Фармакологическая коррекция индукции про- и противовоспалительных цитокинов и состояния системы энергетического обеспечения у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью

В.Е. Маликов[1]*, М.А. Арзуманян[1], О.П. Донецкая[2]

[1]НЦ сердечно-сосудистой хирургии им А.Н.Бакулева РАМН; [2]Клиническая больница № 1 Управления делами Президента России. Москва, Россия

Pharmacological correction of pro- and anti-inflammatory cytokine induction and energy metabolism system state in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

V.E. Malikov[1]*, M.A. Arzumanyan[1], O.P. Donetskaya[2]

[1]A.N. Bakoulev Centre of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences; Clinical Hospital No. 1, RF President's Administration. Moscow, Russia

Цель. Выявить взаимосвязь между выраженностью воспалительной реакции и формированием биоэнергетической недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со сниженной сократительной функцией, а также эффективность фармакологической коррекции этих нарушений.
Материал и методы. В контролируемое, рандомизированное исследование включены 92 больных ИБС (средняя продолжительность 5,4±4,8 лет), стенокардией напряжения и покоя, артериальной гипертензией 2-3 степеней с нарушениями ритма и проводимости различного генеза. Больным контрольной группы (ГК) проводили традиционное лечение, а больным основной (ОГ) дополнительно к традиционной терапии применен кардиотонический препарат с кардиопротекторной активностью — аденоцин, в течение 10-14 сут. В венозной крови проведено определение про- и антивоспалительных интерлейкинов, альдостерона, редокс-потенциала НАД/НАДН.
Результаты. Лечение аденоцином оказывает выраженное положительное влияние на симптомы хронической сердечной недостаточности, инициирует регресс ремоделирования сердца, повышает скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, фракцию выброса и нормализует диастолическую функцию сердца. Улучшение внутрисердечной гемодинамики коррелирует с повышением редокс-потенциала НАД/НАДН плазмы. Суммарные соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ГК до и после лечения осталось без изменений и уменьшились в ~ 2 раза в ОГ.
Заключение. Регресс ремоделирования миокарда, запускаемый при включении аденоцина в комплексную терапию больных ИБС, осложненной ХСН и дисфункцией левого желудочка, ассоциируется со значительным улучшением геометрии сердца, повышением систолической и диастолической функции, восстановлением редокс-потенциал крови, купированием дезадаптации в системе иммуновоспалительных реакций организма.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дисфункция левого желудочка, цитокины, редокс-потенциал, аденоцин.

Aim. To investigate the associations between the severity of inflammatory reaction and bio-energetic insufficiency development in patients with coronary heart disease (CHD) and reduced cardiac contractility; to assess the effectiveness of the pharmacological correction of these disturbances.
Material and methods. This randomised, controlled study included 92 CHD patients (mean CHD duration 5,4±4,8 years) with effort and rest angina, Stage II-III arterial hypertension, and cardiac arrhythmias and blocks of various aetiology. The control group (CG) received standard treatment, while the main group (MG) was also

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: leon@heart-house.ru;
galinasukoian@mail.ru

[[1]Маликов В.Е. (*контактное лицо) — зав. отделом реабилитации больных ИБС, [1]Арзуманян М.А. — ст.н.с. отделения реабилитации больных ИБС, [2]Донецкая О.П. — зав. отделением кардиологии].

administered a cardio-tonic and cardio-protective medication, adenocin, for 10-14 days. Venous blood levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, aldosterone, and redox NAD/NADH potential were measured.
Results. Adenocin treatment was associated with an improvement in chronic heart failure (CHF) symptoms, cardiac remodelling regression, increased velocity of circular shortening of myocardial fibres, increased ejection fraction (EF), and normalised diastolic function. The improvement in intra-cardiac hemodynamics correlated with increased plasma NAD/NADH potential. In the CG, the summary ratios of pro- and anti-inflammatory cytokine levels did not change, while in the MG, they nearly halved after the treatment course.
Conclusion. Myocardial remodelling regression, induced by adding adenocin to the complex therapy of CHD patients with CHF and left ventricular dysfunction, was associated with improved cardiac geometry, systolic and diastolic function, increased redox potential, and reduced maladaptation of immune and inflammatory reactions.

