

Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение  
Высшего Профессионального Образования  
Оренбургский государственный медицинский университет  
Министерства Здравоохранения России

на правах рукописи

БОЧЕНИНА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ  
ЭНДОТЕЛИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук  
профессор Г.Э. Кузнецов

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Список сокращений.....	4
Введение.....	6
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13</b>
1.1 Постинфарктное ремоделирование левого желудочка – актуальная проблема современной кардиологии.....	14
1.2 Эндотелиальная дисфункция: роль и значение нарушений функции эндотелия в прогрессировании хронической сердечной недостаточности.....	15
1.2.1 Эндотелий и его значение в регуляции сосудистого тонуса.....	15
1.2.2 Роль эндотелиальной дисфункции в развитие ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности.....	19
1.3 Роль активации иммунной системы в развитии и прогрессировании у больных хронической сердечной недостаточности.....	25
1.3 Перспективы применения статинов у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.....	33
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1 Общая характеристика больных.....	41
2.2 Методы обследования.....	44
2.3 Статистическая обработка результатов.....	54
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
3.1 Ремоделирование сердца и состояние гемодинамики у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью .....	56

3.2	Состояние вазорегулирующей функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью .....	65
3.3	Системное воспаление у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью .....	78

#### **Глава 4.**

Влияние розувастатина на клинико-инструментальные и лабораторные показатели у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.....	86
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	104
<b>Выводы</b> .....	116
<b>Практические рекомендации</b> .....	117
<b>Список литературы</b> .....	118

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**NO**- оксид азота

**NOS** - синтетаза оксида азота

**АП** - ангиотензин II

**АГ** - артериальная гипертензия

**АД** - артериальное давление

**АДФ** - аденозиндифосфат

**АКАСС** - антикоагулянтная активность стенки сосудов

**АПТВ** - активированное парциальное тромбопластиновое время

**АПФ** - ангиотензинпревращающий фермент

**АТ** - агрегация тромбоцитов

**АТФ** - аденозинтрифосфат

**ИА** - индекс атерогенности

**ИАПФ** - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

**ИБС** - ишемическая болезнь сердца

**ИЛ-6** - интерлейкин-6

**ИМ** - инфаркт миокарда

**ИМТ** - индекс массы тела

**КМЦ** - кардиомиоциты

**ЛЖ** - левый желудочек

**ОНМК** - острое нарушение мозгового кровообращения

**ПА** - плечевая артерия

**ПИМ** - перенесённый инфаркт миокарда

**РААС** - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

**РГ** - реактивная гиперемия

**САС** - симпато-адреналовая система

**ТГ** - триглицериды

**ТЭЛА** - тромбоэмболия легочной артерии

**ФК** - функциональный класс

**ФНО- $\alpha$**  - фактор некроза опухоли- $\alpha$

**ХС** - холестерин

**ХС ЛПВП** - холестерин липопротеидов высокой плотности

**ХС ЛПНП** - холестерин липопротеидов низкой плотности

**ХСН** - хроническая сердечная недостаточность

**цАМФ** - циклический аденозинмонофосфат

**цГМФ** - циклический гуанозинмонофосфат

**ЧСС** - частота сердечных сокращений

**ЭД** - эндотелиальная дисфункция

**ЭЗВД** - эндотелийзависимая вазодилатация

**ЭКГ** - электрокардиография

**ЭХО-КГ** - эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В настоящее время основной причиной смертности населения в экономически развитых странах является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Она является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на достижения последних лет в диагностике и лечения ХСН, ее распространенность не только не снижается, но продолжает расти. По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в нашей стране показывают, что распространенность в популяции ХСН I-IV ФК составила 7 % случаев (7,9 млн. человек). Распространенность тяжелой ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек) по данным исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН (Беленков Ю.Н. и др., 2003; Агеев Ф.Т., 2006).

Одна из причин важности проблемы: заболевание отличается крайне неблагоприятным прогнозом. Ежегодная смертность среди пациентов хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК достигает 60%, и только половина менее тяжелых больных выживает в течение 5 лет с момента постановки диагноза. Используемые схемы фармакотерапии далеко не всегда дают ожидаемый эффект, высока частота осложнений и смертность. С этим связан повышенный интерес к отдельным факторам патогенеза данных состояний, что, безусловно, может иметь практическое значение.

Хроническая сердечная недостаточность, ее патогенез тесно связан с сократительной деятельностью миокарда. С практической точки зрения – это синдром, для которого характерны определенные симптомы и клинические признаки, возникающие в результате нарушения структуры и функции сердца. Структурная перестройка и дилатация камер сердца, уменьшение растяжимости кардиомиоцитов и подвижности стенок левого желудочка, задержка натрия и воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, а также

нейрогуморальная активация – это звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН (Булгак А.Г., Островский Ю.П., 2009).

Пациенты, страдающие заболеванием сердца, могут не иметь выраженных симптомов и внешних признаков болезни, пока их состояние остается «компенсированным». У многих пациентов с далеко зашедшими заболеваниями сердца компенсация сохраняется в течение длительного времени, и признаки и симптомы сердечной недостаточности проявляются внезапно без видимых на то причин. Факторы, вызывающие переход от компенсации к декомпенсации выявлены еще не полностью.

Каждый практический врач, оценивая эффективность лечения, ориентируются главным образом на изменение симптомов и признаков сердечной недостаточности, по ним же судит и о стабилизации состояния. Важно прогнозировать и выявлять процессы декомпенсации по объективным критериям, которые на сегодняшний день основываются на показателях центральной гемодинамики.

Ремоделирование сердца – структурно–геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции (М. Pfeffer в модификации Ю. Н. Беленкова, 2000).

Сердечно-сосудистое ремоделирование является важнейшим механизмом развития ХСН, составляющей по прежнему одну из приоритетных проблем современной кардиологии.

Классификация ХСН предложенная обществом специалистов по сердечной недостаточности и утвержденная Российским съездом кардиологов в 2003 году, предусматривает выделение, как стадий сердечной недостаточности, так и функциональных классов. Стадия ПБ отличается от ПА наличием дезадаптивного ремоделирования сердца и сосудов.

Критерии дезадаптации даны в этой же классификации. Эти критерии являются только эхокардиографическими и имеют эмпирическое происхождение.

Имеется лишь ряд работ, которые связывают степень выраженности ремоделирования сердца по ЭХО-КГ и морфологическим процессом (Кузнецов Г.Э., 2002, 2003). Однако проблема выделения дезадаптивной стадии требует дальнейшей разработки. Учитывая обнаруженную роль цитокиновой агрессии в патогенезе ХСН и эндотелиальной дисфункции, вполне возможно, что уровень провоспалительных цитокинов окажется полезным в определении критериев стадий ХСН.

Понимание механизмов развития эндотелиальной дисфункции и активации иммунной системы у больных с ХСН, и влияния их на процессы патологического ремоделирования ЛЖ определило внимание и повышенный интерес исследователей к изучению возможностей фармакологической коррекции имеющихся нарушений статинами. В настоящее время имеются клинические и экспериментальные данные, указывающие на способность статинов улучшать функциональную активность эндотелия и уменьшать экспрессию провоспалительных цитокинов является основанием к их использованию у больных ХСН с целью замедления процессов патологического ремоделирования сердца.

Следовательно, актуальность данных проблем обусловлена необходимостью дальнейшего изучения механизмов развития и прогрессирования постинфарктной сердечной недостаточности. В тоже время нарушение сосудодвигательной функции эндотелия, активация иммунной системы могут явиться объективными критериями стадий процесса и служить критериями эффективности проводимой терапии. Однако на сегодняшний день практически отсутствуют работы, посвященные данной проблеме.

**Цель исследования:** установить степень выраженности эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести ремоделирования сердца.

Для достижения этой цели поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить сосудодвигательную функцию эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести ремоделирования сердца.
2. Оценить уровень маркеров системного воспаления (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ВЧ С-РБ) у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести ремоделирования сердца.
3. Определить взаимосвязь выраженности эндотелиальной дисфункции с уровнем провоспалительных цитокинов и показателей ремоделирования сердца у больных с ИБС, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.
4. Оценить динамику вазорегулирующей функции эндотелия и показателей системного воспаления (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ВЧ С-РБ) у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью под влиянием лечения розувастатином.

#### **Научная новизна:**

В ходе исследования установлено, что у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, имеется нарушение вазорегулирующей функция эндотелия, степень выраженности которой зависит от тяжести ремоделирования сердца. Максимальные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия наблюдались у пациентов с дезадаптивным ремоделированием сердца.

Было впервые установлено, что развитие дезадаптивного ремоделирования ЛЖ сопровождается резким подъемом уровня провоспалительных цитокинов и ВЧ С-РБ сыворотки крови у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью.

Впервые установлена тесная взаимосвязь выраженности эндотелиальной дисфункции и иммунной активации с показателями ремоделирования сердца

у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью. А также взаимосвязь показателей вазорегулирующей функции эндотелия с показателями активации иммунной системы.

Проведена оценка эффективности и безопасности применения розувастатина в суточной дозе 20 мг у больных с постинфарктной ХСН различной степени тяжести. Установлено снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), ВЧ С-РБ и степени выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН имеющих как адаптивное, так и дезадаптивное ремоделирование ЛЖ.

#### **Практическая значимость:**

Полученные в ходе исследования данные показывают, что исследование вазорегулирующей функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью различной степени выраженности, является необходимым обследованием позволяющим уточнить степень тяжести ХСН.

Также практически было показано, что выявленный в 4 раза резкий подъем уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и ВЧ С-РБ у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью может служить одним из дополнительных критериев дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, что соответствует IIБ – III стадии ХСН по классификации ОССН (2010).

Наряду с эхо-кардиографическими показателями, показатели выраженности эндотелиальной дисфункции и степень активности иммунной системы могут быть дополнительными критериями успешности проводимой терапии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью происходит нарушение сосудодвигательной функции

эндотелия и активации иммунной системы выраженность которых определяется тяжестью ХСН и типом ремоделирования ЛЖ сердца.

2. Имеется достоверная взаимосвязь вазорегулирующей функции эндотелия, иммунной активации и показателей ремоделирования ЛЖ у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, что отражает системный процесс ремоделирования сердца и сосудов.
3. Прием розувастатина в суточной дозе 20 мг в течение 3-х месяцев сопровождается улучшением вазорегулирующей функции эндотелия, снижением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), ВЧ С-РБ и положительной динамикой структурно-функциональных показателей ЛЖ.

**Внедрение работы:** научные положения и практические рекомендации сформулированные в диссертации внедрены в лечебную работу ГАУЗ «ГКБ им. Н.И. Пирогова» города Оренбурга (первичное сосудистое отделение - кардиология) и в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. На основании результатов исследования утверждено и опубликовано учебно-методическое письмо «Особенности диагностики и ведения, больных с постинфарктной сердечной недостаточностью» (Оренбург-2015).

**Апробация работы:** Материалы диссертации представлены и обсуждены на II международном конгрессе «Кардиология на перспективе наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку (Тюмень, 2011), IV национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2011), VI конгрессе по сердечной недостаточности (Москва, 2011), Международном научно-образовательном форуме молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего» (Самара 2012), Международном конгрессе «Кардиология на перспективе наук», (Тюмень, 2012), на Европейском конгрессе по сердечной

недостаточности (Белград, 2012), на II-й всероссийской конференции студентов и молодых ученых в рамках «Дней молодежной медицинской науки ОрГМА» (Оренбург, 2013), на III-х Пироговских чтениях (Оренбург, 2013), на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Лиссабон, 2013), на международном научно-практическом форуме студентов и молодых ученых, посвященный 70-летию Оренбургской государственной медицинской академии «Наука и культура» (Оренбург, 2014), на IV научно-практической конференции «Оренбургские Пироговские чтения» (Оренбург, 2014).

**Публикации по теме диссертации:** по теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 4 статьи в журналах рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией министерства образования и науки РФ для публикации материалов на соискание ученой степени: «Фарматека», «Вестник уральской академической науки», «Consilium medicum».

**Объем и структура диссертации:** диссертация состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав, отражающих результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы.

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, включая 20 таблиц, 31 рисунок, список литературы, состоящий из 75 работ отечественных и 96 работ иностранных авторов.

Диссертация выполнена на кафедре госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Р.А. Либис) ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор В.М. Боев), на базе ГАУЗ «ГКБ им. Н.И. Пирогова» (гл. врач, к.м.н. А.В. Карпец).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время основной причиной смертности населения в экономически развитых странах является хроническая сердечная недостаточность. Она является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на достижения последних лет в диагностике и лечения ХСН, ее распространенность не только не снижается, но продолжает расти. По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет проведенных в нашей стране показывают, что распространенность в популяции ХСН I-IV ФК составила 7 % случаев (7,9 млн. человек), распространенность тяжелой ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек). Ежегодная смертность среди пациентов ХСН III-IV ФК достигает 60%, и только половина менее тяжелых больных выживает в течение 5 лет с момента постановки диагноза (Беленков Ю.Н. и соавт., 2003; Агеев Ф.Т., 2006). Эти данные делают актуальными исследования, направленные на раскрытие патогенетических звеньев формирования и прогрессирования ХСН, для разработки новых подходов диагностики и лечения данного синдрома. Однако исследования последних лет показали, что используемые схемы фармакотерапии ХСН далеко не всегда дают ожидаемый эффект, высока частота осложнений и смертность. С этим связан повышенный интерес к отдельным факторам патогенеза данных состояний, что, безусловно, может иметь практическое значение. К числу таких факторов относят и изменения в системе эндотелия.

На сегодняшний день сформировалось новое понятие «эндотелиальная дисфункция» (ЭД), под которым понимают нарушение регуляции эндотелием различных функций, прежде всего сосудистого тонуса. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется развитием дисфункции эндотелия, которая развивается как в системном, так и в региональном кровообращении (Brunner H. et al., 2005; Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., 2008).

Однако понимание механизмов развития эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН и её влияния на процессы патологического ремоделирования ЛЖ, определило внимание и повышенный интерес исследователей к данной проблеме на современном этапе.

### **1.1 Постинфарктное ремоделирование левого желудочка – актуальная проблема современной кардиологии.**

Ремоделирование – это структурно-геометрические изменения сердца, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации камер сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функций (Pfeffer J. M., 1982).

Современной кардиологией феномен ишемического ремоделирования миокарда рассматривается как сложный многоступенчатый процесс изменения структурно-геометрических характеристик ЛЖ, проявляющийся в виде гипертрофии и дилатации камер сердца, приводящий к развитию систолической и диастолической дисфункции.

По характеру воздействия на миокард различают адаптивное и дезадаптивное ремоделирование. Под адаптивным ремоделированием понимают поддержание нормального сердечного выброса, т.е. дилатацию полости ЛЖ и растяжение жизнеспособного миокарда по закону Франка–Старлинга, также как и увеличение хроно- и инотропных эффектов за счет стимуляции адренергических рецепторов, направленное на поддержание насосной функции в условиях уменьшения массы сокращающегося миокарда (Абдуллаев Р.Я., 2007; Кузнецов Г.Э., 2003; Волков И.И., 2010). Функции поврежденных отделов вынуждены на себя брать неповрежденные участки миокарда, в результате адаптации к создавшимся условиям развивается компенсаторная гипертрофия (Волков И.И., 2010). При адаптивном ремоделировании ЛЖ отмечаются небольшие изменения линейных и объемных показателей ЛЖ, наличие компенсаторной гиперкинезии интактного миокарда (Абдуллаев Р.А., 2007).

