammatory cytokines levels was assessed during 9 months of therapy.

Results. Pentoxifylline, added to standard therapy of CHF, resulted in improvement of life quality, intracardiac hemodynamics and clinical status of the patients with CHF of I-II class (NYHA). Besides reduction in proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) and neurohormone levels was found in patients with CHF of I-II class.

Conclusion. Pentoxifylline can be useful in combined therapy of CHF.

Key words: chronic heart failure, cytokines, neurohormones, pentoxifylline.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:6–12

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в большинстве промышленно развитых стран мира продолжает неуклонно увеличиваться [17]. Согласно исследованию «ЭПОХА», проведенному Обществом специалистов по сердечной недостаточности, в России в настоящий момент насчитывается не менее 6 млн. больных с ХСН, а ежегодно выявляется около 0,5 млн. ее новых случаев [1]. ХСН – прогностически неблагоприятное осложнение заболеваний сердечно-сосудистой системы независимо от ее этиологии и функционального класса. Разработка новых методов профилактики и лечения ХСН представляет со-

бой актуальную медико-социальную проблему.

ХСН – исключительно сложный клинический синдром с многокомпонентным патогенезом. В крови больных ХСН независимо от ее этиологии повышена концентрация провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), обладающих целым рядом негативных эффектов. Это позволило сформулировать иммуновоспалительную концепцию патогенеза ХСН [11].

Рост концентрации ФНО- α при прогрессировании ХСН и ее снижение при адекватном медикаментозном

вмешательстве имеет прогностическое значение. В ряде исследований показано, что применение у больных ХСН препаратов, обладающих ингибирующим влиянием на ФНО- α , улучшает сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) и прогноз у этих больных [9, 15]. Благоприятное действие антицитокиновой терапии при различных воспалительных заболеваниях явилось предпосылкой к проведению подобных исследований и при ХСН [10].

Пентоксифиллин, производное ксантина, способен снижать продукцию ФНО- α как *in vitro* так и *in vivo* [9, 14]. Препарат блокирует внутриклеточную аккумуляцию мРНК ФНО- α , предотвращая синтез этого цитокина, и увеличивает уровень внутриклеточного цАМФ [20, 27]. Эффективность пентоксифиллина у больных ХСН изучалась в ряде исследований. Так, назначение пентоксифиллина (1200 мг/сут.) больным дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ХСН приводило к снижению уровня ФНО- α в плазме, увеличению фракции выброса (ФВ) (с 26,8% до 38,7%, $p < 0,04$) и регрессу клинических симптомов ХСН [14, 29]. Положительное действие пентоксифиллина выявлено у больных не только с умеренной ХСН, но и с декомпенсацией кровообращения вследствие идиопатической ДКМП [21, 22]. Добавление пентоксифиллина к стандартной терапии больных с ДКМП ишемического генеза приводило к улучшению клинического состояния больных, увеличению ФВ ЛЖ, а также сопровождалось уменьшением уровня маркеров воспаления (мозгового натрийуретического пептида (BNP), С-реактивного белка, ФНО- α) и апоптоза [23].

Цель нашего исследования – оценить влияние пентоксифиллина в сочетании со стандартной терапией на клинико-функциональное состояние, параметры внутрисердечной гемодинамики, уровень нейrogормонов и провоспалительных цитокинов у больных ХСН ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование включены 55 больных ХСН, осложнившей течение ИБС. Больные были в возрасте до 75 лет; большинство из них (83,6%) составляли мужчины.

Все пациенты не менее чем за 6 мес до исследования перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ), сопровождавшийся выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ менее 40%). Критериями исключения были постоянные нарушения ритма (мерцание/трепетание предсердий) и проводимости (АВ блокада II, III степени), сахарный диабет 1-го типа, злокачественные новообразования.

Длительность ХСН у включенных в исследование больных, в среднем, составила 2,4 г. При оценке тяжести ХСН по NYHA I (ФК) зарегистрирован у 5 (9,1%), II ФК

– у 33 (60,0%), III ФК – у 16 (29,1%), IV ФК – у 1 больного (1,8%). Длительность исследования – 9 мес. Общая смертность за весь период наблюдения составила 9,1% (5 пациентов).