Key words: Coronary heart disease, left ventricular dysfunction, cytokines, redox potential, adenocin.

Несмотря на успехи, достигнутые в медикаментозном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), прогноз жизни остается неблагоприятным. Однолетняя выживаемость пациентов этой категории составляет 79-86 %, а при тяжелой рефрактерной ХСН 50-70 % [7]. ХСН страдают > 15 млн. человек, и > 1 млн. новых случаев диагностируются ежегодно. Распространенность ХСН в европейской популяции достигает 2,0 %, в США — 2,2 %, в России — 6 % и значительно увеличивается с возрастом [1,3,7]. Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и формирование синдрома ХСН сегодня рассматривается не как изолированное, а как системное поражение сердца, в которое вовлечены различные, возникающие как адаптационные, а затем приводящие к дезадаптации нейрогормональных и воспалительных компенсаторных систем, механизмы [12]. Показано, что наряду с циркуляторными нарушениями, у больных с ХСН наблюдаются клинические симптомы, характерные для хронических воспалительных заболеваний и злокачественных новообразований, симптомы синдрома системного воспалительного ответа и ускорения апоптоза [1,4,5,12, 14,16,19]. При декомпенсации защитных и регуляторных систем — выделительной, детоксикационной (микросомального окисления, конъюгации), мононуклеарно-макрофагальной, начинается накопление эндогенных токсинов в организме [8]. Вторичное воспаление и активация иммунной системы, по-видимому, представляют дополнительные “немодифицированные механизмы” поддержания и прогрессирования ХСН, которые должны учитываться при разработке рациональной терапии ХСН [1,3,12-14,17]. Цитокиновая и нейрогуморальная модели патогенеза ХСН имеют много общих точек соприкосновения в локальных миокардиальных и системных периферических механизмах адаптации и дезадаптации миокарда к патологическим стимулам [1, 3-5].

Одновременно с классическими нейрогормонами при ХСН происходит гиперэкспрессия биологически активных веществ, называемых цитокинами, что вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование СН, усиление синдрома кардиальной кахексии, анорексии и ряда биохимических нарушений: анемия, гипоальбуминемия, лейкопения, гипохолестеринемия; воспаления: увеличение СОЭ, фибриногена и острофазовых белков; эндотелиальной дисфункции (ЭД): повышение уровня вазоконстрикторных эндотелинов и нарушение синтеза NO [1,10,11,15,16]. Установлено, что гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ассоциируется с нарушением функции левого желудочка (ЛЖ), с отеком легких и развитием кардиомиопатии (КМП) при различных заболеваниях человека [14,15,19]. Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II (АТ II), простагландинов способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии [5,6,9]. Однако изучается обычно только один аспект проблемы (иммунологический, эндокринный) [16]. При этом концентрация фактора некроза опухоли (ФНО)-α коррелирует с функциональным классом (ФК) ХСН, а снижение концентрации данного маркера ассоциируется с улучшением клинического статуса больного.

Целью настоящей работы было выявление взаимосвязи между формированием биоэнергетической недостаточности и развитием воспаления у больных ИБС со сниженной сократительной функцией, а также эффективности фармакологической коррекции этих нарушений при проводимой терапии.