Гибель большой части миокарда может привести к образованию порочного круга – дилатация, направленная на поддержание насосной функции, будет порождать дальнейшую дилатацию (Нечесова Т.А., 2008; Волков И.И., 2010).

При дезадаптивном ремоделировании, в свою очередь, отсутствует компенсаторная гиперкинезия интактного миокарда, значительно увеличиваются конечно-диастолический объем ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ и снижается ФВ ЛЖ, происходит истончение стенок ЛЖ, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме (Волков И.И., 2010).

Известно, что величина ФВ ЛЖ обладает прогностической значимостью при сердечной недостаточности. Выживаемость больных с ХСН находится в обратной зависимости от величины ФВ левого желудочка (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., 2004; Mac Carthy P.A., Kearney M.T., Nolan J. et al., 2003). Тем не менее, в последние годы увеличивается количество пациентов с ХСН с сохраненной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ, что подтверждается данными и отечественных, и зарубежных ученых (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., 2006; Goldberg L.R., 2006).

Очевидно, что ремоделирование ЛЖ предшествует клинической манифестации хронической сердечной недостаточности и сопровождает ее.

## **1.2 Эндотелиальная дисфункция: роль и значение нарушений функции эндотелия в прогрессировании хронической сердечной недостаточности**

### **1.2.1 Эндотелий и его значение в регуляции сосудистого тонуса.**

Эндотелий представляет собой монослой клеток, который является аутокринным, паракринным и эндокринным органом с многочисленными регуляторными функциями (Барсук А.Л., 2011). Понимание и изучение функции эндотелия, по сути, началось с работ австрийского патолога Г. Флори в 1945 году (Шевченко А.Ю., 2011). Исследуя современную микроскопию, он установил, как

молекулы диффундируют сквозь стенки артерий и вен различных органов. Он впервые обнаружил мембранные микроструктуры эндотелия и межклеточные соединения, участвующие в транспортных процессах; выяснил его роль в образовании атеросклеротических изменений сосудов. В 1966 году Г. Флори высказал предположение о том, что в ближайшее десятилетие могут быть получены совершенно новые данные, которые приведут к кардинальному пересмотру представлений о функции клеток эндотелия (Шевченко Ю.П., 2011).

Работы Г. Флори привели к пониманию молекулярных причин патогенеза многих сосудистых заболеваний: атеросклероза, гипертонии, сердечной недостаточности. Возникло особое понятие – эндотелиальная дисфункция.

Быстрая смена взглядов на роль эндотелия в функционировании сосудистой системы произошла в 1980 году, когда Р. Фартготта и его ученик Д. Завадский заметили, что сегменты магистральных артерий кролика по разному реагируют на ацетилхолил: одни сегменты под действием низких концентраций ацетилхолина расслаблялись, другие были способны лишь сокращаться в ответ на действие высоких концентраций этого агента (Шевченко Ю.П., 2011). Специальными опытами авторы также установили, что в ответ на активацию М-холинорецепторов эндотелиоциты выделяют вещество, снижающее тонус гладких мышц, которое было названо ими «эндотелиальный фактор расслабления» (Шевченко А.П., 2011; Furchgott R.F., Zawadzki J.V., 1980). Новым достижением в изучении эндотелия, было определение химической природы эндотелиального фактора расслабления – азота оксида (NO) (Palmer R.M., 1987).

Благодаря интенсивным и разносторонним исследованиям стало очевидно, что эндотелий является сложной метаболической системой и активно функционирующим органом по регулированию многих физиологических процессов (Волошин П.В., 2006). Было установлено, что эндотелий синтезирует огромное количество вазодилатирующих (энлопипраксиды, ангиотензины, тромбоксан А<sub>2</sub>, эндотелин, простогландин H<sub>2</sub>) и вазоконстрикторных факторов (простаглицлин, эндотелиальный гиперполярирующий фактор, натрийуретический пептид С-типа, оксид азота, адреномедуллин).

Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних способствует формированию вазоспазма, что, в свою очередь, способствует прогрессированию сосудистых нарушений. Это позволило расценивать эндотелий не только как селективный барьер на пути проникновения в ткани различных веществ из кровотока, но и как ключевое звено в регуляции вазомоторного тонуса (Endemann D.H., Schiffri E.L., 2004).

Эндотелий выполняет целый ряд функций:

1. Регулирует тонус сосудистой стенки по средствам синтеза вазодилиатирующих и вазоконстрикторных соединений.
2. Участвует в процессах гомеостаза путем синтеза тромбогенных факторов (тканевой фактор, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена 1 и 2 типа) и антитромбогенных факторов (оксид азота, простагландин I<sub>2</sub>, тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин).
3. Участвует в регуляции адгезии по средствам синтеза факторов активации адгезии (селектины Р и Е, внутриклеточные молекулы адгезии, сосудистоклеточные молекулы адгезии) и угнетения адгезии (оксид азота, простагландин I<sub>2</sub>).
4. Принимает участие в иммунных механизмах. Синтезирует интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8). Регулирует пролиферацию клеток сосудов.
5. Влияние на развитие процессов воспаления и апоптоза клеток сосудов (Рябченко А.Ю. и соавт., 2012).

Одним из основных веществ, продуцируемых эндотелием, является оксид азота (NO), обеспечивающий вазодилатацию, ингибирует адгезию лейкоцитов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, процессы пролиферации гладкомышечных клеток и воспаления в сосудистой стенке (Узаровская И.Л., 2010; Rassaf T., 2004).

Оксид азота синтезируется в организме в ходе реакции превращения L-аргинина в L-цитруллин, в присутствии никотинамид адениндинуклеотид фосфата (НАДФ). Образующийся из L-аргинина при участии фермента

NO-синтетазы оксид азота активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ) (Волошин П.В. и соавт., 2006). Он является основным внутриклеточным мессенджером в сердечно-сосудистой системе и обуславливает расслабление сосудов, торможению активности тромбоцитов и макрофагов (Волошин В.П., 2006).

Эффекты оксид азота зависят от его концентрации, места продукции, степени диффузии через сосудистую стенку, генерации веществ с наличием оксида азота, способности взаимодействовать с кислородными радикалами, уровня инактивации (Волошин В.П. и соавт., 2006; Gilligan D.M. et al., 1994).

Существуют два уровня секреции оксида азота:

1. Базальная секреция оксида азота, которая в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов в покое и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови.

2. Стимулированная секреция оксида азота, которая обеспечивает вазодилатацию на приток крови. В роли стимулов могут выступать ацетилхолин, брадикинин, гипоксия, механическая деформация, напряжение сдвига.

Наиболее сильным стимулом для продукции оксида азота служит напряжение сдвига, связанное с увеличением скорости кровотока и вызывающее вазодилатацию, пропорциональную вырабатываемому эндотелием оксида азота. Данная вазодилатация получила название «эндотелийзависимой» (Узаровская И.Л., 2010).

Основными эффектами оксида азота также являются антиагрегирующий, противосвертывающий. Кроме того, оксид азота ингибирует экспрессию нуклеарного фактора каппа В (NFκB), способствуя синтезу проатерогенных цитокинов. Нуклеарный (ядерный) фактор κВ (каппа В – «каппа-би»; NF-κB) является одним из главных транскрипционных факторов, который отвечает за адаптивные реакции клеток (Головач И.Ю., 2012). Участвует в дифференцировке

и активации иммунных клеток, в том числе макрофагов, дендритных клеток, гранулоцитов.

Таким образом, оксид азота играет важную роль в обеспечении нормальной функции эндотелия.

### **1.2.2 Роль эндотелиальной дисфункции в развитие ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности.**

В последнее десятилетие в литературе имеются исследования, посвященные изучению роли изменения функции эндотелия при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (Задонченко В.С., 2000; Беленков Ю.Н. и соавт., 2002; Seller С., 1993). Хорошо известен тот факт, что дисфункцию эндотелия связывают как с артериальной гипертонией, но и также со стенокардией, нарушениями в периферических артериях, хронической почечной и хронической сердечной недостаточностью (Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., 2008; Zuker I.H., Pliquett R.U., 2002; Endemann D.H., Schiffrin E.L., 2004). Дисфункция эндотелия может приводить к длительным функциональным нарушениям, включая сосудистое ремоделирование, повреждению перфузии тканей и ишемии миокарда сердца (Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., 2008; Drexler H., Horing B., 1999).

Механизмы, которые принимают участие в изменении вазодилататорных ответов при эндотелиальной дисфункции, включают уменьшение образования оксида азота, избыток оксидантов, уменьшение образования гиперполяризующего фактора эндотелия. Повышенную активацию адгезивных молекул, образование хемокинов с макрофагальными хемоаттрактантами, образование провоспалительных факторов, повышение образования вазоактивных пептидов, являются механизмами развития дисфункции эндотелия при патологии системы кровообращения (Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., 2008; Endemann D.H., Schiffrin E.L., 2004).

Сердечная недостаточность тесно связана с нарушением метаболизма миокарда, внутрисердечными и периферическими сдвигами, структурной перестройкой в сердце – ремоделированием, нейроэндокринными нарушениями,

которые первоначально имеют адаптационно-компенсаторное значение (Моисеев В.С., 2000). С определенного этапа поражения сердца прогрессирование сердечной недостаточности происходит по общим закономерностям, практически не зависящего от этиологического фактора.

При ХСН эндотелий не может продуцировать оксид азота для удовлетворения метаболических потребностей, в результате нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, уменьшается стимулированное высвобождение оксида азота на ацетилхолин, брадикинин. В некоторых работах, напротив, показано увеличение базального высвобождения оксида азота, которое и поддерживает адекватную перфузию тканей в покое (Манухина Е.Б., Смирин Б.В., 2002; Carl J. Pepine, Celermajer D.S., Drexler H., 1998). Следовательно, стимулированное и базальное освобождение оксида азота частично диссоциировано у пациентов с ХСН (Задюонченко В.С., 2005). Измененная вазодилатация является больше селективной, чем генерализованной, по крайней мере, при умеренно выраженных клинических симптомах. Нарушенный вазодилатирующий эффект становится генерализованным при прогрессировании ХСН, возможно, благодаря дефектам в гуанилат-циклазной системе, которая определяет ответ гладкомышечных клеток на цГМФ (Волин М.С., 1998; Задюонченко В.С., 2005).

В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных изучению влияния активации системы цитокинов, главным образом, фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) на вазорегулирующую функцию эндотелия. При ХСН цитокины воспаления стимулируют синтез оксида азота в кардиомиоцитах путем индукции NO-синтазы и оксид азота начинает оказывать прямое токсическое действие на миокард, активирует процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие оксида азота на миокард и вызывает геометрическое ремоделирование сердца (Задюонченко В.С., 2005; Habib F.M., Springall D.R., Davies G.J., 1996; Gibbons G.H., 1997).

Хроническая сердечная недостаточность характеризуется развитием дисфункции эндотелия, которая развивается как в системном, так

и в региональном кровообращении (Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., 2008; Brunner H. et al., 2005). Это проявляется изменениями нагнетательной функции сердца и повышением периферического сопротивления сосудов (Gomes M.S. et al, 2004).

Развитие и прогрессирование ХСН связывают с активацией механизмов нейрогуморальной активации (Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., 2008; Zuker I.H., Pliquett R.U., 2002). Полагают, что локальные механизмы при этом приобретают наибольшее значение в регуляции тонуса сосудов. Возникающая вазоконстрикция – это проявление эффектов циркулирующих в крови различных регуляторных факторов, продукция которых активируется при ХСН (Шляхто Е.В. и соавт., 2005).

При ХСН вазоконстрикторные вещества, секретируемые эндотелием сосудистой стенки, присутствуют в повышенных концентрациях. В работах ряда авторов было показано, что у пациентов при развитии и прогрессировании ХСН происходит повышение продукции эндотелина в плазме крови (Margullies K.B. et al, 1990; Sakai S. et al., 1996). Эти результаты также согласуются с данными, полученными S. Gschwends et al. в 2003 году. В своей работе авторы показали, что после перевязки коронарной артерии у крыс через три месяца происходило развитие хронической сердечной недостаточности, а также повышалось сосудистое сопротивление, которое рассматривали как признак активации нейрогуморальной системы регуляции. Авторами было отмечено усиление вазоконстрикторных реакций сосудов.

На изменение нейрогуморальной регуляции при ХСН указывали и авторы другой работы (Gomes M.S. et al., 2004), которые предположили, что нарушения нагнетательной функции сердца при ХСН сопровождается явлениями вазоконстрикции, и эти механизмы могут быть опосредованы активацией симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, аргенин-вазопресина и эндотелина, а, с другой стороны, противодействующими им оксидом азота, предсердным натрийуретическим фактором, брадикинином, простагландинами с вазодилаторными эффектами, адреномедуллином

и парасимпатическими влияниями, определяют на фоне активации цитокинов и оксидантового стресса процесс прогрессирования сердечной недостаточности (Alonso D., Radomski M.W., 2003).

Именно эндотелин 1 и оксид азота играют ведущую роль в сосудистом гомеостазе. Имеющие между ними взаимоотношения связывают с возникновением дисфункции эндотелия сосудов, которая может приводить к длительным функциональным нарушениям, ишемии миокарда, ремоделированию периферических сосудов (Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., 2008; Drexler H., Horing B., 1999).

В литературе последних лет имеются данные о том, что регуляция экстрацеллюлярного матрикса важна для уменьшения ремоделирования сердца и сосудов. При активации металлопротеаз происходит ремоделирование сердца. При прогрессировании ХСН происходит выраженная активация вазоактивных молекул, в результате чего происходит синтез коллагена в миокарде. Норадреналин, ангиотензин и эндотелин 1 стимулируют процесс фиброза и модулируют синтез коллагена при активации металлопротеаз. При этом показано, что предсердный натрийуретический пептид и оксид азота способны проявлять антифибринолитическую активность, ингибировать синтез коллагена и активность стимулированную матриксными металлопротеиназами. Таким образом, разные сигнальные системы организма, активируемые при дисфункции эндотелия в процессе ХСН, оказываются задействованными в механизмах ремоделирования, оказывая влияние на развитие ХСН (Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., 2008).

Исследования взаимосвязи системы натрийуретических пептидов и системы коллагенолиза до сих пор носит преимущественно экспериментальный характер. Существуют данные о препятствии натрийуретического пептида ремоделированию сердца и сосудов за счет ингибирования активности РААС, систем цитокинов и матриксных металлопротеаз. Однако это касается С-типа натрийуретического пептида, который обладает антимитогенным действием

в отношении эндотелиальных, гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов (Чернявина А.И., 2010).