Всем больным при включении в исследование была назначена стандартная терапия ХСН β -блокатором (БАБ) метопрололом в дозе от 25 до 100 мг/сут, ингибитором АПФ (иАПФ) периндоприлом в дозе 5–20 мг/сут. При необходимости добавлялись диуретики, нитраты, дигоксин, антиаритмические средства. В ходе исследования целевой уровень дозировок БАБ и иАПФ удалось достичь у большинства больных.

Включенные в исследование больные были рандомизированы на 2 группы. После 3-месячной базисной терапии 1-й группе больных (27 человек) в течение 6 мес в качестве противовоспалительного средства был назначен пентоксифиллин (400 мг 3 раза в сутки). Больные 2-й группы (28 человек) получали только стандартную терапию.

Всем больным при включении в исследование, а также через 3 и 9 мес проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование.

Клиническое состояние и выраженность ХСН оценивали по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [3] в баллах. Функциональный класс ХСН определялся по классификации NYHA с учетом рекомендаций ОССН (2003 г.), в том числе с применением теста 6-минутной ходьбы. Наличие стенокардии определяли согласно рекомендациям комитета экспертов ВОЗ (1979 г.), а степень ее тяжести – в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.). Для уточнения особенностей поражения сердца и изучения внутрисердечной гемодинамики в покое проводилась двумерная ЭхоКГ на эхокардиографе фирмы «Hewlett Packard» (Sonos 5500, США). Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью тредмил-системы фирмы Del Mar Avionics (США) с использованием модифицированного протокола Bruce. Субъективная оценка эффективности лечения контролировалась тестированием больных с помощью Миннесотского опросника качества жизни (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLHFQ), специально разработанного для больных ХСН.

На всех этапах наблюдения у больных определялось содержание нейrogормонов и провоспалительных цитокинов – эндотелина-1 (ЕТ-1), ангиотензина II (Ang), N-терминального проBNP (Nt-проBNP), тромбосана B2 (TxB2), 6-кето-простагландина (6-кето-ПГ), норадреналина (НА), адреналина (А), оксида азота (NO), интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимых рецепторов к ФНО, тип I (sTNF-R1) – с использованием соответствующих тест-систем. Исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии Института

кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ (проф. В.П. Масенко).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 6.0», Statsoft (США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро-Уилкса. В случае отклонения распределения от нормального использовались медиана, а также 25% и 75% процентиля, а при нормальном распределении среднее значение и стандартное отклонение. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Больные двух групп исходно не различались по полу, возрасту, длительности ИБС, количеству повторных ИМ, ФК стенокардии, частоте нарушений ритма и проводимости, длительности и выраженности ХСН. Между группами не выявлено значимых различий и по факторам риска ИБС и сопутствующим заболеваниям.

При анализе динамики тяжести ХСН через 3 мес стандартной терапии в обеих группах отмечалась лишь тенденция к снижению ее ФК (рис. 1). Дополнительное 6-месячное лечение пентоксифиллином в 1-й группе привело к достоверному снижению среднего ФК ХСН за счет существенного увеличения числа больных с I ФК и соответствующего снижения числа больных со II ФК ХСН. Важно подчеркнуть, что положительная динамика тяжести ХСН у больных с начальными и умеренными ее проявлениями была статистически значима не только в сравнении с их исходным состоянием, но и после 3 мес стандартного лечения. Последнее, вероятно, свидетельствовало о благоприятном дополнительном клиническом эффекте пентоксифиллина у этой кате-

гории больных. У больных с тяжелой ХСН значимого уменьшения ее выраженности не произошло.

При 6-минутном тесте дистанция, пройденная больными обеих групп в исходном состоянии, оказалась сниженной практически одинаково, что подтверждало снижение функционального резерва у больных. На заключительном этапе наблюдения толерантность к физической нагрузке статистически значимо возросла во всех группах (в сравнении с исходным состоянием).

