

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ОБМЕНА

Е. И. ЗАЛЮБОВСКАЯ

THE INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY FOR METABOLIC SYNDROME ON CYTOKINE METABOLISM FEATURES

E. I. ZALIUBOVSKAYA

Харьковский национальный медицинский университет

Показано, что использование лизиноприла и карведилола в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом существенно способствует нормализации уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови и носит дозозависимый характер. Достигнуть более значимого уменьшения уровня ИЛ-6 позволяет применение лизиноприла в минимальных дозах в комплексе с карведилолом
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, метаболический синдром, лизиноприл, карведилол.

It is shown that the use of lisinopril and carvedilol in complex treatment of the patients with coronary artery disease and chronic heart failure accompanied by type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome considerably promoted normalization of IL-6 and TNF- α in the blood serum and depended on the dose. More considerable reduction of IL-6 can be achieved using minimum doses of lisinopril with carvedilol.

Key words: coronary artery disease, chronic heart failure, diabetes mellitus, metabolic syndrome, lisinopril, carvedilol.

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом (СД) нередко приводит к инвалидности вследствие развития осложнений, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. В соответствии с современным подходом к лечению больных с ХСН при наличии СД 2-го типа и метаболического синдрома (МС), ХСН рассматривается как системное воспалительное заболевание, при котором важное значение придается провоспалительным цитокинам, к которым относятся фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) [3, 4].

Еще 15 лет назад впервые было выявлено повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови больных с тяжелой ХСН и сделано предположение об участии этого цитокина в развитии кардиальной кахексии [5]. Сегодня считается, что ФНО- α , интерлейкин-1 β , ИЛ-6 определяют процессы патологического ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования степени апоптоза [6], причем степень повышения уровня ФНО- α и ИЛ-6 соответствует степени увеличения тяжести сердечной недостаточности и является одним из прогностических маркеров [7].

Некоторые цитокины модулируют уровень индукции нейромедиаторов: увеличение концентрации ФНО- α в плазме крови и растворимых рецепторов к нему отрицательно коррелирует с массой тела, максимальным потреблением кислорода и со-

отношением кортизол/дигидроэпиандростерон, что может свидетельствовать об ассоциации эликации ФНО- α с выраженностью катаболических процессов, в значительной степени определяющих тяжесть состояния в финальной стадии ХСН [8–10].

П. Г. Кравчун и соавт. [9] показали, что у больных с ХСН и МС увеличение активности провоспалительных цитокинов более значительное, чем у больных с ХСН без МС, причем установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем активации цитокинов и функциональным классом (ФК) ХСН. Авторы предполагают, что это связано с более тяжелым поражением миокарда, которое ведет к дезадаптивному ремоделированию миокарда левого желудочка, прогрессированию ХСН и повышению ФК ХСН.

Одним из средств, способных нормализовать баланс в системе провоспалительных цитокинов, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [9]. Доказана также высокая эффективность применения ИАПФ в комплексе с β -адреноблокаторами (например, карведилолом). Возможно, это объясняется наличием мощного нейрогуморального и кардиопротекторного действия у последних [11]. Однако в литературе отсутствуют данные о дозозависимом влиянии лизиноприла, в том числе и в комплексе с β -адреноблокатором карведилолом, при лечении ХСН у больных СД 2-го типа с МС на фоне сахароснижающей терапии, что определяет актуальность

проведения исследований в этом направлении.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности использования различных доз иАПФ лизиноприла, в том числе в сочетании с β -адреноблокатором карведилолом, у больных ИБС с ХСН и СД 2-го типа с МС с целью нормализации цитокинового баланса.

Был обследован 91 больной ХСН II–III ФК, все мужчины, находившиеся на лечении в ГКБ № 27 г. Харькова по поводу ИБС в отдаленном постинфарктном периоде. Наличие ИБС диагностировано согласно Рекомендациям Европейской организации кардиологов [12]. Клиническая стадия ФК и ХСН установлены по клиническим критериям и объективизированы инструментальными исследованиями согласно классификации, принятой Национальным конгрессом кардиологов Украины в сентябре 2000 г. и утвержденной Приказом МЗ Украины № 54 от 14.12.2002 г. СД 2-го типа и МС диагностировано согласно Рекомендациям ВОЗ [13].

Уровень цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы «ProCon» (Россия) и «Diacclone» (Франция) в соответствии с инструкциями.