Таким образом, предполагается, что в основе развития ЭД у больных ХСН могут быть несколько механизмов:

- 1) снижение высвобождения оксида азота в ответ на рецептор или потокобусловленное воздействие;
- 2) дефицит исходного субстрата - L-аргинина;
- 3) увеличение инактивации оксид азот свободно радикальными веществами;
- 4) повышенная активность PAC (прежде всего хроническая гиперактивация локальной сосудистой PAC) и соответственно увеличенный распад брадикинина;
- 5) активация системы цитокинов (Беленков Ю.Н. и соавт., 2002; Карпов Ю.А., 2002).

Нарушение механизма эндотелий зависимой релаксации периферических сосудов способствует усилению тканевой гипоксии, нарушению окислительных процессов (Зотова И.В., 2002).

В свою очередь, стойкое нарушение эндотелий зависимой дилатации артериол, обуславливает длительное сохранение повышенного общего периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, увеличивает потребность миокарда в кислороде, снижает его сократительную способность, способствует ремоделированию сердца (Ольбинская Л.И., 2001).

В работе G. Poelzl и соавт. (2005) была показана взаимосвязь между ХСН и процессами ремоделирования правой плечевой артерии, которые характеризовались морфологическими, механическими и функциональными изменениями в сосудистой стенке.

При постинфарктном ремоделирование сердца, отсутствие защитной роли сосудистого эндотелия приводит к быстрому развитию клинически выраженной сердечной недостаточности, и в дальнейшем к смерти.

Так, в работе Н.А. Кошелевой в 2008 году было продемонстрировано, что у пациентов с ХСН I-IV ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза нарушение

систолической функции ЛЖ сопровождается снижением как антитромботической, так и вазодилатирующей активности сосудистой стенки.

В работе А.О. Андреевой (2008) показано, что у пациентов при прогрессировании ХСН III-IV ФК происходит потеря чувствительности эндотелиального слоя резистивных сосудов к гидродинамическим сдвигам, обусловленная нарушением целостности эндотелия сосудистой стенки.

Пролиферативные процессы в миокарде с преобладанием фиброза, отсутствие резерва дилатации микрососудистого русла и, как следствие, падение сократительной способности миокарда - прямой результат эндотелиальной дисфункции. При этом следует помнить, что не только эндотелиальная дисфункция способствует формированию и прогрессированию того или иного сердечно-сосудистого заболевания, но и само заболевание нередко способно усугублять эндотелиальное повреждение (Ольбинская Л.И., 2001; Беленков Ю.Н. и соавт., 2002).

В настоящее время становится все более очевидно, что все основные факторы риска развития ИБС и ХСН, такие как дислипидемия, артериальная гипертензия и другие реализуют свое патологическое влияние через эндотелиальную дисфункцию (Задионченко В.С., 2000; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2002; Карпов Ю.А., 2002; Толстов С.Н., 2007).

Ряд исследований, проведенных у пациентов с ИБС, показывают, что эндотелиальная дисфункция связана с ухудшением прогноза у этих больных и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий (Уразовская И.Л., 2010). В работе А. Suwaidi и соавт. (2000) впервые продемонстрирован тот факт, что у пациентов с неокклюзирующим поражением коронарных артерий и выраженной дисфункцией эндотелия риск развития сердечно-сосудистых событий выше.

Однако, несмотря на признание в последние годы важной роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности, до настоящего времени не полностью выяснена роль

нарушений функциональной активности эндотелия в процессах патологического ремоделирования сердца.

### **1.3 Роль активации иммунной системы в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности.**

Несмотря на всю убедительность нейрогуморальной теории, в последнее десятилетие появилось все больше клинических фактов, которые указывают на причастность иммунных механизмов на развитие и прогрессирование ХСН, обуславливая «неполную компетентность» нейрогуморальной теории.

Причастность иммунной системы к патогенезу ХСН может показаться странной: хорошо известно, что иммунная система организма «срабатывает» не только при инфекционных агрессиях, но и реагирует также на любые стрессовые воздействия, в том числе на ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., 2000). Существуют несколько компонентов иммунной системы, которые могут быть задействованы в процессах развития и прогрессирования ХСН, в частности, главные из них провоспалительные цитокины.

Провоспалительные цитокины - это медиаторы, которые способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы, обуславливая центральные и периферические проявления сердечной недостаточности (Визир В.А., Березин А.Е., 2000; Толстов С.Н., 2007). В работах некоторых авторов было показано, что наряду с циркуляторными нарушениями, у больных с тяжелой сердечной недостаточностью наблюдаются клинические симптомы, которые характерны для хронических воспалительных заболеваний и злокачественных новообразований. В частности, синдром кардиальной кахексии, который проявляется прогрессирующим снижением массы тела, анорексией и рядом биохимических нарушений (анемия, гипоальбуминемия, лейкопения, гипохолестеринемия)

и воспаления (увеличение СОЭ, фибриногена и острофазовых белков) (Насонов Е.П., 1999; Толстов С.Н., 2007; Ansari A., 1987).

Цитокины - это низкомолекулярные белковые клеточные медиаторы, которые участвуют в процессах межклеточной коммуникации и регуляции нормальных биологических процессов (рост и дифференцировка гемопоэтических, лимфоидных и мезенхимальных клеток, иммунные реакции, репарация тканей, ангиогенез и воспаление) (Ольбинская Л.И., 2001; Arai K., Lee F., Miyajima A., et al., 1990).

Цитокины составляют сеть взаимодействий, где каждый цитокин обладает перекрещивающейся и синергической активностью с другими цитокинами. Данная сеть является саморегулирующейся системой, нарушение в которой приводит к избыточному или недостаточному синтезу определенных цитокинов, что, в свою очередь, может приводить к развитию разнообразных патологических процессов, составляющих основу широкого спектра заболеваний человека.

Известно в настоящее время около 300 молекул, которые классифицируются как цитокины (Толстов С.Н., 2007). Выделяют следующие группы цитокинов:

1. провоспалительные или кардиопатогенные (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6);
2. противовоспалительные – ингибирующие синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13);
3. кардиопротективные – ингибирующие синтез провоспалительных цитокинов и препятствующие реализации их действия (трансформирующий фактор роста) (Ольбинская Л.И. и соавт., 2001).

На развитие кардиальной патологии оказывают влияние цитокины, которые относятся к группе эффекторов и регуляторов воспалительного процесса. В свою очередь, цитокины - эффекторы и регуляторы воспаления делят:

1. цитокины, обладающие способностью к хемотаксису и активирующие клетки воспаления (ИЛ-8);

2. цитокины, губительно действующие на изменённые клетки, усиливающие пролиферацию и дифференцировку клеток воспаления, эндотелиальных клеток, клеток эпителия (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ );
3. цитокины, усиливающие пролиферацию и дифференцировку костномозговых предшественников клеток воспаления и выброс их в кровь (колониестимулирующие факторы);
4. цитокины, подавляющие функцию клеток, участвующих в воспалении и, таким образом, угнетающие развитие воспалительных процессов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10).

На сегодняшний день хорошо изучен ФНО- $\alpha$ . Этот цитокин в низкой концентрации играет важную физиологическую роль в регуляции тканевого гомеостаза, а в высокой концентрации - оказывает патологическое эндокриноподобное действие, вызывая метаболическое истощение (кахексию), микрососудистую гиперкоагуляцию и гемодинамические нарушения (Tracey K.J., Cerami A., 1994).

ФНО- $\alpha$  был открыт в сыворотке крови больных со злокачественными новообразованиями еще E.A. Carswell et al. в 1975 году. Позднее, в 1985 году J. Parillo и соавт. обнаружили в сыворотках больных септическим шоком "миокардильную депрессивную субстанцию", которая позднее была определена как ФНО- $\alpha$ . Полагают, что при септическом шоке ФНО- $\alpha$  вызывает депрессию миокарда за счет прямого действия на поступления кальция в клетку и через модуляцию синтеза оксида азота (Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D., et al., 1992; Yokoyama T., Vaca L., Rossen R.D., et al., 1993).

Позже было доказано участие этого цитокина в молекулярных механизмах развития кахексии, в том числе при развитии сердечных заболеваний. Однако прямая связь ФНО- $\alpha$  с синдромом сердечной недостаточности была выявлена В. Levine и соавт. (1990), которые впервые выявили увеличение сывороточного уровня ФНО- $\alpha$  у больных тяжелой ХСН и высказали предположение об участии этого цитокина в развитии синдрома кардиальной кахексии.

В последующих работах ряда авторов неоднократно подтверждалась тесная корреляционная связь ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений ХСН (Ansari A., 1987; Pye M., Rae A.P., Cobbe S.M., 1990; Haber H.L., Leavy J.A., Kessler P.D. et al., 1991; Mc Murray J., Abdulian I., Dargie H.J., Shapiro D.J., 1991; Anker S.D., et al., 1997).

Описаны две формы ФНО- $\alpha$ , которые тропны к одним и тем же рецепторам и выполняют в организме однотипные функции. ФНО- $\alpha$  полифункциональный цитокин, который продуцируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Высокая биологическая активность ФНО- $\alpha$  обусловлена тем, что он связывается на поверхности клеточной мембраны с определенными рецепторами тип 1 и тип 2. Эти рецепторы находятся на эндотелиальных клетках, фибробластах, полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах. Соединение ФНО- $\alpha$  с соответствующими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции, которые регулируют активность ряда генов, кодирующий синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, и индуцируют процесс апоптоза (Шляхто Е.В. и соавт., 2006; Bazzoni F., Beutler B., 1996). В исследованиях последних лет было показано, что эндотелиальные клетки могут сами продуцировать ФНО- $\alpha$  (Шляхто Е.В. и соавт., 2006).

Дополнительные подтверждения роли ФНО- $\alpha$  в патогенезе ХСН были получены D. Fuchs et al. в 1992 году при изучении неоптерина - низкомолекулярной гетероциклической стабильной молекулы, образующейся в моноцитах/макрофагах и некоторых других клетках в процессе биотрансформации гуанозинтрифосфата (Фунс Д., и соавт., 1993). Увеличение образования неоптерина наблюдается при многих заболеваниях человека, сопровождающихся активацией клеточного иммунитета, как правило, коррелирует с уровнем ФНО- $\alpha$  (Tilz P.G., Diez-Ruiz A., Baier-Bitterlich G. et al., 1997).

В настоящее время в литературе имеется большое количество данных указывающих на повышение уровня ФНО- $\alpha$  в крови больных с тяжёлой сердечной недостаточностью, а так же выраженной потерей массы тела, причем

повышенная активность нейрогуморальной системы стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (Testa M., Yeh M., Lee P. et al., 1996; Economou E., Toutouza M., Farmahis D., et al. 2007; Толстов С.Н., 2007).

Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов складывается из четырех ключевых составляющих:

- 1) отрицательного инотропного действия;
- 2) ремоделирования сердца;
- 3) нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол;
- 4) усиления процесса апоптоза КМЦ и клеток периферической мускулатуры (Беленков Ю.Н., 2000; Визир В.А., 2000; Строжаков Г.И., 2000; Kubota T., Bounoutas G.S., Miyagishima M. et al., 2000).

Отрицательное инотропное действие цитокинов лежит в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением регуляции тонуса периферических артериол может быть причиной гипотонии, которая свойственна для поздних стадий ХСН.

Наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются "долговременные" эффекты провоспалительных цитокинов. ФНО- $\alpha$  играет важную роль в процессе ремоделирования ЛЖ, которая проявляется постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда и гипертрофией кардиомиоцитов (Ситникова М.Ю., Максимова Т.А., Вахромеева Н.В., 2002; Толстов С. Н., 2007; Kubota T., Bounoutas G.S., Miyagishima M. et al., 2000).

Полагают, что действие ФНО- $\alpha$  на ремоделирование миокарда может быть следствием активации металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса и индукцией экспрессии рецепторов ангиотензина II на сердечных фибробластах (Толстов С. Н., 2007; Bozkurt V., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al., 1998).

Существуют данные свидетельствующие о том, что высокая концентрация растворимой формы рецептора ФНО- $\alpha$  является независимым предиктором

неблагоприятного прогноза больных ХСН, превосходящим по своей точности и специфичности все другие прогностические маркеры (Толстов С. Н., 2007).

Важную роль в нарушении функциональной активности эндотелия при хронической сердечной недостаточности играют цитокинзависимые механизмы. ФНО- $\alpha$  обладает способностью нарушать функцию эндотелия за счет синтеза свободных кислородных радикалов и модуляции эндогенной продукции оксида азота (Ольбинская Л.И., 2001; Толстов С. Н., 2007; Satoh M., Nakamura M., Tamura G. et al., 1997). За счет активации оксида азота, ФНО- $\alpha$  модулирует сосудистый тонус и усиливает периферическую вазодилатацию, стимулирует экспрессию индуцируемой формы оксида азота в эндотелиальных клетках и сосудах гладкомышечных клетках (Зотова И.В., 2002; Толстов С. Н., 2007).

Что касается интерлейкина-6, то он является плеiotропным цитокином, который ответственный за различные процессы, включая регулирование роста клеток, апоптоза, дифференцировки и выживания в различных типах клеток и органов, включая сердце. Недавние исследования показали, что ИЛ-6 является одним из важнейших компонентов в межклеточную коммуникацию между миоцитами и сердечными фибробластами (Kamimura D., Ishihara K., Hirano T., 2003).

По мнению ряда авторов, он является маркером системной активации провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что имеется целое семейство, сходных по своим свойствам с ИЛ-6. К ним относятся онкостатин-М, кардиотропин-1, ИЛ-11 (Шляхто Е.В., 2006). Этот цитокин синтезируется Т- и В-лимфоцитами, тучными клетками, моноцитами, эндотелиальными клетками. Доказан тот факт, что ИЛ-6 обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. В литературе последних лет ИЛ-6 рассматривается в группе провоспалительных цитокинов (Oral S.M., De Palio V.A., 2000). Известно, что синтез его активируется параллельно с гиперпродукцией ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1; возможно, это необходимо для динамического ответа в системе иммунного ответа, т.к. ИЛ-6 оказывает ингибирующее влияние на провоспалительные эффекты ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 (Xing Z. et al., 1998). Именно ИЛ-6

является основным индуктором синтеза пептида С-РБ, фибриногена и других острофазовых белков. Кроме того, ИЛ-6 обладает способностью взаимодействовать с другими цитокинами, что способствует повышению количества лейкоцитов и тромбоцитов (Akira S. et al., 1990).

Имеется ряд работ, в которых было показано, что ИЛ-6 обладает противовоспалительными свойствами. В частности, он подавляет синтез таких провоспалительных цитокинов как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 (Libert C. et al., 1994).

В 2000 году были опубликованы данные о том, что у больных ИБС с выраженными проявлениями ХСН именно концентрация ИЛ-6 имела положительную корреляционную зависимость с такими показателями как КДР ЛЖ, давление в системе легочной артерии, а также отрицательную корреляционную связь с ФВ ЛЖ (Perterra M.M. et al., 2000).

На сегодняшний день механизм реализации гемодинамического влияния провоспалительных цитокинов является предметом специальных исследований.

Наряду с активацией цитокинового звена иммунной системы у больных с ХСН, происходит активация и других звеньев иммунной системы – моноцитарно-макрофагального, белков острой фазы и молекул межклеточной адгезии, что свидетельствует о развитии системного воспаления (Егорова Е.Н. и соавт., 2012).