При оценке тяжести клинического состояния больных в период стабилизации болезни и после дополнительного назначения пентоксифиллина отмечалось снижение выраженности основных клинических симптомов ХСН в обеих группах, достигшее статистически значимых различий только в сравнении с исходным состоянием.

Из-за тяжести состояния или отказа больных treadmill-тест удалось провести лишь у 25 пациентов. При анализе физической работоспособности в 1-й группе после 6-месячного лечения пентоксифиллином отмечена тенденция к увеличению пройденной дистанции на 6,6% и работы в метаболических единицах на 3,7%, что, однако, не достигло уровня статистической значимости. При этом общее время физической нагрузки практически не изменилось. В то же время в контрольной группе отмечено уменьшение пройденной дистанции на 6,7% и общего времени нагрузки на 4,3%. Как следствие, в контрольной группе наблюдалось снижение общей работы на 11,3%.

Динамика (АД) при дозированной физической нагрузке в сравниваемых группах также имела определенные различия. В 1-й группе на высоте нагрузки после 6-месячного лечения пентоксифиллином отмечено до-

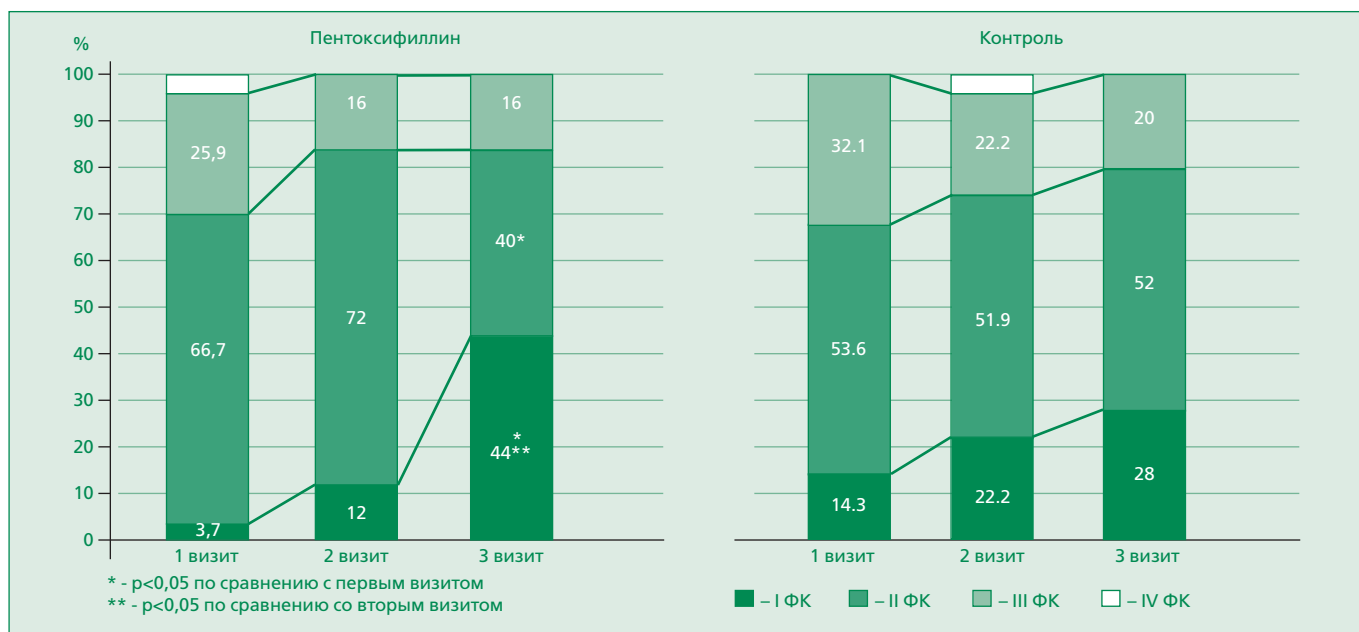


Рисунок 1. Динамика функционального класса ХСН

стоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД). В то же время в контрольной группе снижение САД и ДАД на последней ступени нагрузки имело лишь характер тенденции.