Материал и методы

Дизайн клинического исследования

В исследование включены 92 больных, отвечающих критериям включения (добровольное информированное согласие пациента и высокая готовность следовать предписаниям врача; нестабильное клиническое состояние, ишемическая болезнь сердца (ИБС) (средняя продолжительность 5,4±4,8 лет), ранее перенесенный Q-ИМ (65 %), стенокардия напряжения (СтН) и покоя II-IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов (II ФК — у 10, III — у 24, IV — у 6 больных), артериальная гипертензия (АГ) 2-3 степени (ст.) — артериальное давление (АД) > 160/100 мм рт.ст., нарушение ритма и проводимости различного генеза, стабильное состояние на протяжении последних 3 мес., отсутствие острых респираторных заболеваний, обострений болезней желудочно-кишечного тракта. Среди обследованных 71 мужчина и 41 женщина, средний возраст которых 58,6±2,6 лет. Среди больных, вошедших в исследование, было 54 (60 %) мужчины и 36 (40 %) женщин, средний возраст 50,6±7,3 лет (30-60 лет). Группу (гр.) контроля (ГК) составили 11 практически здоровых лиц, не имевших клинических признаков острых и хронических заболеваний

Таблица 1

Динамика выраженности симптомов ХСН и показателей ремоделирования сердца у больных ИБС

Показатели:	ГК, n=45		ОГ, n=46	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Цианоз, +/-	43 + / 2-	44 +/ 1 -	44 +/ 1 -	7 +/ 37 -
Одышка	3,8±0,2	2,6±0,2*	3,9±0,2	1,2±0,2
Хрипы	2,6±0,2	2,1±0,1*	2,8±0,1	0,8±0,1
Отеки	2,5±0,2	2,2±0,3	2,7±0,3	0,7±0,3***###
Печень (+1см +1балл)	4,5±0,6	2,3 ± 0,2**	4,9 ± 0,5	0,9 ± 0,4***
ЧСС, уд/мин	103±14	90 ± 9	110 ± 11	79 ± 8*
Общая сумма баллов	14,5±0,6	9,8 ± 0,4**	15,5 ± 0,4	4,0 ± 0,4***##
ФК стенокардии	3,2±0,3	2,6 ± 0.2*	3,6± 0.2	1,6± 0.2**##
ФК ХСН	3,25±0,15	2,70 ± 0,20*	3,32±0,12	2,2±0,2**#
ЛП, мм	40,9±1,7	41,0±2,7	47,9±1,5	44,8±1,8
КДР, мм	72,8±1,5	69,9±1,6	76,8±1,7	65,2±1,4*
КСР, мм	60,4±1,3	61,5±1,8	64,0±1,2	51,3±1,4*
ФВ, %	29,4±1,3	30,9±1,6*	26,3±1,1	39,7±1,4**
ТМЖП/ТЗС, мм	0,90±0,02	0,88±0,08	0,82±0,08	1,01±0,07#
2H/D	0,23±0,03	0,24±0,02	0,22±0,02	0,29±0,02#
Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, Vcf, с-1	0,63±0,03	0,68±0,04	0,61±0,03	0,89 ±0,04**#

Примечание: Балльная оценка симптомов ХСН учитывает выраженность одышки (ортопноэ — учащенное дыхание 5-1 балл, степень застоя в малом круге кровообращения, документируемое рентгенологически и аскультативно (влажные хрипы по всем полям — единичные хрипы в нижних отделах, 3-1 балл), и в большом круге — отеки (полостные отеки и жидкость в полостях — пастозность голени, 3-1 балл), увеличение размеров печени, +1см — 1 балл). ТМЖП — толщина межпредсердной перегородки, ТЗС — толщина задней стенки. Сравнение различий средних: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с ГК, # — до и после лечения.

любой природы: 6 мужчин и 5 женщин, средний возраст 43,7±7,2 лет.

Критериями исключения служили: невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или нарушение его протокола; протеинурическая стадия диабетической нефропатии, пролиферативная ретинопатия, синдром диабетической стопы; симптоматическая АГ, злокачественная и рефрактерная АГ, АГ 3 ст.; нестабильная стенокардия, ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 2 мес., систолическое АД < 100 мм рт.ст., перенесенное в ближайшие 6 мес. оперативное вмешательство, аутоиммунные и онкологические заболевания; острые и хронические болезни печени инфекционного, токсического, аутоиммунного генеза; хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность; хроническая почечная недостаточность; беременные и кормящие женщины; прием оральных контрацептивов; индивидуальная непереносимость намеченных для терапии препаратов. Критерии выхода больных из исследования: отказ от сотрудничества (решение пациента прекратить свое участие в исследовании); появление в процессе исследования критериев исключения.