Несмотря на существенные успехи в изучении системного воспаления при ХСН, в настоящее время имеется ряд важных вопросов. Во-первых, неясно, что служит причиной развития системного воспаления при ХСН, во-вторых, не до конца изучены его последствия, т.е. характер и механизмы влияния на течение заболевания.

Основная причина активации иммунной системы у больных ХСН при отсутствии воспаления остается неясной. В литературе описано пять гипотез, объясняющих причины и механизм повышения уровня провоспалительных цитокинов.

Самой популярной является гипотеза миокардиальной продукции цитокинов, согласно которой кардиомиоциты являются сами источниками

продукции цитокинов (Беленков Ю.Н., 2000; Karadia S.R. et al., 1997). Данная гипотеза способна объяснить терапевтическую эффективность препаратов, способных уменьшать диастолическое напряжение миокарда у больных ХСН: сердечных гликозидов, диуретиков, вазодилататоров, ингибиторов АПФ (Беленков Ю.Н. и соавт., 2000). Однако она не объясняет эффективность  $\beta$ -блокаторов в лечение ХСН, которые не обладают свойствами устранять диастолический стресс.

В 1997 году S. Anker et al. предложили модель активации иммунной системы бактериальными эндотоксинами кишечного происхождения. Венозный застой в кишечнике, неизбежный при повреждении миокарда и падения сердечного выброса, способствует повышению проницаемости стенки для бактерий и/или их токсинов, которые проникают в кровоток и взаимодействуют с CD 14-рецептором иммунокомпетентных клеток, запуская синтез ФНО- $\alpha$  и других цитокинов (Беленков Ю.Н., 2000; Anker S.D. et al., 1997). Кроме того, развитию эндотоксинемии способствуют имеющая место при ХСН перегрузка печени, приводящая к снижению барьерной функции клеток Купфера, которые в норме эффективно связывают и нейтрализуют ЛПС, не давая им проникать в системную циркуляцию (Nola J.P. et al., Camara D.S., 1982). Тем не менее, не укладывается тот факт, что повышение уровня цитокинов отмечается у больных ХСН уже на ранних стадиях заболевания, когда застойные явления на периферии (в кишечнике) еще не так выражены.

Согласно четвертой гипотезе, активация иммунной системы при ХСН происходит в результате длительной нейрогуморальной активации и стимуляции симпатической нервной системы.

Пятой и новой теорией является то, что первоначальный механизм запуска воспалительного процесса при ХСН является вторичным по отношению к центральному подавлению парасимпатической нервной системы.

Таким образом, ни одна из гипотез не отвечает полностью на все вопросы, связанные с причиной и механизмом повышения уровня цитокинов при сердечной недостаточности. Вероятно, что повреждение миокарда с последующей

дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей и неизбежным при этом застоем в кишечнике приводят к активации всех основных источников цитокинов - кардиомиоциты, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Результатом этого является критическое повышение уровня циркулирующих цитокинов, которые способствуют еще большему повреждению миокарда. Так замыкается патологический "цитокиновый" круг патогенеза сердечной недостаточности (Беленков Ю.Н., 2000).

Исходя из этого, «цитокиновая» модель патогенеза не противоречит нейрогуморальной теории, а дополняет наши представления о механизмах развития ХСН. Участие медиаторов воспаления в схеме патогенеза заболевания расширяет «базу терапевтического вмешательства» и открывает новые перспективы для повышения эффективности лечения больных ХСН.

#### **1.4 Перспективы применения статинов у больных с ишемической болезнью сердца, осложнившейся постинфарктной сердечной недостаточностью.**

Несмотря на доступность препаратов, которые обладают выраженными профилактическими свойствами (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина,  $\beta$ -адреноблокаторы, спиронолактон) отдаленный прогноз больных сердечной недостаточностью остается неблагоприятным. В настоящее время статины являются важными компонентами первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако вопрос о применении этих препаратов при хронической сердечной недостаточности остается открытым. Обсуждая вопрос о влиянии статинов на течение ХСН и прогноз пациентов, в первую очередь, анализируют плеотропные эффекты этих препаратов. Эффективность статинов хорошо изучена в клинических исследованиях; накоплена большая доказательная база по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности при использовании этого препарата. Положительная клиническая эффективность

статинов связаны не только со снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, но и со многими плеотропными (нелипидными) эффектами (Кулаев Б.Д., Агеев Ф.Т., 2009).

Научные данные последних десятилетий, с одной стороны, изменили многие традиционные подходы к назначению гиполипидемических лекарственных средств, а с другой, - значительно расширили перечень этих препаратов.

С конца 1980-х годов статины интенсивно испытывались в контролируемых клинических исследованиях. В настоящее время терапия статинами стала неотъемлемым компонентом в первичной и вторичной профилактике коронарной болезни сердца атеросклеротического генеза.

Плейотропными (от греч. pleio – множественный и tropos – действие), или многообразными эффектами статинов принято называть положительные действия препаратов, не связанные с влиянием на липидный спектр.

Однако известно, что статины обладают не только положительными, но и отрицательными плеотропными эффектами, которые гипотетически могут оказывать неблагоприятное влияние на течение ХСН.

В настоящее время обсуждаются следующие гипотезы неблагоприятного влияния статинов на ХСН:

1. отрицательные эффекты, связанные со снижением уровня липопротеинов, которые являются естественными неспецифическими акцепторами эндотоксинов и обладают способностью связывать и нейтрализовать бактериальные липополисахариды, являющиеся мощными стимуляторами образования провоспалительных цитокинов и активаторами провоспалительных кардиодепрессивных цитокинов при ХСН;
2. подавление синтеза мевалоновой кислоты и связанное с этим снижение синтеза убихинона, который участвует в процессе образования АТФ и обладает антиоксидантными свойствами;

3. снижение образования селенопротеинов, также связанное с подавлением синтеза мевалоновой кислоты и как следствие – усиление оксидантового стресса и провоцировать прогрессирование декомпенсации.

В литературе последних лет встречается не достаточно данных по безопасности применения статинов у больных ХСН с исходно низкими уровнями ХС в плазме крови (Rauchhaus M., Clare A.L., Doehner W. et al., 2003). Вместе с тем, ретроспективный анализ данных некоторых крупных рандомизированных исследований позволил предположить, что применение статинов у больных ХСН ассоциируется с лучшим течением заболевания и его прогнозом (Krum H., Bailey M., Meyer W. et al., 2004). В исследовании CARE у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и симптомами ХСН назначение статинов привело к достоверному снижению частоты сердечно-сосудистых исходов. В другом исследовании, ELLITE II у пациентов с ХСН на фоне приема статинов отмечалось снижение годичной смертности на 30%, а летальность в этой группе в связи с прогрессированием ХСН была достоверно.

Существуют исследования, авторы которых пытались определить пороговые уровни общего холестерина при оценке смертности у пациентов с ХСН и влияние снижения уровня холестерина ниже пороговых значений на уровень смертности таких больных. В работах Т. Horwich и соавт. (2002) и М. Rauchhaus и соавт. (2001) показано, что при снижении ХС на 1 ммоль/л ниже пороговых уровней смертность у пациентов с ХСН возрастала на 25%. Относительно небольшом по числу больных, но проспективном исследовании было продемонстрировано, что пациенты с ХСН и исходным уровнем холестерина менее 5,2 ммоль/л имеют достоверно худшую выживаемость, как при ишемической, так и при неишемической этиологии декомпенсации (Rauchhaus M. и соавт., 2003). Некоторые авторы даже называют это термином «холестериновый парадокс» больных с ХСН, потому что ухудшение выживаемости наиболее заметно у пациентов, получающих статины и имеющих низкий уровень холестерина (Thomas H. et al., 2005).

По мнению Л.И. Ольбинской (2001), В. Horwich (2002) и соавт., М. Rauchaus (2003) и соавт., уровень холестерина являлся предиктором выживаемости независимо от возраста, этиологии ХСН, класса по NYHA, толерантности к физической нагрузке, функции левого желудочка. В работах этих исследователей было показано, что снижение уровня сывороточного холестерина на каждый 1 ммоль/л увеличивает риск смерти в ближайшие 3 года на 36%. Концентрация ТГ и ХС ЛПНП (но не ЛПВП) также влияли на прогноз. Высказано предположение, что циркулирующие липопротеины могут оказывать протективный эффект, выступая в роли депо липополисахаридов, и тем самым, уменьшая биоактивность последних и снижая уровни воспалительных цитокинов в плазме крови.

Однако эти исследования являются наблюдательными и полученные результаты нельзя рассматривать как убедительные данные доказательной медицины. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить роль холестерина как маркера и фактора риска, участвующего в патогенезе ХСН.

Обращаясь к положительным плеотропным эффектам статинов, можно найти немало подтверждений их благоприятного влияния на течение ХСН.

Потенциальные положительные эффекты статинов могут быть обусловлены их действием на функцию эндотелия, гипертрофию миокарда и фиброз, а также противовоспалительным, антиоксидантным и антиагрегантным влияниями (Майрон Д., Фазио С., 2000).

В настоящее время имеются клинические и экспериментальные данные, указывающие на возможность восстановления нарушенной вазорегулирующей функции эндотелия на фоне терапии статинами (Feron O., Dessy C., Desacer J.P. et al., 2001; Krum H., Bailey M., Meyer W. et al., 2004; Thomas H. et al., 2005). Вместе с тем имеющиеся исследования малочисленны, а их результаты весьма противоречивы. Практически не изучена скорость наступления плеотропных эффектов статинов, выраженность и значимость этих эффектов у больных ХСН различного класса тяжести. Малочисленны и противоречивы данные

о возможности сохранения плейотропных положительных эффектов статинов при их применении у больных ХСН с нормальным уровнем ХСЛПНП.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция ассоциируется с повышенной смертностью у больных ХСН, а ключевым фактором развития дисфункции эндотелия при этом заболевании - снижение биодоступности оксида азота, важным свойством статинов является способность увеличивать биодоступность и активность оксида азота за счет стабилизации матричных РНК эндотелиальной NO-синтетазы и других эффектов.

В двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании симвастатин в дозе 40 мг у молодых практически здоровых людей с умеренной гиперхолестеринемией не только снизил уровень ХС ЛПНП на 19%, но и увеличил кровоток в плечевой артерии, что связано с улучшением функционального состояния эндотелия (Mullen M.J., Clarkson P., Home S.A. et al., 1997).

Одной из возможных причин улучшения функционального состояния эндотелия следует отметить нормализующее влияние статинов на уровень липидов крови и воздействие именно этого фактора на функцию эндотелия.

Исследования последних лет позволяют говорить о значимом влиянии статинов не только на структуру и функцию эндотелия, а также на гладкомышечный слой сосудистой стенки, что, несомненно, является важнейшим механизмом действия этих лекарственных средств (Аронов Д.М., 2000; Толстой С.Н., 2007). В последние годы выявлено антиишемическое действие статинов. Этот эффект напрямую связан с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий (Аронов Д.М., 2001).

По данным литературы, известно, что статины (в частности, розувастатин) посредством активации секреции эндотелием окиси азота и некоторых факторов роста способны стимулировать ангиогенез в ишемизированных тканях и уменьшать зону гибернирующего миокарда, что приводит к возрастанию ФВ ЛЖ и улучшает клиническое течение ХСН (Аронов Д.М., 2001). К перечню

положительных плейотропных эффектов статинов при сердечной недостаточности также следует добавить противовоспалительный эффект.

В настоящее время накоплены экспериментальные и клинические данные о влиянии статинов на системные маркеры воспаления.

Один из обсуждаемых механизмов влияния статинов на воспаление - ингибирование синтеза нестероидных изопреноидов, т.е. продуктов превращения мевалоновой кислоты, обладающих провоспалительными свойствами. Данные вещества образуются из мевалоновой кислоты при участии фермента ГМК-КоА редуктазы, как и холестерин. Большая активность статинов в отношении ключевого фермента синтеза холестерина, очевидно, проявляется и в отношении других продуктов превращения мевалоновой кислоты. Конечным звеном противовоспалительного действия статинов является активация ядерных рецепторов под действием пролифератора пероксисом, что приводит к снижению активности ядерного фактора транскрипции NF-каппа В. Этот фактор регулирует экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа (Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К., 2003).

К настоящему времени накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что применение статинов сопровождается снижением уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка, сывороточного амилоида-А, некоторых цитокинов). Доказательством тому являются результаты некоторых крупных исследований, таких как CARE, PRINCE, AFCAPS, показавшие достоверное снижение концентрации С-реактивного белка у больных в ходе первичной и вторичной профилактики ИБС с помощью статинов, а также менее крупных исследований, показавших снижение при этом концентрации некоторых цитокинов крови.

В соответствии с национальными и международными рекомендациями, для адекватной профилактики прогрессирования сосудистого атеросклероза необходимым условием является снижение холестерина до целевого уровня. В соответствии с российскими национальными рекомендациями по диагностике

и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза целевые уровни ХС ЛНП для пациентов с острым коронарным синдромом составляют менее 2,0 ммоль/л; целевые уровни холестерина и ХС ЛНП для других категорий больных однозначно не указаны. Согласно последним рекомендациям Европейского кардиологического общества, для пациентов с умеренным, высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском целевые значения ХС ЛНП составляют соответственно менее 3 ммоль/л ( $\sim 115$  мг/дл), менее 2,5 ммоль/л ( $\sim 100$  мг/дл) и менее 1,8 ммоль/л ( $\sim 70$  мг/дл).

Но, как показали проведенные исследования, ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы существенно различаются по своей способности влиять на содержание холестерина и триглицеридов в плазме крови (Лоу М.Р., Уальд Н.Дж., 2011). По мнению многих авторов, наиболее активным гиполипидемическим средством является розувастатин (Задонченко Д.А., 2004; Задонченко В.С., Шахрай Н.Б., 2011).

Данные нескольких небольших контролируемых исследований показали, что розувастатин может оказывать благоприятное воздействие на сердечно–сосудистую систему при ХСН. Так, по данным S. Erbs (2010) и соавт., розувастатин у пациентов с ХСН активирует циркулирующие прогениторные клетки, что способствует улучшению функции эндотелия, васкуляризации миокарда и, в конечном итоге, повышению его сократительной способности. В другом исследовании было показано, что розувастатин у больных с систолической ХСН снижает содержание миелопероксидазы в плазме крови, уменьшая, таким образом, выраженность воспалительной реакции (Andreou I., Tousoulis D., Miliou A. et al., 2008).

Первым обширным проспективным рандомизированным контролируемым клиническим исследованием, в котором было изучено влияние статинов на выживаемость больных с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии, стало исследование CORONA (Controlled ROsuvastatinin multinational Trialin Heart Failure). В него были включены 5011 пациентов (средний возраст 73 года) с хронической манифестной сердечной недостаточностью (ФК II–IV

по NYHA), левожелудочковой фракцией выброса  $\leq 40\%$  (или  $\leq 35\%$  у пациентов с ХСН II ФК по NYHA), не нуждающиеся в назначении препаратов, снижающих холестерин. При рандомизации 2514 больным был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут., а 2497 пациентов получали плацебо. Медиана длительности наблюдения составила 32,8 мес. Первичная комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, несмертельный инфаркт миокарда и несмертельный инсульт) была зарегистрирована у 692 пациентов, получавших розувастатин, и у 732 больных в группе плацебо. Не было выявлено различий между группами розувастатина и плацебо по частоте коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности (Гоголашвили Н.Г., 2012).