Таким образом, в сравниваемых группах отмечены разнонаправленные изменения основных показателей толерантности к дозированной физической нагрузке. Дополнительное назначение пентоксифиллина привело к некоторому повышению основных показателей физической работоспособности на фоне оптимизации ее гемодинамического обеспечения. В контрольной группе толерантность к нагрузке незначительно снижалась без достоверного улучшения показателей центральной гемодинамики.

При анализе внутрисердечной гемодинамики и сократимости миокарда левого желудочка в исходном состоянии в 1-й группе такие показатели, как конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический (КСО) объемы и ударный объем (УО), были несколько выше, а ФВ ЛЖ несущественно ниже, чем в группе контроля.

Через 9 мес наблюдения у больных, получавших пентоксифиллин, выявлено дальнейшее увеличение КДО и КСО, по-прежнему сохранявшее лишь характер тенденции. При этом УО в этой группе существенно вырос в сравнении с исходной его величиной, а ФВ ЛЖ (являющаяся интегральным параметром, отражающим состояние его глобальной сократимости) статистически значимо увеличилась не только в сравнении с исходным значением, но и при сопоставлении с периодом стабилизации, наступившим через 3 мес стандартной терапии. В контрольной группе на последнем этапе наблюдения на фоне стандартной терапии КДО и КСО незначительно снижались.

При анализе эффективности пентоксифиллина в зависимости от выраженности ХСН (рис. 2) только в подгруппе больных с I-II ФК отмечалось существенное увеличение УО и ФВ ЛЖ. У больных с тяжелой ХСН (III – IV ФК) на фоне лечения пентоксифиллином существенного улучшения внутрисердечной гемодинамики и сократимости ЛЖ, как и у больных контрольной группы, не произошло. Следовательно, можно полагать, что назначение пентоксифиллина после периода стабилизации обеспечивает дополнительное повышение глобальной сократимости левого желудочка лишь у пациентов с легкой и умеренной ХСН.

Вместе с тем, несмотря на комплексную медикаментозную терапию иАПФ, β -адреноблокаторами и диуретиками, процессы ремоделирования ЛЖ практически у всех пациентов имели умеренную тенденцию к прогрессированию.

Оценка качества жизни (КЖ) была проведена у всех 55-ти больных. Исходно суммарный показатель MLHFQ был повышен примерно в равной степени в обеих группах, что свидетельствовало о выраженном снижении КЖ.

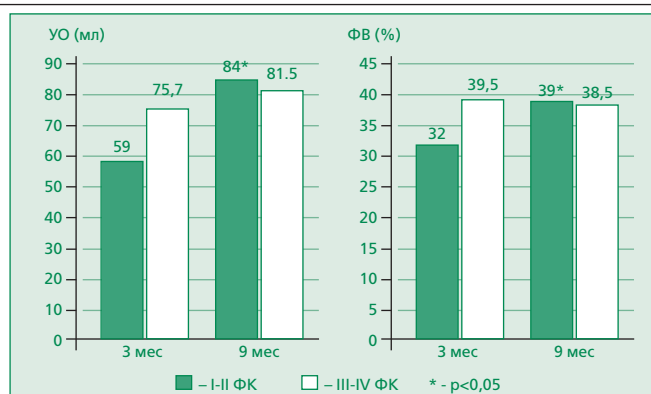


Рисунок 2. Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики в зависимости от выраженности ХСН на фоне приема пентоксифиллина

Наиболее актуальными для пациентов были утомляемость, немотивированная слабость, одышка, траты на медикаменты, невозможность активно трудиться и зарабатывать деньги, снижение сексуальной активности.

В процессе лечения пентоксифиллином отмечена достоверная положительная динамика КЖ в сравнении с исходным уровнем, обусловленная, главным образом, улучшением физической составляющей. При оценке КЖ пациентов в зависимости от тяжести ХСН в группе пентоксифиллина отмечено значимое снижение суммарного балла лишь при легком и умеренном его исходном повышении (I-II ФК). У пациентов с тяжелым течением ХСН суммарный балл КЖ даже имел тенденцию к возрастанию, что указывало на некоторое ухудшение КЖ у этой категории больных.