На всех больных заполнялась индивидуальная регистрационная карта, содержащая паспортную часть, жалобы, данные анамнеза, результаты физикальных и лабораторно-инструментальных исследований: общее клиническое обследование больного включало клиническую оценку состояния (сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование), общий анализ крови и мочи, определение показателей биохимического анализа крови: мочевина, креатинин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинфосфокиназа (КФК), глюкоза, липиды; электрокардиография (ЭКГ) покоя в 12 отведениях, нагрузочное ЭКГ-тестирование, эхокардиография (ЭхоКГ) в М- и В-модальном режимах и цветным допплером проводились с целью верификации диагноза ИБС на этапе отбора пациентов для исследования. Все больные были рандомизированы в случайном порядке на 2 гр. в зависимости от проводимой терапии. Больным ГК проводили традиционное лечение, а больным основной гр. (ОГ) дополнительно к традиционной терапии применен кардиотонический препарат аденоцин (adenocinum), обладающий кардиопротекторной, антигипоксической и антиокислительной активностями в дозе 2 ампулы внутривенно капельно в 70 мл физиологического раствора и одна ампула, растворенная в 2 мл воды для инъекций внутримышечно через 8 ч после инфузии в течение 10 сут.

Венозную кровь из локтевой вены забирали по стандартной методике утром натощак, не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Определение воспалительного статуса включало измерение содержания С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных интерлейкинов (Ил-6 и Ил-1β), ФНО-α и антивоспалительного Ил-10, проведенное с использованием метода ELISA тест-системой “BioSource International”, сосудистой молекулы адгезии (VCAM-1с) с использованием высокочувствительных методов иммуноферментного анализа, а также фибриногена (ФБ), липидного профиля (ЛП), креатинина (Кр) и СРБ описано в [1,3,5]. Исследование концентрации альдостерона — иммуноферментным методом (“Aldosterone EIA-KIT” производства “DSL-10-8600 Active”, США). Состояние системы энергетического обеспечения оценивали по уровню редокс-потенциала (НАД/НАДН) в плазме крови и отношению лактат/пируват [3].

При статистической обработке результатов использовали Statistica 6.0, достоверность различий средних определяли по *t*-критерию Стьюдента.

Таблица 2

Показатели воспалительного статуса у больных ИБС со сниженной функцией левого желудочка

Показатели:	ГК, n=46		ОГ, n=46	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кр, мкмоль/л	97±10	86±8	107±10	80±8*
Альдостерон,	287±24	261±21	334±31	149±14**#
Лактат/пируват	376±69	330±32	492±67	218±46*#
НАД/НАДН	0,49±0,05	0,47±0,03	0,48±0,04	0,74±0,05**#
VCAM-1c, нг/мл	567±62	410±32*	598±32	278±28**##
СРБ, мг/дл	3,45±0,62	3,07±0,54	4,25±0,56	2,14±0,32**#
ФБ (г/л)	3,47±0,65	3,24±0,12	3,97±0,73	2,10±0,12*#
ФНО-α, пг/мл	44,5±4,6	48,2±3,1	49,8±2,7	32,1±2,0*
Ил-6, пг/мл	16,9±1,8	18,8±1,7	18,5±1,2	12,5±1,1**##
Ил-1β, пг/мл	8,0±0,7	6,6±0,6*	8,7±0,9	4,5±0,5**# #
Ил-10, пг/мл	9,0±0,8	9,6±0,6	8,7±0,9	11,5±1,1*#

Примечание: сравнение различий средних: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с ГК, # — до и после лечения.