Сходным образом результаты другого многоцентрового проспективного исследования GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infartomiocardico – Insufficienza cardiaca) показали, что у больных ХСН II–IV ФК по NYHA терапия розувастатином в дозе 10 мг/сут не снижает смертность и не уменьшает частоту госпитализации (Добровольский А.В., 2012). Последующий анализ показал, что в группе розувастатина отмечалась меньшая частота возникновения фибрилляции предсердий, однако, интерпретировать эти данные следует с осторожностью (Добровольский А.В., 2012).

Соответственно, в настоящее время нет оснований утверждать, что терапия розувастатином положительно влияет на прогноз больных ХСН.

На наш взгляд, вопрос о возможности применения статинов у больных ХСН ишемической этиологии с различным исходным уровнем ХС ЛПНП актуален и требует дальнейшего изучения. Имеющиеся на сегодняшний день данные склоняют нас в пользу целесообразности их использования, что может дать дополнительный к базовой терапии, положительный эффект у больных ХСН.

Проблема изучения розувастатина на сегодняшний день остается открытой. Прошедшее многоцентровое исследование CORONA не показало влияние розувастатина на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, однако необходимо отметить тот факт, что в исследование принимали участие пациенты с легкой и умеренной ХСН, т.е. пациенты

с адаптивное ремоделирование ЛЖ. Также не все пациенты имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. У данной когорты пациентов не исследовались показатели ремоделирования ЛЖ и эндотелиальной дисфункции, поэтому проблема изучения розувастатина у больных ХСН – актуальна.

С другой стороны в этом исследовании было показано снижение числа госпитализаций больных с признаками декомпенсации, поэтому дальнейшее изучение розувастатина у больных ХСН необходимо продолжить.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика больных.**

Обследовано 100 пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной ХСН I-IIБ стадией и I-IV функциональным классом. В исследование были включены пациенты обоих полов: 85 мужчин и 15 женщин, в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст  $60,73 \pm 9,86$  лет). Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (15 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $51,2 \pm 3,75$  лет).

Диагностику АГ, ИБС и ХСН осуществляли в соответствии с национальными рекомендациями, утвержденными к началу исследования: «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2010); «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» (2010); «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (2010); «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности» (2010).

В исследование включались пациенты с постинфарктным кардиосклерозом (давность перенесенного инфаркта миокарда не менее 6 месяцев). Диагноз ишемической болезни сердца подтверждался достоверным анамнезом (выписка из истории болезни о перенесенном инфаркте миокарда), наличием типичных приступов стенокардии, инструментальными методами исследования (электрокардиография, эхокардиография). Эхокардиографически регистрировались участки гипокинезии и дискинезии задней стенки левого

желудочка. У 18 пациентов диагностировалась хроническая аневризма левого желудочка. Сопутствующая артериальная гипертония отмечалась у 91% больных. Нарушение ритма по типу мерцательной аритмии зарегистрировано у 23 больных, нарушение ритма по типу предсердной и желудочковой экстрасистолии – 38 пациентов.

Критериями включения в исследование явилось наличие у пациентов ХСН I–IIБ стадий и I–IV ФК, перенесенный ИМ не ранее чем за 6 месяцев до включения в исследование и информированное согласие на участие в исследовании.

Больные не включались в исследование, если у них диагностировались:

- острые формы ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда); перенесенный менее чем за шесть месяцев до обследования инфаркт миокарда; воспалительные заболевания сердца и других органов (в стадии обострения);
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- пороки сердца;
- алкогольное поражение сердца;
- гипертиреоз и гипотиреоз;
- заболевания соединительной ткани;
- ревматическая лихорадка;
- сахарный диабет;
- хроническая почечная и печеночная недостаточность;
- заболевания крови;
- онкологические заболевания;
- повышение уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы – в 3 раза выше верхнего предела нормы;
- непереносимость статинов.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от выраженности ремоделирования ЛЖ по данным Эхо-КГ, согласно критериям ОССН (2010). В группу А вошли 63 (63%) пациента с адаптивным

ремоделированием ЛЖ (I-IIA стадии), в группу В – 37 (37%) пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ (IIB стадия). Клиническая характеристика пациентов и показатели морфофункциональных параметров сердца представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Сравнение основных клинических и морфометрических показателей  
обследуемых групп больных (M±m)**

Показатель	Группа А n= 63 (63%)	Группа В n=37 (37%)
<b>Клинические данные:</b>		
Возраст, лет	59,1±1,2	61,95 ± 9,71
Пол, м/ж	60/6	20/3
Функциональный класс ХСН	2,03 ± 0,63	3,58 ± 0,5*
Тест с 6-ти минутной ходьбой, м	308,2 ± 107,05	181 ± 53,1*
Мерцательная аритмия, n	6	17
Аневризма ЛЖ, n	5	13

Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

На момент включения в исследование всем пациентам назначалась рациональная медикаментозная терапия в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению хронической сердечной недостаточности (2010г); при этом терапия не менялась (по группам препаратов) на протяжении, по меньшей мере, 6 последних месяцев. Медикаментозное лечение включало ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы, мочегонные препараты, при необходимости, нитраты, сердечные гликозиды. Группы препаратов, используемые для лечения, приведены в таблице 2.

**Таблица 2.****Распределение обследуемых больных по характеру проводимого лечения**

Группы	Группа А n=63 (63%)	Группа В n=37 (37%)	Всего: n=100 (100%)
Группа препаратов			
Диуретики, n	28	32	60
Ингибиторы АПФ, n	54	37	91
$\beta$ -блокаторы, n	56	37	93
Сердечные гликозиды, n	6	17	23

У 18 пациентов минимум за 6 месяцев до начала исследования была проведена с диагностической целью коронарография и реваскуляризация миокарда методом стентирования у 11 пациентов, методом аортокоронарного шунтирования у 7 пациентов.

На момент включения в исследование пациенты не принимали гиполипидемические препараты или прекратили их прием не менее чем за 6 недель до исследования. Всем пациентам назначали розувастатин в суточной дозе 20 мг однократно. Длительность терапии составила 12 недель, после чего все пациенты были обследованы повторно.

Необходимость назначения розувастатина в дозе 20 мг обусловлена ее достаточной для получения терапевтического эффекта и реализации её иммуотропного действия, что показано в ряде экспериментальных и клинических исследованиях.

## **2.2 Методы обследования.**

Оценка клинической симптоматики ХСН проводилась по шкале ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000г.) (Таблица 3).

Таблица 3.

## Шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС)

1.	Одышка	0-нет, 1-при нагрузке, 2-в покое
2.	Изменился ли за последнюю неделю вес	0-нет, 1-увеличился
3.	Жалобы на перебои в работе сердца	0-нет, 1-есть
4.	В каком положении находится в постели	0-горизонтальное, 1-с приподнятым головным концом (+2 подушки), 2-плюс просыпается от удушья, 3-сидя
5.	Набухание шейных вен	0-нет, 1-лежа, 2-стоя
6.	Хрипы в легких	0-нет, 1-нижние отделы (до 1/3), 2-до лопаток (до 2/3), 3-над всей поверхностью легких
7.	Наличие ритма галопа	0-нет, 1-есть
8.	Печень	0-не увеличена, 1-до 5 см, 2-более 5 см
9.	Отеки	0-нет, 1-пастозность, 2-отеки, 3-анасарка
10.	Уровень САД	0-более 120, 1-(100-120), 2-менее 100 мм. рт. ст.

Во время осмотра пациентам были заданы вопросы соответственно пунктам от 1 до 10. В карте отмечалось число баллов соответственно ответу, которые в итоге суммировались. Сумма баллов менее 4 соответствовала I ФК ХСН; от 4 до 6 – II ФК ХСН; от 7 до 9 – III ФК ХСН; более 9 IV ФК ХСН.

Для объективизации так же ФК ХСН использовался тест с 6-ти минутной ходьбой, который проводился в размеченном через каждые 5 метров коридоре длиной 35 метров. Каждому ФК ХСН соответствовала определенная дистанция 6-ти минутной ходьбы:

I ФК ХСН – 426-559 метров;

II ФК ХСН – 301-425 метров;

III ФК ХСН – 151-300 метров

IV ФК ХСН – 150 метров и менее.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза и оценку объективных данных; общий анализ крови, мочи и биохимический анализ крови.

В крови определяли количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина и скорость оседания эритроцитов. Кровь для биохимического исследования забирали натошак из кубитальной вены иглой без шприца в сухую пластиковую пробирку не ранее чем через 10-12 часов от последнего приема пищи. Сыворотку крови получали путем ее центрифугирования в течение 20 минут (скорость 3000 об/мин). На автоматическом биохимическом анализаторе определяли сывороточные уровни общего холестерина, ЛПВП, ТАГ, глюкозу, АлАТ, АсАТ, общий белок. Для определения ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП использовали расчёты.

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТАГ(ммоль/л)} : 2,18;$$

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$$

На основании этих величин рассчитывали индекс атерогенности (ИА):

$$\text{ИА} = (\text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП}) : \text{ХС ЛПВП}.$$

Индекс атерогенности выше 2,5 характеризовал вероятность развития атеросклероза.

Всем больным проводили инструментальное обследование - ЭКГ в 12 отведениях. При анализе данных ЭКГ обращали внимание на основной источник сердечного ритма, частоту сердечных сокращений, ширину, полярность и сравнительную амплитуду зубца Р в различных отведениях, продолжительность интервала PQ, комплекс QRS, характеристику зубца Q, амплитуду и соотношение зубцов R и S в различных отведениях. Определяли переходную зону, положение сегмента ST по отношению к изолинии, полярность и амплитуду зубца Т в разных

отведениях, продолжительность интервала QT. После анализа элементов ЭКГ формировали заключение по ЭКГ (Доципин В.П., 1987).

Комплексное ультразвуковое исследование сердца проводилось с использованием эхокардиографа «VIVID 3» (США). Определялись параметры, характеризующие систолическую и диастолическую функции сердца, а также показатели ремоделирования ЛЖ.

Исследование проводилось по общепринятой методике. Регистрация велась в М-модальном, двухмерном (В) и доплеровском (D) импульсно-волновом и постоянно-волновом режимах. Использовались датчики 2,4 МГц и 3,5 МГц. Проводились следующие измерения: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу и систолу (мм), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ в диастолу и систолу (мм), конечно-диастолический переднезадний размер ЛЖ (КДР ЛЖ в мм), конечно-систолический переднезадний размер ЛЖ (КСР ЛЖ в мм), диастолический размер левого предсердия (ЛП макс) в мм, наименьший систолический размер левого предсердия (ЛП мин) в мм. Расчетные показатели: конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО в мл), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО в мл), которые рассчитывались автоматически по формуле:

$$V=0,85*A^2/L ,$$

где А – определяемая планиметрически площадь ЛЖ на изображении, L – длина ЛЖ. Так же определяли общий объем ЛЖ (V общ):

$$V \text{ общ} = КДО + V_{\text{миок}} ,$$

где V миок – объем миокарда.

Массу миокарда (ММ в гр.) рассчитывали по формуле:

$$ММ (г) = 1,05*V_{\text{миок}} ,$$

где V миок = V общ – КДО, а 1,05 – плотность миокарда.

Ударный объем ЛЖ (УО) рассчитывали как разность между КДО и КСО. Фракцию выброса (ФВ в %) рассчитывали по формуле:

$$ФВ = (КДО-КСО)/КДО*100\%$$

Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу в % (dS %):

$$dS \% = (КДР - КСР)/КДР*100\%$$

Индекс сферичности (ИС) рассчитывали следующим образом:

$$\text{ИС} = \text{КДР} / \text{L}$$

Относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС):

$$\text{ОТС} = (\text{МЖПд} + \text{ЗСд}) / \text{КДР} ,$$

где МЖПд – толщина МЖП в диастолу, ЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Систолический миокардиальный стресс (МС в дин/см<sup>2</sup>) рассчитывали по формуле, предложенной S. Wagner (1991):

$$\text{МС} = \text{АДс} * (\text{КДР} / 4) * \text{ЗСс} * ((1 + \text{ЗСс}) / \text{КСР}) ,$$

где АДс – систолическое артериальное давление, ЗСс - задняя стенка ЛЖ в систолу, КСР – конечно систолический размер ЛЖ.

На основании показателей ОТС и ММИ оценивали структурно-геометрическую модель ЛЖ. Выделяли нормальную геометрию ЛЖ, концентрическое ремоделирование, концентрическую гипертрофию, эксцентрическую гипертрофию.

Рассчитывали также показатели, связывающие сократительную функцию сердца и геометрию ЛЖ: отношение миокардиального стресса и индексированного конечно-систолического объема ЛЖ – **МС/КСОИ**; отношение фракции выброса и миокардиального стресса - **ФВ/МС**, предложенного K. Taniguchi et al. (2000), который отражает степень адекватности глобальной систолической функции сердца, испытываемой нагрузке при данной геометрии ЛЖ.

Диастолические свойства ЛЖ исследовались путем изучения спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП) путем определения митральной скорости ТМДП в период раннего наполнения ЛЖ ( $V_e$ , м/с), максимальной скорости трансмитрального диастолического потока в период позднего наполнения ЛЖ ( $V_a$ , м/с), отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения (E/A), времени изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР, мс).

При оценке функции диастолы ЛЖ выделяли три классических варианта:

1. Тип с замедленным расслаблением миокарда.
2. «Псевдонормальный» тип наполнения.
3. «Рестриктивный» тип наполнения.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование общих сонных артерий на ультразвуковом аппарате «VIVID 3» для выявления признаков атеросклеротического поражения.

Измерение толщины комплекса интима-медиа в общей сонной артерии проводили на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии. Измерения по передней стенке недопустимы ввиду «искажения» ультразвукового сигнала при двойном (на границах адвентиция - медиа и интима - просвет) прохождении ультразвукового луча из сред с более высокой акустической плотностью в среды с более низкой. Средние значения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, по литературным данным, представлены в таблице 4.