Таким образом, назначение пентоксифиллина, обладающего противовоспалительными свойствами, не привело к радикальному улучшению клинического течения и функционального состояния больных с ХСН. Тем не менее, у части пациентов, прежде всего с умеренно выраженной ХСН, дополнительное назначение пентоксифиллина замедляло ее прогрессирование или даже несколько улучшало функциональное состояние за счет значимого возрастания УО и ФВ ЛЖ, обусловленного, вероятно, подавлением иммунного воспаления.

Для уточнения роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН и определения степени ингибирующего влияния пентоксифиллина на эти маркеры воспаления при ХСН определялась их динамика в процессе 6-месячного лечения.

В целом, по группам отмечено недостоверное снижение уровня BNP, отражающего степень выраженности ХСН. Однако уровень AII незначительно возрастал в обеих группах. Последнее, возможно, было связано с ослаблением эффекта иАПФ при длительном его применении в связи с активацией химазного пути образования AII.

Дополнительное 6-месячное лечение пентоксифиллином не привело к значимому уменьшению уровня провоспалительных цитокинов. Таким образом, можно констатировать отсутствие прямой связи между умеренным снижением выраженности ХСН в целом по группе и уровнем провоспалительных цитокинов на фоне терапии пентоксифиллином.

При определении уровня нейrogормонов и провоспалительных цитокинов у больных ХСН I-II ФК на фоне 3-месячной стандартной терапии прослеживалась тенденция к их снижению. Уровень Nt-проBNP у этих больных также незначимо снижался. Через 6 мес дополнительной терапии пентоксифиллином у больных ХСН I-II ФК имело место дальнейшее (но по-прежнему недостоверное) снижение sTNF-RI, Nt-проBNP. Уровень ИЛ-6 практически не изменился. В контрольной группе изменение этих параметров имело ту же направленность, но было менее выраженным.

В то же время у больных ХСН III-IV ФК уровень Nt-проBNP и sTNF-RI умеренно возрастал, несмотря на дополнительное лечение пентоксифиллином. Аналогичная тенденция была отмечена и в контрольной группе, пациенты которой не получали пентоксифиллин (рис. 3).

Резюмируя, можно заключить, что дополнительное назначение пентоксифиллина в целом по группе не привело к достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов и нейrogормонов. Тем не менее, у пациентов с ХСН I-II ФК этот препарат способствовал умеренному подавлению маркеров воспаления и дополнительному снижению уровня нейrogормонов, отражающих выраженность ХСН.

С целью проверки отмеченной выше связи между назначением пентоксифиллина и положительной динамикой клинических и лабораторных проявлений заболевания у пациентов с умеренно выраженной ХСН нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязей между общепризнанным маркером выраженности ХСН – Nt-проBNP и провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, sTNF-RI). У пациентов с ХСН I-II ФК через 6 мес лечения пентоксифиллином выявлена

корреляция между снижением уровня BNP и sTNF-RI ($r=0,47$; $p=0,04$). Аналогичная взаимосвязь выявлена между снижением уровня BNP и ИЛ-6 ($r=0,46$; $p=0,04$). Однако у больных ХСН III-IV ФК, а также у пациентов, не получавших пентоксифиллин, эти корреляции отсутствовали. Данный факт еще раз свидетельствует о том, что пентоксифиллин может быть использован в качестве дополнительного средства лечения лишь при начальных проявлениях ХСН.

Таким образом, учет отмеченных выше маркеров иммунного воспаления в дебюте ХСН может способствовать повышению эффективности лечения у этой категории больных, а высокий уровень провоспалительных цитокинов в крови без обратной их динамики на фоне массивной медикаментозной терапии может служить дополнительным маркером неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности.

Обсуждение

Рассматривая компенсаторные реакции при ХСН, следует отметить, что на ранних стадиях своей активации они обеспечивают благоприятный, физиологически целесообразный эффект. Так, кратковременная гиперпродукция провоспалительных цитокинов оказывает позитивный эффект за счет увеличения экспрессии белков теплового шока, повышения регионарного миокардиального кровотока, повышения устойчивости к ишемическим аритмиям [13]. Однако впоследствии их биологический эффект негативен – стимулируется развитие гипертрофии кардиомиоцитов и поражение их мембран, нарушается эндотелий-зависимая дилатация артериол, усиливается апоптоз кардиомиоцитов, накапливается внеклеточный коллагеновый матрикс миокарда [2, 13, 16, 25], что проявляется ремоделированием миокарда, отеком легких, анорексией и кахексией [12, 13].