Результаты и обсуждение

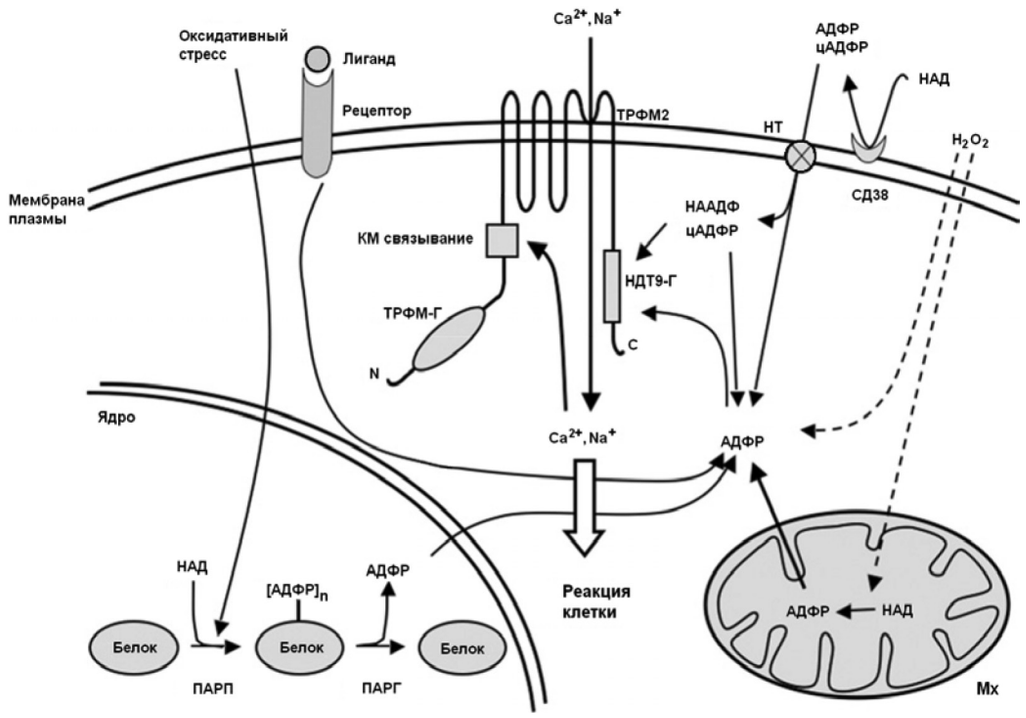
ГК и ОГ по демографическим показателям, данным анамнеза, нозоологическим формам и тяжести заболевания, доклиническому лечению, результатам объективного осмотра и клинико-лабораторным показателям, ФК ХСН и фракции выброса (ФВ) были равнозначными. У пациентов ГК и ОГ при поступлении в клинику в связи с усилением дисфункции ЛЖ общая выраженность симптомов составляла 14,5±0,6 и 15,5±0,4 баллов, наблюдались выраженная ст. тяжести одышки и застойных явлений в большом и малом кругах кровообращения (таблица 1). Резкое повышение лактата в крови указывало на развитие лактоацидоза, нарушение активности не только аэробного, но и анаэробного гликолиза.

Проведение курса стандартной терапии в ГК ведет к урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 13 %, которое в 24 % случаях сопровождается развитием гликозидной интоксикации, что требует уменьшения дозы сердечных гликозидов (СГ) и даже их отмены. Одновременно с урежением ЧСС происходит уменьшение выраженности одышки на 32 %, застойных явлений в малом круге кровообращения на 12 %, в большом — отеков на 19 % и размеров печени на 47 %. В результате средний ФК СН уменьшается на 17 %, однако это улучшение клинического состояния не сопровождается сколько-нибудь существенным изменением конечно-диастолического и конечно-систолического размеров (КДР и КСР), скорости циркулярного укорочения волокна, ФВ (увеличивается всего на 1,2 %, и этот сдвиг недостоверен), и, судя по отношению Ve/Va, расслабления миокарда.