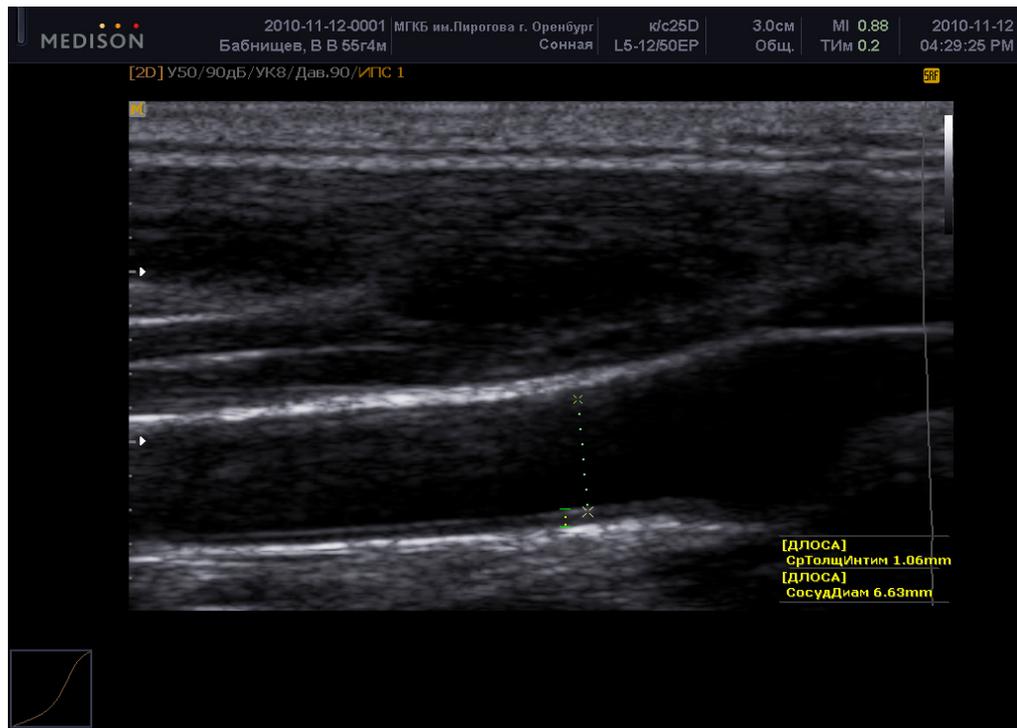
**Таблица 4.**

**Верхняя граница величины комплекса интима-медиа здоровых людей**

	Мужчины	Женщины
До 40 лет, мм	0,7	0,7
От 40 лет до 50 лет, мм	0,85	0,8
Старше 50 лет, мм	0,9	0,95

Определяли в В-режиме следующие показатели:

- внутрипросветный диаметр сосуда (мм),
- толщина комплекса интимы-медиа (ТИМ) в мм,
- степени нарушения проходимости просвета сосуда при наличии внутрипросветных образований (%) (рисунок 1).



**Рисунок 1. Ультразвуковое исследование общей сонной артерии (измерение диаметра и толщины комплекса интима-медиа).**

Определяли показатели гемодинамики в спектральном доплеровском режиме.

Проводили измерения следующих показателей:

- пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_{ps}$ , м/с),
  - максимальная конечно диастолическая скорость кровотока ( $V_{ed}$ , м/с),
  - усредненная по времени максимальная скорость кровотока ( $TAMX$ , м/с)
- (Рисунок 2).



**Рисунок 2. Ультразвуковое исследование общей сонной артерии (измерение скоростных показателей).**

Определялись также расчетные показатели:

- индекс периферического сопротивления (RI),

$$RI = \frac{V_{ps} - V_{ed}}{V_{max}}$$

- пульсационный индекс (PI).

$$PI = \frac{V_{ps} - V_{ed}}{TAMX}$$

В таблице 5 представлены нормальные значения показателей гемодинамики общих сонных артерий.

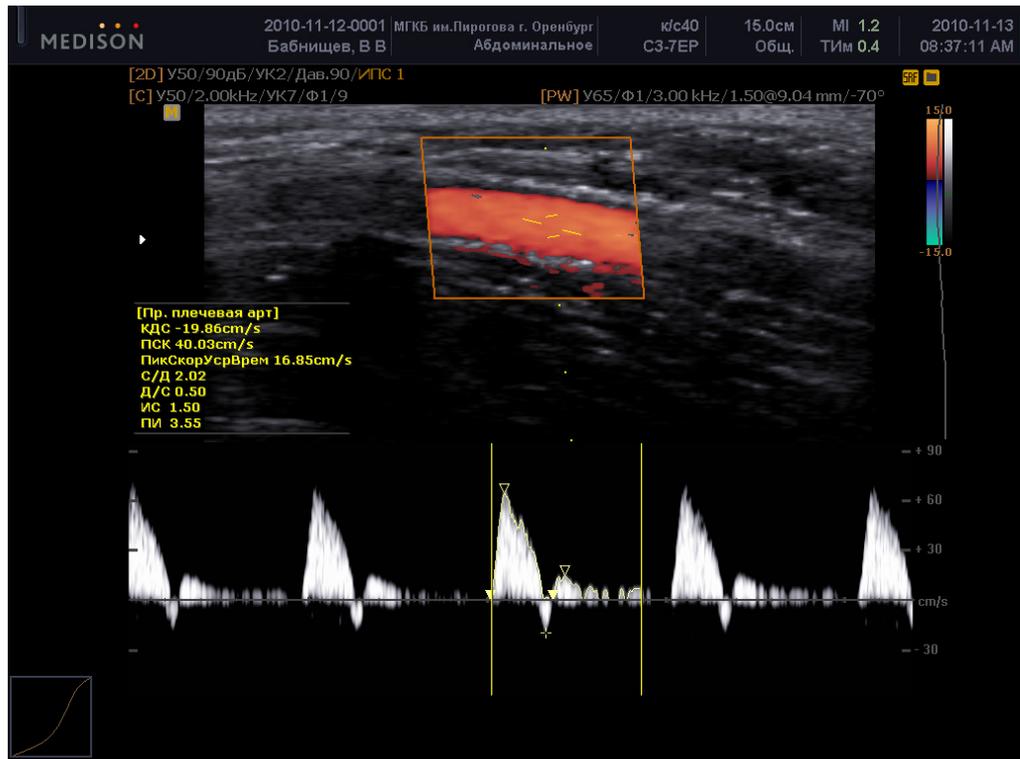
Таблица 5.

**Показатели кровотока в общих сонных артериях у практически здоровых лиц (min-max)**

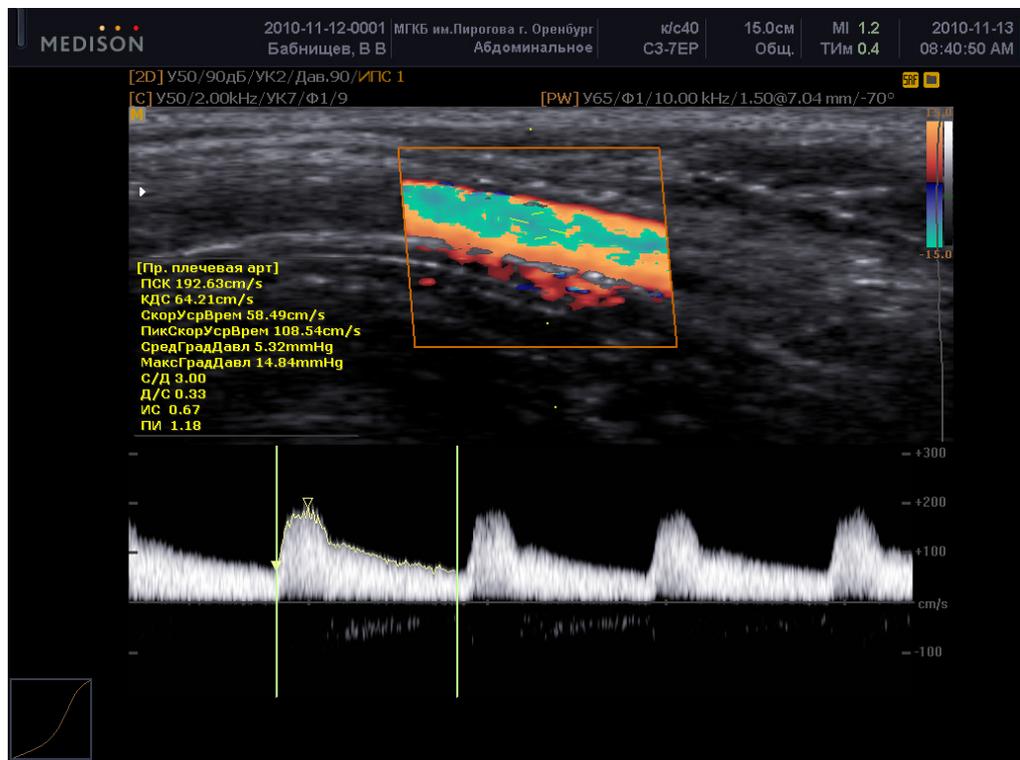
Артерия	Диаметр, мм	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	RI	PI
Общая сонная	4,2-6,9	50-104	9-36	15-51	0,6-0,87	1,1-3,5

Исследование вазорегулирующей функции сосудов было проведено с использованием пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) по методике D.S. Selertajer и соавт. (1992) с использованием ультразвука высокого разрешения. Измерение правой плечевой артерии осуществлено с помощью линейного датчика 7 МГц на ультразвуковом аппарате «Vivid 3». Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба на правой верхней конечности. Стимулом ЭЗВД была реактивная гиперемия, созданная манжетой, наложенной проксимальнее изучаемого участка. В манжете создавалось давление 200 мм рт. ст. на 5 минут, после чего давление устранялось, диаметр плечевой артерии, и скорость кровотока измеряли сразу после снятия манжеты в течение 5 минут с интервалом в 30 секунд. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60–90 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более считалось нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации оценивали как патологическую реакцию.

Также всем пациентам оценивали показатели гемодинамики в спектральном доплеровском режиме правой плечевой артерии до пробы и сразу после снятия манжеты в течение 5 минут с интервалом в 60 секунд (рисунок 3, 4).



**Рисунок 3. Оценка показателей гемодинамики в спектральном доплеровском режиме правой плечевой артерии до пробы.**



**Рисунок 4. Оценка показателей гемодинамики в спектральном доплеровском режиме правой плечевой артерии после пробы.**

В таблице 6 представлены нормальные значения показателей гемодинамики плечевой артерии.

Таблица 6.

**Показатели кровотока в плечевой артерии у практически здоровых лиц  
(min-max)**

Артерия	Диаметр, мм	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	RI	PI
Правая плечевая артерия	2,3-3,58	68-82	6-16	3-26	0,6-0,8	2,6-4,9

В сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа при помощи соответствующих тест систем определяли содержание ВЧ С-РБ (Вектор-Бест, Россия) и провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  ИЛ-6 (Протеиновый контур, Санкт-Петербург). Забор крови осуществляли после нахождения пациента в горизонтальном положении не менее 15 минут. Полученные образцы венозной крови подвергали центрифугированию с целью отделения сыворотки, которую потом замораживали и хранили в жидком азоте не более 9 месяцев. Концентрацию конкретного цитокина в образце определяли по калибровочной кривой соотношения оптической плотности раствора в лунке и известной концентрации данного цитокина, умножая на соответствующее разведение образца.

При обследовании группы здоровых людей было определено среднее содержание уровней ИЛ-6 ( $7,27 \pm 0,42$  пг/мл) и ФНО- $\alpha$  ( $4,62 \pm 0,19$  пг/мл) сыворотки крови.

### 2.3 Статистическая обработка результатов.

Анализ данных осуществляли с применением параметрических и непараметрических методов статистики. После предварительного анализа распределения изучаемых признаков на нормальность рассчитывали среднее

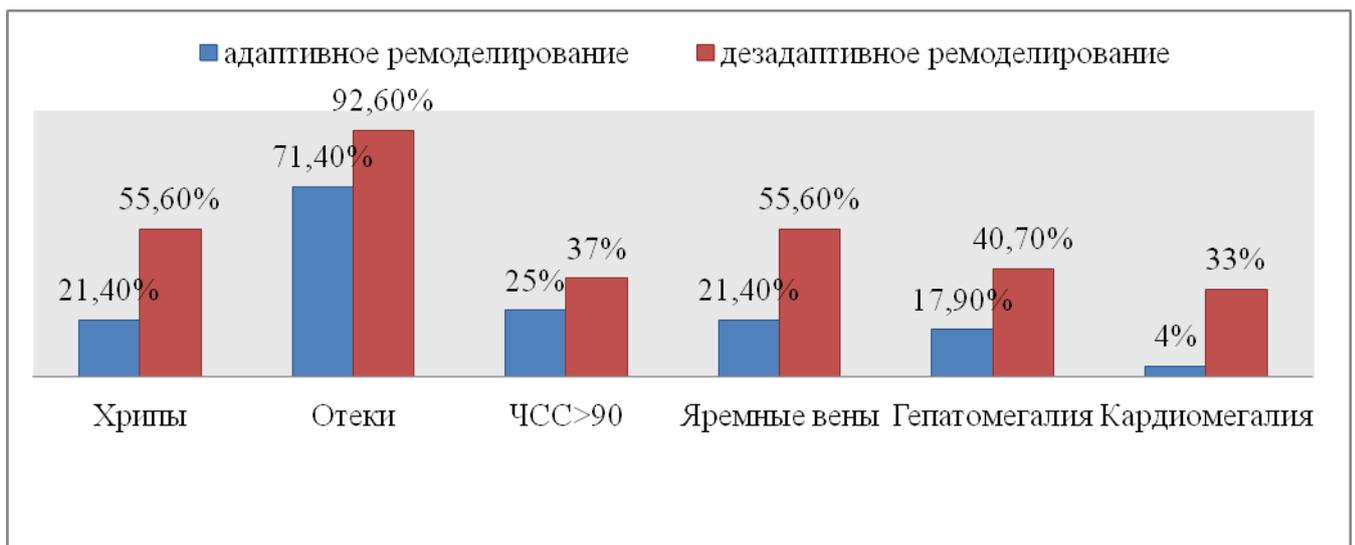
значение ( $M$ ) и стандартную ошибку ( $m$ ). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывали с помощью метода вариационной статистики по  $t$ -критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей принимались за достоверные при  $p < 0,05$ . Для выявления корреляционных связей различий между параметрами рассчитывали способом квадратов Пирсона. Корреляционная связь между оцениваемыми параметрами считалось достоверной при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Ремоделирование сердца и состояние гемодинамики у больных с ИБС, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.

Проведен сравнительный анализ основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей больных с ИБС осложненной постинфарктной ХСН имеющих адаптивное и дезадаптивное ремоделирование ЛЖ.

Анализ жалоб и данных физикального обследования показал следующее: основные жалобы (одышка, слабость, учащенное сердцебиение) имелись у пациентов обеих групп, но значительно выражены они были у пациентов из группы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. В этой группе значительно чаще отмечались отеки нижних конечностей по сравнению с больными ХСН имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ ( $p < 0,05$ ). При физикальном обследовании у пациентов с дезадаптивным ремоделированием достоверно чаще выявлялись такие признаки недостаточности кровообращения как мелкопузырчатые хрипы в легких, набухшие яремные вены, кардиомегалия ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5).



**Рисунок 5. Результаты сравнительного анализа данных физикального обследования больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ.**

В таблице 6 и на рисунках 6, 7 представлены данные оценки клинического состояния пациентов (по данным теста с 6-ти минутной ходьбой и по шкале ШОКС в модификации Мареева В.Ю. (2000г.)).