Оценивая в целом влияние ингибитора ФНО- α на уровень провоспалительных цитокинов и нейrogормонов у больных с ХСН ишемического генеза, необ-

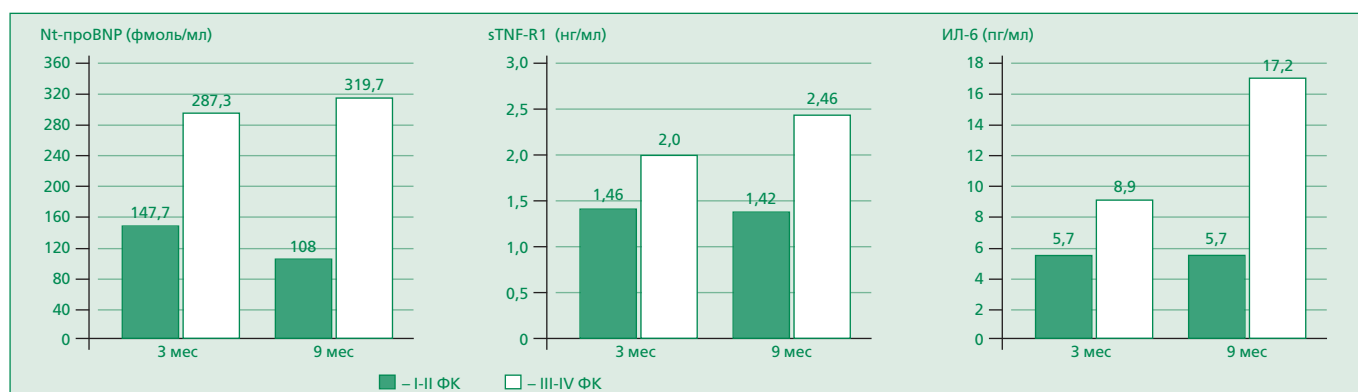


Рисунок 3. Динамика нейrogормонов и провоспалительных цитокинов в зависимости от выраженности ХСН на фоне приема пентоксифиллина

ходимо заключить, что пентоксифиллин не вызвал значительного снижения их концентрации. Подобные результаты подтверждаются работами других авторов [7, 8]. Тем не менее, у пациентов с умеренно выраженной ХСН этот препарат способствовал умеренному подавлению иммунного воспаления, что проявлялось некоторым снижением концентрации растворимых рецепторов к ФНО- α и снижению уровня нейроромонов, отражающих выраженность ХСН. Эта тенденция в определенной мере согласуется с динамикой функционального состояния больных.

Наши данные в определенной мере согласуются с результатами К. Sliwa и соавт., которые показали, что пентоксифиллин улучшает клиническое состояние больных, ФК ХСН, насосную функцию миокарда ЛЖ, его геометрические характеристики и снижает уровень ФНО- α , ИЛ-10, BNP, С-реактивного белка, а также апоптотического рецептора Fas у больных умеренной и выраженной ХСН как ишемического генеза [23], так и развившейся вследствие дилатационной кардиомиопатии [21, 22]. Однако в отличие от этих данных нами отмечено, что дополнительное назначение пентоксифиллина приводит к благоприятному клиническому эффекту лишь при легкой и умеренно выраженной ХСН, тогда как у больных тяжелой ХСН значимого уменьшения ее выраженности не происходит.

В исследовании А.В. Сычева и соавт. [8] назначение пентоксифиллина в сочетании с общепринятой стандартной терапией обеспечило выраженное улучшение ФК ХСН и уменьшение КСО лишь при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). В то же время в группе больных с ХСН ишемического генеза снижение концентрации рецепторов ФНО- α I типа не привело к дополнительному улучшению клинического статуса. Однако необходимо подчеркнуть, что в этом исследовании оценка влияния пентоксифиллина на клинико-лабораторные показатели проводилась, в целом, у больных I-III ФК без дополнительного анализа в зависимости от тяжести ХСН. Кроме того, в это исследование была включена небольшая по численности группа пациентов – лишь 10 больных, что, несомненно, могло сказаться на результатах исследования.