Проведение короткого курса (10-14 сут.) лечения кардиопротекторным препаратом аденоцином, содержащим СГ β-ацетилдигоксин, и обладающим положительным инотропным действием и нормализующим биоэнергетические процессы в миокарде, ткани печени и мозга [3] у больных ИБС ведет к более выраженному, чем в ГК, урежению ЧСС на 28 % и ни в одном случае никаких признаков интоксикации СГ не развивается. Лечение аденоцином способствует уменьшению глубины ST-сегмента и/или зубца Т.

Выраженность одышки под воздействием аденоцина уменьшается на 69 %, застойных явлений в малом круге кровообращения на 72 %, в большом — отеков на 74 % и размеров печени на 82 %. В результате средний ФК ХСН по NYHA уменьшался на 66 %. При этом происходит быстрое, выраженное, положительное влияние на симптомы ХСН и показатели центральной гемодинамики (таблица 1). В результате ни один больной не остается в исходном ФК ХСН, а средний ФК уменьшается на 38 % (до 1,56±0,15). ФВ под воздействием аденоцина увеличивается на 13 % и сопровождается повышением скорости укорочения циркуляторных волокон миокарда на 44 %, снижением среднего давления в легочной артерии (ЛА) на 40 % (до верхней границы нормальной величины) и общего периферического сопротивления (ОПСС) на 30 %.

Терапия аденоцином оказывает не только более быстрое и выраженное влияние на симптомы ХСН, но и инициирует регрессию ремоделирования миокарда — существенно уменьшается КСР и постнагрузка на ЛЖ, повышается скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, ФВ (таблица 1). Эти результаты полностью совпадают с данными, полученными в многоцентровых исследованиях RADIANCE (**R**andomised **A**ssessment of the effect of **D**igoxin on **J**nhibitors of **An**giotensin – **C**onverting **E**nzyme) и PROVED (**P**rospective **R**andomized Study **o**f **V**entricular failure and **E**fficacy of **D**igoxin), в которых было показано, что в случае включения в комбинацию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов (β-АБ) и диуретиков (Д), СГ, удается существенно улучшить клиническую картину и повысить, однако всего в пределах до 6 %, ФВ ЛЖ. В основе улучшения диастолической функции в случае применения аденоцина лежит устранение биоэнергетической недостаточности [1-3], значительное улучшение эндотелиальной дисфункции [1] и, как



Примечание: В Т- и **В-лимфоцитах есть АТФ-чувствительный пуриновый рецептор P2X7, который АТФ и НАД-зависимым образом регу**лирует выход фосфатидилсерина, **CD62L и гибель клетки [4-5,9-10,13,14,18-20]. P2X7 экспрессируется в клетках с антигена**ми, включая дендритные клетки и макрофаги, в которых он медиирует высвобождения секретируемых неклассическим путем Ил-1β и Ил-18 [5,11-15], и обеспечивает фагосомно-лизосомную функцию [5]. Более того, чувствительность к НАД зависит от активационного статуса лимфоцитов, а уровень ответа на НАД является одним из ключевых механизмов в запуске апоптоза [13, 15]. ПАРП — поли-(АДФ-рибозы) полимеразы 1, КМ — кальмодулин, Р — пуриновый рецептор.

Рис. 1. НАД и АТФ зависимые, медиируемые рецепторными системами сигнальные пути, модулирующие действие вторичных мессенджеров Ca^{2+} в кардиомиоците [10].

следствие, снижение жесткости миокарда, улучшение сократительной способности миокарда, насосной функции сердца, о чем свидетельствует увеличение скорости циркулярного укорочения миокардиальных волокон (V*cf*) и ФВ, снижение ЧСС (таблица 1). Ни один больной в ОГ на фоне лечения аденоцином не остался во II ФК ХСН, существенно повысилась толерантность к физической нагрузке. Антиишемическое действие аденоцина распространяется не только на миокард, но и на другие ткани, что позволяет при лечении аденоцином снижать дозы антигипертензивных (АГП) и диуретических (Д) препаратов и получать необходимый диуретический эффект, не нарушая электролитный баланс. Это особенно важно при сахарном диабете (СД) и почечной недостаточности (ПН). Показано, что под воздействием аденоцина происходит достоверное снижение уровня Кр и альдостерона, что указывает на нормализацию выделительной функции почек.