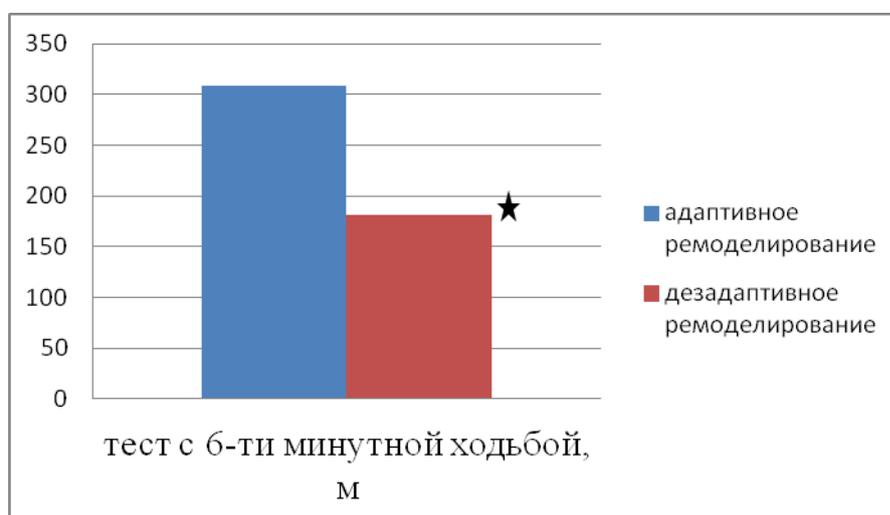
Таблица 6.

**Оценка клинического состояния пациентов с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ по данным теста с 6-ти минутной ходьбой (M±m)**

	Группа А n=63 (63%)	Группа В n=37 (37%)
Тест с 6-ти минутной ходьбой, м	308,2±107,05	181±53,1 *

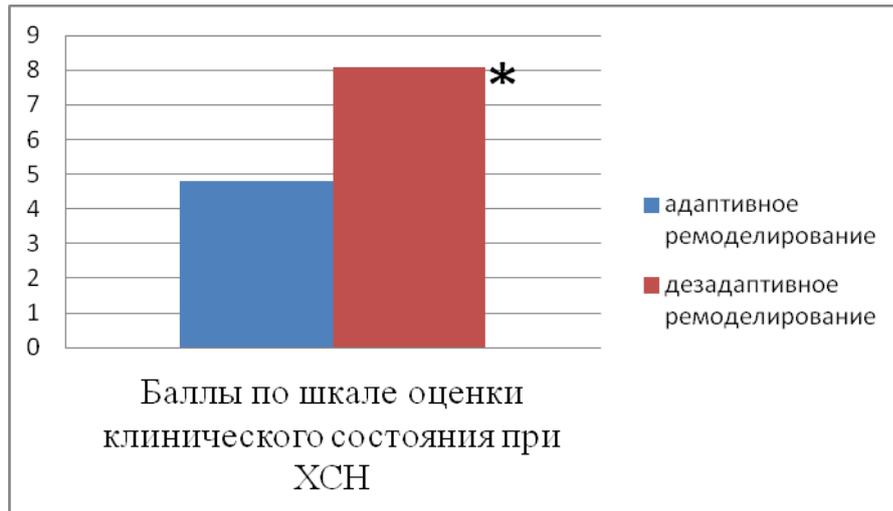
Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А



\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А

**Рисунок 6. Динамика теста с 6-ти минутной ходьбой по мере развития и прогрессирования ХСН.**

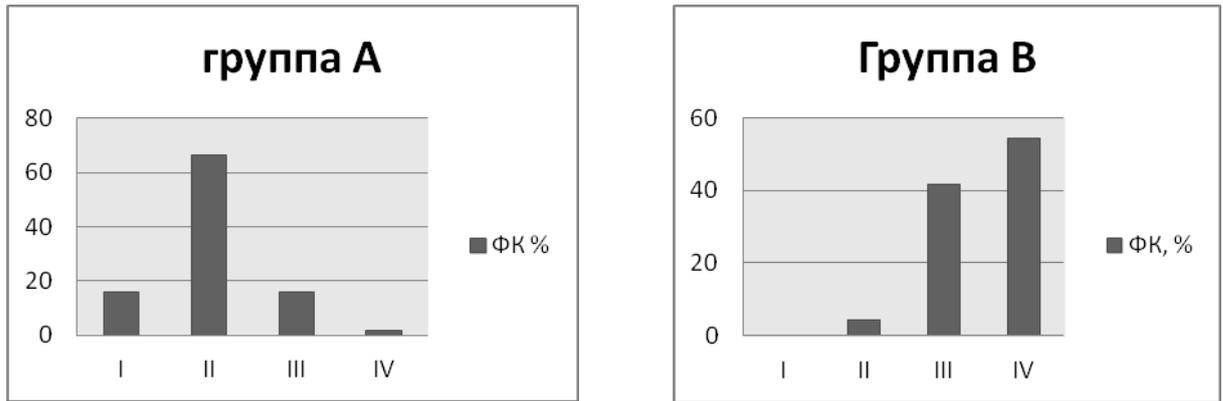


\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А

**Рисунок 7. Оценка клинического состояния по ШОКС у пациентов с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ.**

Больные с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ имели достоверно меньшую толерантность к физической нагрузке, по данным теста с 6-ти минутной ходьбой. Также следует отметить, что пациенты с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ имели достоверно больший балл по ШОКС, что говорит о тяжести клинических проявлений ХСН в данной группе пациентов.

У пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ достоверно чаще был отмечен III-IV ФК ХСН, по сравнению с пациентами, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ, у которых чаще отмечался I-II ФК ХСН (рисунок 8).



**Рисунок 8. Распределение больных по ФК ХСН в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ.**

В таблице 7 и на рисунке 9 приведены данные о структурно-функциональном состоянии миокарда у пациентов с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью - в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ.

Таблица 7.

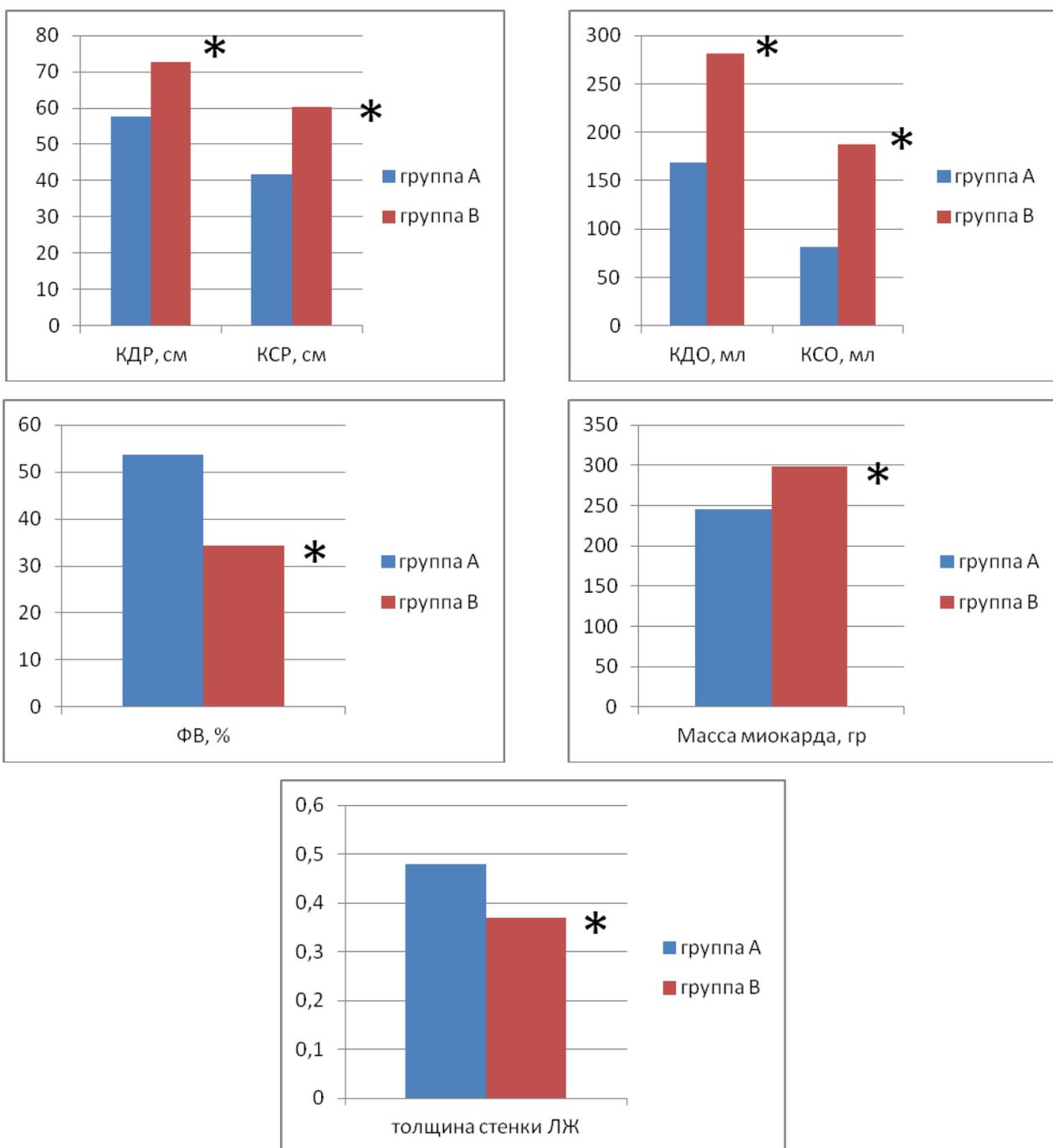
**Структурно-функциональное состояние миокарда у больных с ИБС  
осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, в зависимости от  
тяжести ремоделирования ЛЖ (M±m)**

Показатель	Группы	Группа А n= 63 (63%)	Группа В n=37 (37%)
КДР, см		57,7 ± 7,66	72,7 ± 7,37*
КСР, см		41,64 ± 7,92	60,44 ± 8,16*
КДО, мл		168,5 ± 50,5	281,8 ± 62,8*
КСО, мл		81,08 ± 34,7	187,3 ± 55,9*
ФВ,%		53,7 ± 8,34	34,4 ± 7,76*
ММ, гр		244,8 ± 70,52	298,1 ± 81,4*
ОТС ЛЖ		0,48 ± 0,1	0,37 ± 0,06
МС, дин/см <sup>2</sup>		232,5 ± 76,5	291,1 ± 78,2*
ФВ/МС		0,25 ± 0,1	0,12 ± 0,05*
Ve, м/с		0,63 ± 0,19	0,78 ± 0,26
Va, м/с		0,74 ± 0,19	0,4 ± 0,17
E/A		0,87 ± 0,39	1,99 ± 0,6*
ВИР, мс		129,85 ± 22,6	91,7 ± 9,7*

Примечание:

\* - достоверное отличие (p<0,05) от аналогичного показателя группы А

Как видно из представленных таблиц 7 данных, пациенты группы В характеризовались более выраженным нарушением систолической и диастолической функции сердца и более высокий ФК ХСН. Между группами больных ПА и ПБ стадиями ХСН отмечаются статистически значимые различия в ремоделирование сердца и состоянии системной гемодинамики.



Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А

**Рисунок 9. Структурно-функциональное состояние миокарда у пациентов обеих групп.**

Развитие ХСН у больных, как в первой, так и во второй группах сопровождалось изменением геометрии левого желудочка. На сегодняшний день

хорошо известен тот факт, что увеличение объема полостей левого желудочка является мощным механизмом компенсации, способствующим поддерживать сердечный выброс на нормальном уровне при значительном снижении глобальной сократительной способности ЛЖ. В нашей работе было отмечено увеличение линейных размеров полости ЛЖ по мере развития дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Аналогичная динамика отмечалась при анализе объемных характеристик ЛЖ, что демонстрировало прогрессирующую дилатацию его полости (рисунок 9).

По мере развития ремоделирования ЛЖ отмечалась тенденция к увеличению массы миокарда. Также у пациентов второй группы происходило снижение индекса относительной толщины стенки ЛЖ, что свидетельствует о развитии эксцентрической гипертрофии левого желудочка и прогрессировании дезадаптивного ремоделирования, выраженность которого возрастает по мере снижения функционального класса ХСН. У пациентов с адаптивным ремоделированием превалировала, в основном, концентрическая гипертрофия ЛЖ (77%), а в 23% случаев у этой группы пациентов было отмечено развитие эксцентрической ГЛЖ. У пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ у 83% пациентов эксцентрическая ГЛЖ, что свидетельствовало о более тяжелом течении ХСН (рисунок 10).

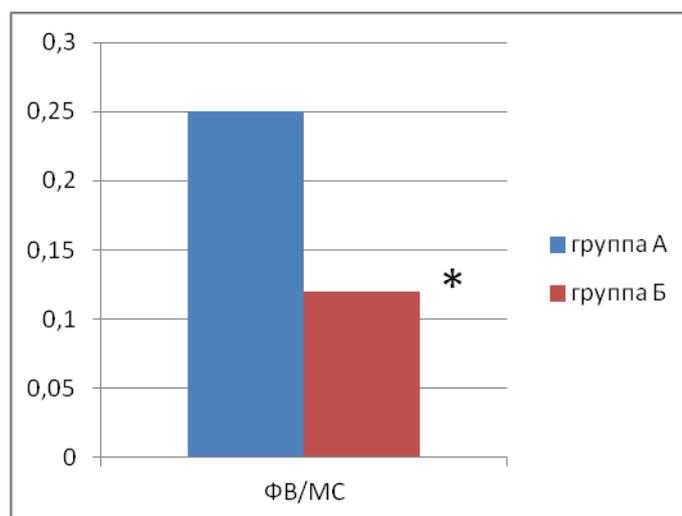


**Рисунок 10. Распределение больных обеих групп в зависимости от выраженности гипертрофии ЛЖ (%).**

На фоне развития дальнейшей дилатации полости ЛЖ и увеличения массы миокарда происходило и увеличение миокардиального систолического стресса в обеих группах (рисунок 9). Так у пациентов первой группы данный показатель превышал показатели нормальных значений, и при развитии дезадаптивного ремоделирования происходило закономерное увеличение этого показателя.

У пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ на фоне ухудшения клинической симптоматики ХСН, происходило снижение ФВ ЛЖ, и в среднем составило  $34,4 \pm 7,76$  %. У пациентов с адаптивным ремоделированием снижение ФВ ЛЖ было незначительным ( $53,7 \pm 8,34$  %), и у большей части пациентов этой группы находилось в пределах нормальных значений, несмотря на наличие клинической симптоматики ХСН. В литературе встречаются данные о том, что нарушение сердечной сократимости не обязательно сопровождается с клиническими признаками сердечной недостаточности, и может присутствовать также и у пациентов без выраженной клинической картины. Клинические симптомы ХСН не связаны напрямую с дисфункцией левого желудочка, а к активации компенсаторных механизмов приводит активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также повышенный синтез провоспалительных цитокинов. В большинстве случаев при хорошем лечении сердечной недостаточности, ФВ остается в пределах нормальных значений в течение длительного времени. Снижение фракции выброса крови у пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ свидетельствует об уменьшении изгнания крови из полости ЛЖ и сопровождается ростом конечно систолического объема до  $187,3 \pm 55,9$  мл. Полагают, что такое изменение ФВ и КСО является важным прогностическим признаком у больных с ХСН.