Наши данные свидетельствуют о том, что при исходном уровне рецепторов к ФНО- α менее 1,85 нг/мл у 74% больных с умеренно выраженной ХСН происходит снижение или отсутствие заметной динамики этого показателя. В то же время, у пациентов с ХСН I-II ФК контрольной группы только у 44% этот показатель снижался или не изменялся. Таким образом, можно полагать, что пентоксифиллин ингибирует провоспалительный эффект цитокина ФНО- α лишь при умеренном повышении его рецепторов на начальных стадиях ХСН.

Дополнительным аргументом в пользу этого предположения является то, что у большей части больных

с выраженной ХСН исходный уровень рецепторов к ФНО- α был заметно выше 1,85 нг/мл и в дальнейшем нарастал независимо от особенностей терапии. Однако в доступной литературе взаимосвязь между концентрацией растворимых рецепторов 1-го типа к фактору некроза опухоли sTNF-RI и эффективностью пентоксифиллина не отражена. Кроме того, в литературе практически не обсуждается возможная взаимосвязь между эффективностью терапии пентоксифиллином и тяжестью ХСН.

Об определенной эффективности пентоксифиллина у больных с умеренно выраженной ХСН косвенно свидетельствует отмеченная нами динамика концентрации BNP. Так, при дополнительном назначении пентоксифиллина пациентам с ХСН I-II ФК у 47% из них уровень этого маркера заметно снижался и еще у 10% – не претерпевал значимых изменений. В то же время, в контрольной группе лишь у 22% концентрация BNP снижалась, а у 33% практически не изменялась. У больных тяжелой ХСН исходный уровень BNP был существенно выше, а динамика этого показателя в большинстве случаев характеризовалась нарастанием абсолютных величин независимо от дополнительного назначения пентоксифиллина.

Для выявления возможной взаимосвязи между тяжестью течения ХСН и уровнем провоспалительных цитокинов и нейроромонов, а также оценки их прогностического значения нами был проведен отдельный анализ этих параметров у больных, повторно госпитализированных или умерших в связи с декомпенсацией ХСН. При этом было показано, что неблагоприятное течение ХСН с рецидивами и повторной госпитализацией, а также со смертельными исходами на фоне декомпенсации сердечной недостаточности ассоциируется с существенным возрастанием уровня провоспалительных цитокинов и нейроромонов, несмотря на массивную комбинированную патогенетическую терапию, включающую ингибирование эффектов ФНО- α .

Единое мнение о прогностической значимости провоспалительных цитокинов при ХСН отсутствует. Так, по данным G. Torre-Amione и соавт. [24, 25, 26], свидетельствующим о неблагоприятном влиянии ФНО- α на отдаленный прогноз, увеличение концентрации ИЛ-6 не коррелирует с уменьшением выживаемости больных ХСН. В то же время в других исследованиях [19, 28] увеличение концентрации ИЛ-6 служило маркером неблагоприятного прогноза.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют разделить точку зрения, согласно которой иммунное воспаление играет важную роль в патогенезе ХСН [3-6, 10, 12, 25, 26]. Об этом убедительно свидетельствует повышение уровня провоспалительных цитокинов наряду с увеличением нейроромонов при прогрессировании ХСН у наших пациентов.

Определенный положительный эффект пентоксифиллина был отмечен нами лишь при умеренно выраженной ХСН с нерезким повышением уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. Последнее, вероятно, обусловлено тем, что пентоксифиллин, подавляя иммунное воспаление, замедляет ее прогрессирование.

Необходимо констатировать, что неблагоприятное

течение ХСН с рецидивами и повторными госпитализациями, а также со смертельными исходами на фоне декомпенсации сердечной недостаточности ассоциируется с существенным возрастанием уровня провоспалительных цитокинов и нейрогормонов, несмотря на комбинированную патогенетическую терапию, включающую средства, способные ингибировать эффекты ФНО- α .