Установлено повышение уровня ФНО-α, СРБ, ФБ в сыворотке крови в ОГ при сравнении с таковыми значениями в ГК ($p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,02$, $p<0,001$ для ФНО-α, СРБ и ФГ, соответственно) (таблица 2). Содержание Ил-10 и провоспалительных цитокинов, Ил-6, и содержание ФНО-α, в ГК не отличались от показателей до лечения, а содержание Ил-1β снизилось на 15 %. В ОГ содержание провоспалительных цитокинов снизилось на 35,5 %, 32,4 % и 48 % в случае ФНО-α, Ил-6 и Ил-1β, соответственно (таблица 2). При этом содержание Ил-10, продуцируемого моноцитами, макрофагами и лимфоцитами, наоборот, увеличилось на 25 %. Суммарные соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ГК до и после лечения составило 69,4: 9,0=7,7 и 73,6: 9,6=7,7, а в ОГ — 77: 8,7= 8,8 и 49,1: 11,5=4,3.

Провоспалительные реакции с реализацией воспалительного ответа в ГК на фоне традиционной терапии остаются более выраженными, провоспалительный фон высокий, что косвенно указывает на перманентность воспалительного процесса у больных ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ. В ОГ под воздействием аденоцина практически нормализуется суммарное соотношение про- и противоспалительных цитокинов, что свидетельствует о купировании персистирования воспалительного процесса. Таким образом, терапия аденоцином оказывает благоприятный эффект на воспалительный статус и купирует развитие биоэнергетической недостаточности, что делает применение этого препарата для терапии дисфункции ЛЖ при ИБС патогенетически обоснованным и вклю-

чает его способность ингибировать иммуновоспалительные реакции, снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, существенно снижая уровень Ил-1β, Ил-6 и VCAM-1c, оказывать на эндотелий протективное действие (таблица 2).