Комплексное лечение больных включало: ИАПФ лизиноприл, аспирин (100 мг в сутки), диуретики (фуросемид, гипотиазид), изосорбита динитрат (20–40 мг в сутки), метформин (500–850 мг в сутки), аторвастатин (10 мг в сутки); кроме того, 40 больным назначался β -адреноблокатор карведилол. В зависимости от назначенной дозы лизиноприла и карведилола больные были распределены на пять групп: первая – 18 больных получали лизиноприл в суточной дозе 2,5–5,0 мг; вторая – 20 больных – 7,5–10,0 мг лизиноприла в сутки; третья – 17 пациентов – 15–20 мг лизиноприла в сутки; четвертая – 18 больных – 2,5–5,0 мг лизиноприла и 12,5–25,0 мг карведилола; пятая – 18 больных – карведилол в дозе 37,5–50,0 мг на фоне приема 2,5–5,0 мг лизиноприла. Подбор дозы лизиноприла проводили методом титрования, начиная с 2,5 мг с постепенным увеличением до максимально переносимой для каждого пациента индивидуально. Стартовая доза карведилола составляла 3,125 мг 2 раза в сутки, и при удовлетворительной переносимости ее увеличивали каждые 7 дней до максимально приближенной к целевой. Группы были аналогичны по возрасту, длительности заболевания ИБС и ФК ХСН. У всех больных впервые был обнаружен СД 2-го типа средней тяжести с наличием МС. Больных обследовали до и после 12 нед лечения, включая период титрования доз препаратов. Дизайн исследования выбран как информативный относительно определения дозозависимых эффектов лизиноприла и карведилола [13].

Результаты статистически обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверной считалась разница при достижении уровня $p < 0,05$ [14].

На фоне проводимой терапии наблюдалось достоверное снижение по сравнению с исходным значением содержания ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови больных всех пяти групп.

Сравнительная оценка динамики провоспалительных цитокинов в процессе лечения, представленная в таблице, показала, что уже при приеме малых доз лизиноприла происходит статистически значимое (на 13,01%) снижение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови.

У пациентов второй группы уровень ИЛ-6 достоверно снизился по сравнению с исходным значением на 16,15%, ФНО- α – на 18,05%; у больных третьей группы – на 20,28 и 27,80% соответст-

Динамика содержания провоспалительных цитокинов в крови больных, леченных различными дозами лизиноприла и карведилола ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Группа наблюдения	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
Первая, $n = 18$		
до лечения	169,40 \pm 12,01	15,99 \pm 1,00
после лечения	167,78 \pm 9,17 $p_{1-2} > 0,05$	13,91 \pm 0,71 $p_{1-2} < 0,05$
Вторая, $n = 20$		
до лечения	169,39 \pm 9,00 $p_{1-3} > 0,05$	15,98 \pm 0,98 $p_{1-3} > 0,05$
после лечения	138,82 \pm 8,09 $p_{3-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	13,40 \pm 0,82 $p_{3-4} < 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
Третья, $n = 17$		
до лечения	169,40 \pm 11,03 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$	15,99 \pm 1,00 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$
после лечения	122,30 \pm 7,30 $p_{5-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,05$	12,70 \pm 0,70 $p_{5-6} < 0,001$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$
Четвертая, $n = 18$		
до лечения	169,41 \pm 12,03 $p_{1-7} > 0,05$ $p_{3-7} > 0,05$ $p_{5-7} > 0,05$	16,00 \pm 0,71 $p_{1-7} > 0,05$ $p_{3-7} > 0,05$ $p_{5-7} > 0,05$
после лечения	136,09 \pm 7,05 $p_{7-8} < 0,001$ $p_{2-8} < 0,001$ $p_{4-8} > 0,05$ $p_{6-8} < 0,05$	12,95 \pm 0,71 $p_{7-8} < 0,05$ $p_{2-8} > 0,05$ $p_{4-8} > 0,05$ $p_{6-8} > 0,05$
Пятая, $n = 18$		
до лечения	170,01 \pm 11,02 $p_{1-9} > 0,05$ $p_{3-9} > 0,05$	15,99 \pm 1,00 $p_{1-9} > 0,05$ $p_{3-9} > 0,05$
после лечения	$p_{5-9} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ 135,00 \pm 6,11 $p_{9-10} < 0,001$ $p_{2-10} < 0,001$ $p_{4-10} < 0,05$ $p_{6-10} < 0,05$ $p_{8-10} > 0,05$	9,02 \pm 0,42 $p_{5-9} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ $p_{9-10} < 0,001$ $p_{2-10} < 0,001$ $p_{4-10} < 0,001$ $p_{6-10} < 0,001$ $p_{8-10} < 0,001$

Примечание. *p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп.

венно. По сравнению с показателями больных первой группы применение средних доз лизиноприла позволяет дополнительно (на 9,75%) уменьшить уровень ФНО- α в сыворотке крови. Следовательно, применение средних доз этого препарата позволяет усилить эффект, полученный при использовании малых доз.