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность 2004;5(3):4-7.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика; 2000.
3. Васюк Ю.А., Ющук Е.А., Хадзегова А.Б., и др. Гибернирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования. Сердечная недостаточность 2001;4:181-6.
4. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология 1999;(3):66-73.
5. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2002;2(12):88-91.
6. Трофимов Е.С., Смура Ю.В. Оценка тяжести хронической сердечной недостаточности с использованием медиаторов воспаления. Вестник РГМУ 2007;2(55):49.
7. Поскребышева А.С., Шостак Н.А., Смура Ю.В. Исследование провоспалительных цитокинов, катехоламинов и мозгового натрийуретического пептида у больных ишемической и ревматической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью. Тез. I общероссийского съезда и V ежегодной конференции ОССН "Сердечная недостаточность 2004". Сборник трудов; Москва 2004. С.22.
8. Сычев А.В., Насонова С.Н., Насонов Е.Л., и др.. Влияние стандартной терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с пентоксифиллином на клинико-функциональный статус и иммунные системы больных с хронической сердечной недостаточностью. Тез. I общероссийского съезда и V ежегодной конференции ОССН "Сердечная недостаточность 2004". Сборник трудов; Москва 2004. С.21-22.
9. Bergman M.R., Holycross B.J. Pharmacological modulation of myocardial tumor necrosis factor a production phosphodiesterase inhibitors. Pharmacol Exp Ther 1996;44:247-54.
10. Blam M.E., Steil R.B., Lichtenstein G.R. Intergrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. Am J Gastroenterol 2001;96:1977-97.
11. Blum A., Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. Annu Rev Med 2001;52:15-27.
12. Bolli R. Mechanism of Myocardial "Stunning". Circulation 1990;82:723-38.
13. Conraads V.M., Bosmans J.M., Vrints C.J. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. Int J Cardiol 2002;85(1):33-49.
14. Feldman A., Young J., Bourge R. et al. Mechanism of increased mortality from vesnarinone in the severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29(Suppl A):64A.
15. Feldman A.M., Brostow M.R., Parmley W.W., et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. New Engl J Med 1993; 329: 149-55.
16. Francis G.S. Pathophysiology of chronic heart failure. Am J Med 2001; 110(Suppl 7A):37-46.
17. Jessup M., Brozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007-2018.
18. Krum H. Tumor necrosis factor alpha blockade as a therapeutic strategy in heart failure (RENEWAL and ATTACH): unsuccessful to be specific. J Cardiac Failure 2002;6:8.
19. Munger M., Johnson B., Amber I.J., et al.. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in the mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1996;77:723-7.
20. Schobersberg W., Hoffman G., Hobisch-Hagen P., et al. Neopterin and 78-dihydroneopterin induce apoptosis in the rat alveolar epithelial cell line. FEBS Lett 1996;397:263-8.
21. Sliwa K., Skudicky D., Candy G., et al. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic cardiomyopathy. Lancet 1998;351:1091-3.
22. Sliwa K., Woodiwiss A., Candy G., et al. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002;90(10):1118-22.
23. Sliwa K., Woodiwiss A., Kone V.N., et al. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. Circulation 2004; 109(6):750-5.
24. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., Oral H., Young J.B., Mann D.L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol 1996;27:1201-6.
25. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. Circulation 1995;92(6):1487-93.
26. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J., Durand J.B., Bies R.D., Young J.B. et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing heart. Circulation 1996; 93: 704-711.
27. Torre-Amione G., Stetson S.S., Farmer J.A. Clinical implications of tumor necrosis factor a antagonist in patients with congestive heart failure. Ann Rheum Dis 1999;58(Suppl 1):1103-6.
28. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A., et al. Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in patients with chronic heart failure. Circulation 1994; 90 (Suppl I): 381.
29. Waage A., Sorensen M., Stordal B. Differential effect of oxpentifylline on tumour necrosis factor and interleukin-6 production. Lancet 1990;335:543.