Впервые обнаружены корреляционная взаимосвязь между ростом показателей воспалительного статуса и снижением редокс-потенциала НАД/НАДН, и отсутствием достоверной взаимосвязи между отношением лактат/пируват с одной стороны, и уровнем ФНО-α (R=0,25, p=0,03), СРБ (R=0,44, p<0,001), ФБ (R=0,25, p=0,04) с другой у больных ИБС. Выявлено наличие достоверной связи между НАД/НАДН и содержанием СРБ (R = 0,53, p<0,01). Установлена достоверная прямая корреляция между ФНО-α и НАД/НАДН (r-0,81, p=0,001) и в сыворотке крови обследованных пациентов, что косвенно позволяет судить о возможной антивоспалительной роли повышения редокс-потенциала клетки [21-23]. Полученные данные, позволяют сделать вывод о том, что регрессия ремоделирования миокарда, индуцируемая включением аденоцина в комплексную терапию ХСН III-IV ФК по NYHA с дисфункцией ЛЖ, ассоциируется с обратимыми изменениями в иммуновоспалительном статусе и проявляется в снижении активации синтеза провоспалительных цитокинов и экспрессии молекул межклеточной адгезии, биоэнергетической недостаточности и гиперобразованием свободных радикалов, контролируемая уровнем редокс-потенциала НАД/НАДН (рисунок 1). Включение в терапию ХСН, обусловленной ИБС (перенесенном ИМ), аденоцина ведет к значительному улучшению клинического статуса и повышению толерантности к физической нагрузке, позволяет купировать дезадаптацию в системе иммуновоспалительных реакций организма, развитие их резистентности к медикаментозному воздействию, восстанавливать редокс-потенциал клетки и тем самым улучшать функцию почек и мозга.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология 2008; 2: 6-16.
2. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян Е.А. и др. Рациональная фармакоррекция синдрома системного воспалительного ответа у больных со сниженной сократительной функцией сердца. Бюлл. Сердечно-сосудистой хирургии. Гематология 2008; 2: 45-53.
3. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3: 10-4.
4. Сукоян Г.В., Галенко-Ярошевский В.П., Петров Ю.М. Ишемическая болезнь сердца: стратегия фармакологического вторжения и коррекция метаболизм миокарда. В кн. Ишемическая болезнь сердца. Под ред. Галенко-Ярошевского П.А., Москва "Медицина" 2007; 310-63.
5. Сукоян Г.В., Антелава Н.А. Рациональная фармакотерапия синдрома системного воспалительного ответа при тяжелой недостаточности сердца в эксперименте. Бюлл экспер биол 2009; 4: 411-4.
6. Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю., Зыков К.А., Беленков Ю.Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца. Кардиология 2009; 1: 4-8.
7. Aller MA, Arias JL, Nava MP, Arias J. Posttraumatic inflammation is a complex response based on the pathological expression of the nervous, immune, and endocrine functional systems. Exp Biol Med 2004; 229: 170-81.
8. Apostolakis St, Lip GYH, Shantsila E. Monocytes in heart failure: relationship to a deteriorating immune overreaction or a desperate attempt for tissue repair? Cardiovascular Research 2010; 85: 649-60.
9. Belenky P, Bogan KL, Brenner C. NAD+ metabolism in health and disease. Trends Biochem Sci 2007; 32: 12-9.
10. Chini EN. CD38 as a regulator of cellular NAD; a novel potential pharmacological target for metabolic condition. Current Pharmaceutical Design 2009; 16: 57-63.
11. Erekowitz JA, Kaul P, Bakal AJ, et al. Trends in heart failure: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics? Eur Heart Failure 2011; 13: 142-7.
12. Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and in ammation. Cardiovasc Res 2009; 81: 474-81.
13. Fliegert R, Gasser A, Guse1 AH. Regulation of calcium signalling by adenine-based second messengers. Biochemical Society Transactions 2007; 3: 109-14.
14. Houtkooper RH, Canto C, Wanders RJ, Anwers J. The secret life of NAD: an old metabolite controlling new metabolic signaling pathways. Endocrine Rev 2009; 12: 26-40.
15. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association 2009. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2009. JACC 2009; 53: e1-90.
16. Gall M, Van Gool F, Rongvaux A, et al. The Nicotinamide Phosphoribosyltransferase: A Molecular Link between Metabolism, Inflammation, and Cancer. Cancer Res., 2010; 70: 8 — 11.
17. Landmesser Ulf, Wollert KC, Drexler H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling. Cardiovascular Res 2009; 81: 519-27.
18. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. JAMA 2001; 286: 2107-13.
19. McKee MG, Morevec CS. Biofeedback in the treatment of heart failure. Cleveland Clinic J Medicine 2010; 77(3): S56-9.
20. Park J-H, Kim S-Y, Jang KY. Inhibition of ADP-ribosyl cyclase attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. Cardiovascular Research 2009; 81: 582-91.
21. Pollak N, D Olle C, Ziegler M. The power to reduce: pyridine nucleotides — small molecules with a multitude of functions. Biochem J 2007; 402: 205-18.
22. Xia W, Wang Z, Wang Q, et al. Roles of NAD+/NADH and NADP+ / NADPH in Cell Death. Curr Pharmac Design 2009; 15: 12-9.
23. Yang H, Yang T, Baur JA, et al. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD+ levels dictate cell survival. Cell 2007; 130: 1095-107.
24. Ying W. NAD+ and NADH in cellular functions and cell death. Front Biosci 2006; 11: 3129-48.

Поступила 29/03-2011