Максимальная степень снижения содержания ИЛ-6 и ФНО- α зарегистрирована в группе больных, получавших приближенные к целевым дозы лизиноприла: уровни данных цитокинов в сыворотке крови больных этой группы были статистически значимо меньше, чем в первой и второй группах.

Таким образом, у обследованных пациентов в динамике лечения при применении как малых и средних, так и максимальных доз лизиноприла содержание в сыворотке крови ИЛ-6 достоверно уменьшается. Статистически значимое снижение концентрации ФНО- α возможно при приеме средних и максимальных доз препарата. Степень нормализации содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с ХСН и наличием СД 2-го типа с МС в отдаленном постинфарктном периоде под влиянием комплексного лечения с использованием лизиноприла растет с увеличением дозы.

Данный результат не только подтверждает роль системы цитокинов в патогенезе ХСН у больных СД 2-го типа и МС, но и указывает на эффективность использования описанной терапии с целью модуляции нейрогуморальной и иммунной активности.

При анализе эффективности использования карведилола с целью нормализации уровня про-

воспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХСН с СД 2-го типа и МС установлено усиление позитивного влияния комплексной терапии при добавлении данного β -адреноблокатора. У пациентов четвертой и пятой групп наблюдается уменьшение по сравнению с больными первой группы уровней ИЛ-6 и ФНО- α , что свидетельствует об улучшении баланса в системе цитокинзависимых регуляторных систем (таблица). Однако уровень ФНО- α у пациентов четвертой и пятой групп достоверно не различался. В то же время содержание ИЛ-6 в крови больных, получавших приближенные к целевым дозы, уменьшалось более значимо (на 11,31%) по сравнению с группой лиц, леченных меньшими дозами.

Таким образом, карведилол способствует нормализации баланса в системе провоспалительных цитокинов у больных ИБС с ХСН и СД 2-го типа с МС. Нарастивание дозы карведилола до целевой способствует углублению положительного эффекта, проявляющегося уменьшением содержания ИЛ-6 в сыворотке крови.

Использование лизиноприла и карведилола в составе комплексной терапии больных существенно способствует нормализации уровней ИЛ-6 и ФНО- α , причем данный позитивный эффект носит дозозависимый характер. В отношении к нормализации уровня ФНО- α наиболее эффективна схема, включающая прием лизиноприла в максимальных дозах. Достигнуть более значимого уменьшения уровня ИЛ-6 позволяет применение лизиноприла в минимальных дозах в комплексе с карведилолом.

Литература

1. Амосова Е. Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Укр. мед. часопис.— 2001.— Т. I, № 3.— С. 12–17.
2. Амосова Е. Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Журн. АМН України.— 2000.— № 3.— С. 508–517.
3. Соколов Е. И. Диабетическое сердце.— М.: Медицина, 2002.— 416 с.
4. Myocardial tumor necrosis factor- α secretion in hypertensive and heart failure-prone rats / M. R. Bergman, R. N. Kan, S. A. McCune, B. J. Holycross // Am. J. Physiol.— 1999.— Vol. 277 (2).— P. 543–550.
5. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in the heart failure // Ann. Rheum. Dis.— 2000.— Vol. 59.— P. 90–93.
6. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in congestive heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer et al. // N. Engl. Med. J.— 1990.— Vol. 323.— P. 236–241.
7. Mann D. L., Knueferman P., Baumgarten G. Cytokines in ischemic heart disease and heart failure // Dialog in Cardiovasc. Med.— 2000.— Vol. 5 (3).— P. 135–146.
8. Дядык А. И., Багрий А. Э. Хроническая сердечная недостаточность.— Донецк: Регион, 2005.— 549 с.
9. Диагностическая концепция и клиническое значение метаболического синдрома при хронической сердечной недостаточности / П. Г. Кравчун, Л. А. Лапшина, Харприт Сингх Хира и др. // Кровообіг та гемостаз.— 2005.— № 3–4.— С. 104–109.
10. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting / A. L. Clark, S. D. Anker, M. Kenep et al. // Europ. Heart J.— 1997.— Vol. 18.— P. 295–299.
11. Gheorghide M., Colucci W. S., Swedberg K. β -Blockers in Chronic Heart Failure // Circulation.— 2003.— Vol. 107, № 12.— P. 1570–1575.
12. Pyorala R., De Backer G., Graham J. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerotic Society and European Society of Hypertension // Europ. Heart J.— 1994.— Vol. 15, № 1.— P. 1300–1331.
13. WHO Report: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.— 1999.— 27 p.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ.— М.: Практика, 1998.— 459 с.

Поступила 25.01.2008