В нашем исследовании нами была отмечена слабая корреляционная связь ФВ ЛЖ с клиническими признаками ХСН, поэтому нами был проведен расчет показателя ФВ/МС, который отражает степень адекватности глобальной систолической функции сердца испытываемой нагрузке при данной геометрии ЛЖ. Было выявлено достоверное снижение этого показателя по мере развития и прогрессирования ХСН (таблица 7, рисунок 11).



Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А

### Рисунок 11. Динамика показателя ФВ/МС по мере развития и прогрессирования ХСН.

На основе анализа спектра ТМДП были выявлены изменения диастолической функции ЛЖ. Так у пациентов, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ, происходило снижение митральной скорости ТМДП в период раннего наполнения ЛЖ ( $V_e$ , м/с), которое в среднем составило  $0,63 \pm 0,19$ . Одновременно с этим происходило увеличение максимальной скорости трансмитрального диастолического потока в период позднего наполнения ЛЖ ( $V_a$ , м/с), которое в среднем составило  $0,74 \pm 0,19$ , что свидетельствует об участии предсердий в наполнение ЛЖ. Это приводило к снижению отношения Е/А ( $0,87 \pm 0,39$ ), т. е. формированию диастолической дисфункции по типу нарушенной релаксации миокарда ЛЖ.

Аналогичная ситуация наблюдалась и у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ. Так  $V_e$  в среднем составила  $0,78 \pm 0,26$  м/с,  $V_a$   $0,4 \pm 0,17$  м/с. Выраженность этих изменений была значительно выше, чем у пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ. Таким образом, с развитием дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, происходило формирование

«псевдонормального», а затем и «рестрективного» типов диастолической дисфункции.

Выявленную особенность структурной перестройки сердца, по результатам эхокардиографического исследования, у пациентов с ХСН ишемической этиологии, возможно, сочетается с прогрессированием эндотелиальной дисфункции по мере развития и утяжеления ХСН.

Выявлению особенностей взаимосвязи структурно-функционального состояния ЛЖ и периферической гемодинамики посвящены результаты, которые представлены в следующем подразделе.

### **3.2 Состояние вазорегулирующей функции эндотелия у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ.**

В литературе последних лет стало складываться представление о значимой роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании ХСН.

Развитие ХСН сопровождается, прежде всего, нарушением насосной функции сердца, нарушением тонуса сосудистой стенки. В развитии нарушения кровоснабжения тканей с потребностями их метаболизма при ХСН большое значение имеет эндотелиальная дисфункция. Однако значение эндотелиальных механизмов регуляции тонуса сосудов в процессах развития ремоделирования ЛЖ остается недостаточно ясным, и требуют дальнейшего изучения.

Нами была исследована сосудодвигательная функция эндотелия у больных с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием ЛЖ в пробе с реактивной гиперемией. При исследовании у всех пациентов было получено качественное изображение правой плечевой артерии, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока и рассчитать эндотелий-зависимую вазодилатацию.

В таблице 6 представлены исходные данные периферической гемодинамики, полученные при исследовании плечевой артерии у больных

с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием ЛЖ на фоне постинфарктной ХСН.

**Таблица 6.**

**Состояние функции эндотелия у больных с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием левого желудочка (M±m)**

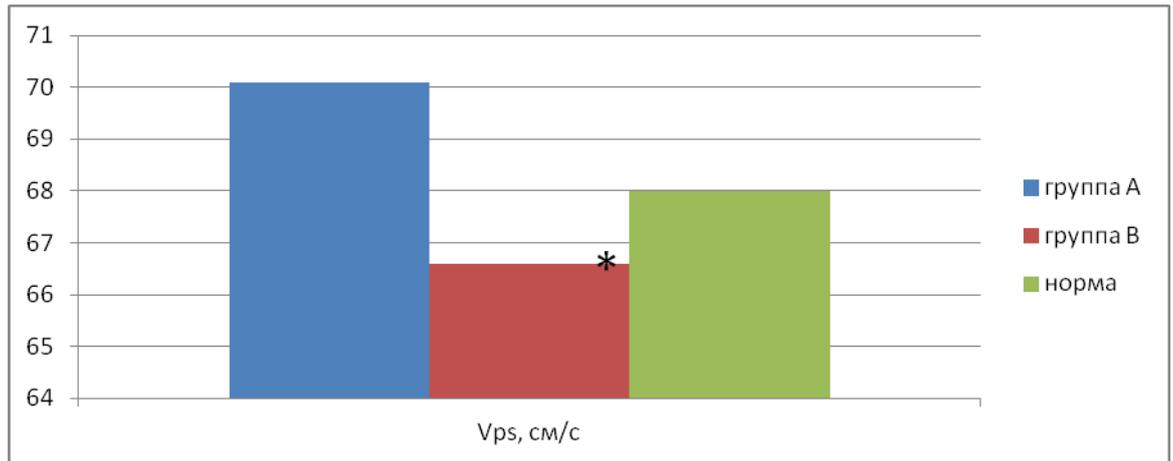
Показатель	Группа А n=63 (63%)	Группа В n= 37 (37%)
Диаметр правой плечевой артерии (d), мм	4,18±0,5	4,16±0,63
Пиковая систолическая скорость кровотока (Vps), см/с	70,16±18,08	66,6±17,77*
Максимально конечно-диастолическая скорость кровотока (Ved), см/с	7,46±1,93	5,01±0,43*
Усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX), см/с	16,01±6,33	14,24±5,45
Индекс периферического сопротивления (RI)	0,88±0,16	0,91±0,12*

Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А

Нами было выявлено достоверное увеличение исходного диаметра правой плечевой артерии ( $p < 0,05$ ) как в группе адаптивного, так и в группе дезадаптивного ремоделирования ЛЖ по сравнению с показателями нормы.

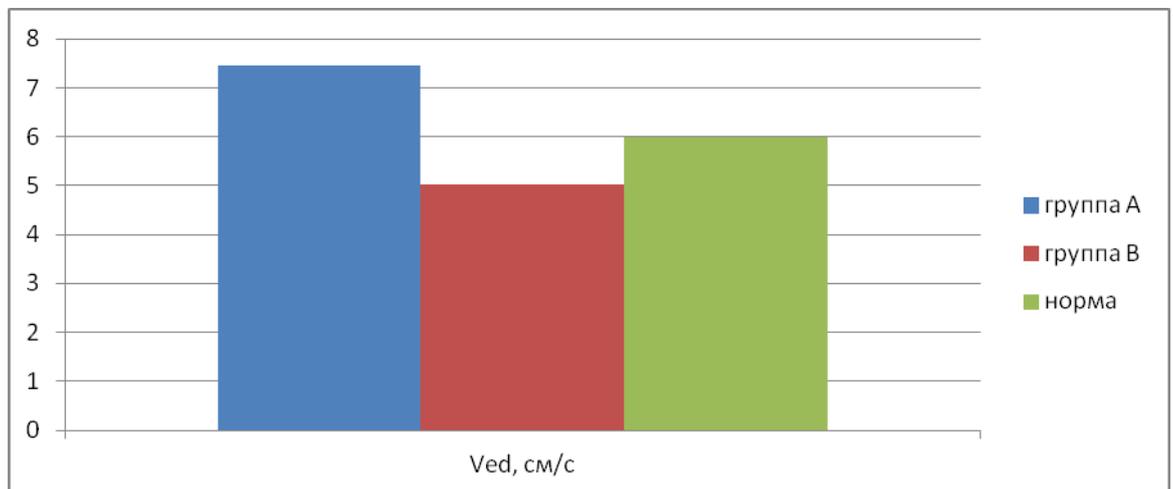
Из представленных в таблице 6 данных было отмечено снижение пиковой систолической скорости кровотока (Vps, м/с) и максимальной конечно диастолической скорости кровотока (Ved, м/с) у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ в сопоставлении с показателями нормы (рисунок 12, 13).



Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А

**Рисунок 12. Пиковая систолическая скорость кровотока (Vps) правой плечевой артерии у пациентов с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ.**



Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А

**Рисунок 13. Максимально конечно-диастолическая скорость кровотока (Ved) правой плечевой артерии с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ.**

Необходимо, отметить, что указанные показатели периферической гемодинамики у пациентов обеих групп существенно не отличались. Существенные различия между пациентами обеих групп были получены только при проведении пробы с окклюзией плечевой артерии и исследование интенсивности притока гиперемического кровотока и диаметра плечевой артерии.

Однако у пациентов, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ, пиковая систолическая скорость кровотока и усредненная по времени максимально диастолическая скорость кровотока были повышены, но это повышение было незначительным при сравнении с нормальными показателями. Максимально конечно диастолическая скорость кровотока при развитии дезадаптивного ремоделирования была достоверно ниже, чем у пациентов из группы адаптивного ремоделирования. Усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX) имела тенденцию к повышению как в первой, так и во второй группах.

В таблице 7 представлены данные, которые были получены в результате проведения окклюзионной пробы с реактивной гиперемией по методике D.S. Celermajer и соавт. (1992) с использованием ультразвука высокого разрешения.

**Таблица 7.**

**Результаты окклюзионной пробы с реактивной гиперемией у пациентов обеих групп (M±m)**

Показатели	Группа А n=63 (63%)	Группа В n=37 (37%)
ЭЗВД, %	9,24±3,96	6,3±3,86*
Δ Vps, %	43,33±27,14	28,78±19,03*

Примечание:

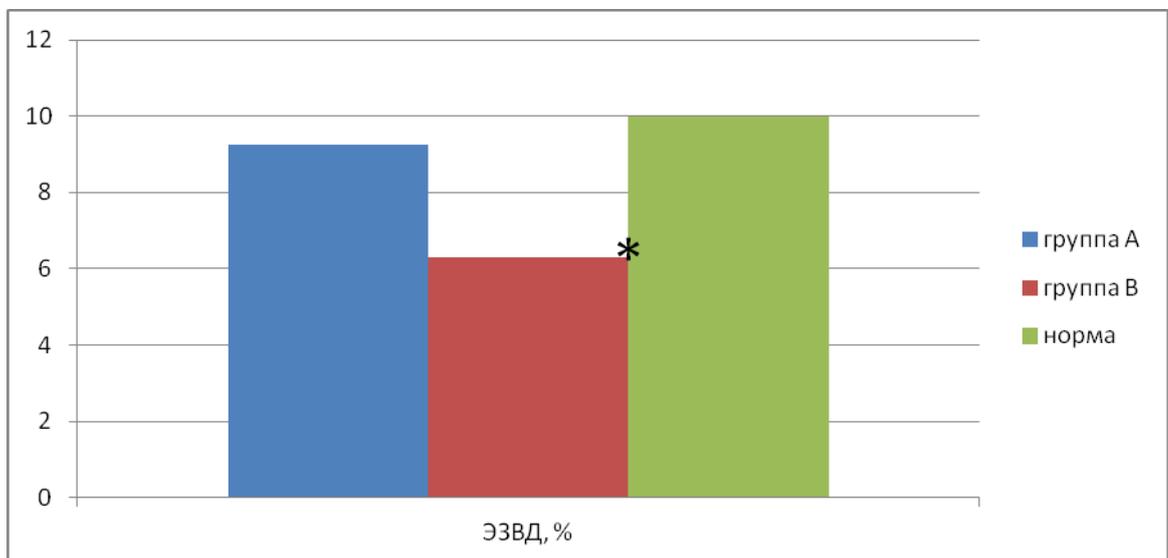
\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

В норме при проведении окклюзионной пробы прирост диаметра сосуда должен составить не менее 10% от начальной величины. Это позволяет

расценивать состояние эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов.

Нами было обнаружено, что формирование базального тонуса сосудов у пациентов обеих групп нарушено. При проведении пробы у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ наблюдалось значительное снижение прироста диаметра сосуда в ходе реактивной гиперемии (ЭЗВД) со склонностью к вазоконстрикции и снижение скорости кровотока ( $\Delta V_{ps}$ , %).

Дилататорная реакция сосуда составила 0,39 мм, а просвет сосуда увеличился с  $4,18 \pm 0,5$  мм до  $4,61 \pm 0,6$  мм у больных с адаптивным ремоделированием ЛЖ, что соответствует в среднем  $9,24 \pm 3,96\%$ . Дилататорная реакция сосуда в группе дезадаптивного ремоделирования была значительно меньше и составила 0,23 мм, просвет правой плечевой артерии увеличился с  $4,16 \pm 0,63$  до  $4,49 \pm 0,31$  мм, что соответствует в среднем  $6,3 \pm 3,86\%$  от изначального диаметра сосуда (рисунок 14).

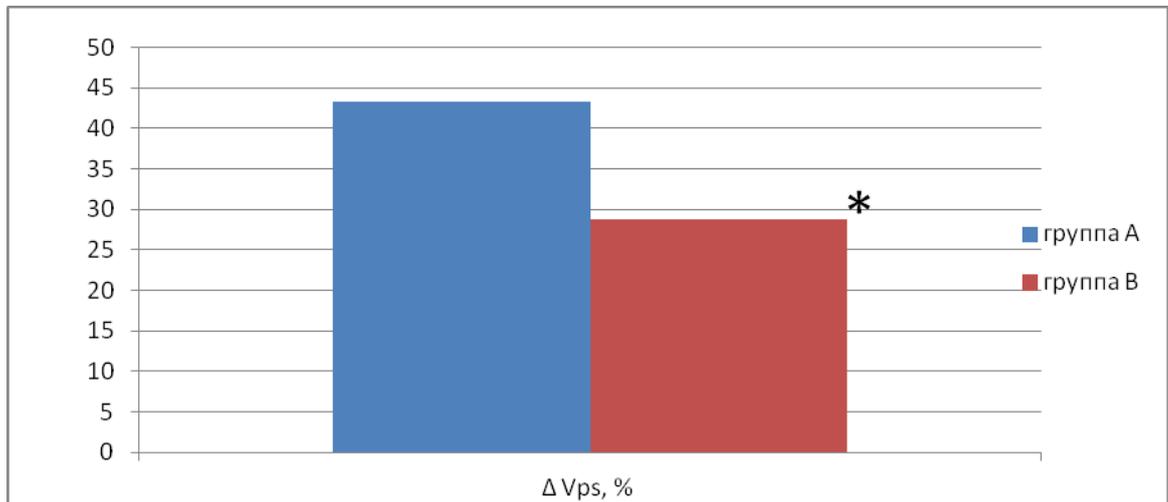


Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 14. Эндотелий зависимая вазодилатация (%) правой плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии у пациентов обеих групп.**

Прирост пиковой систолической скорости кровотока на фоне реактивной гиперемии ( $\Delta V_{ps}$ , %) составил  $28,78 \pm 19,03\%$ , что достоверно отличалось от группы пациентов, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ ( $42,33 \pm 27,44\%$ ) (рисунок 15).



Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 15. Прирост пиковой систолической скорости кровотока на фоне реактивной гиперемии ( $\Delta V_{ps}$ , %) у пациентов обеих групп.**

Таким образом, исследование эндотелий зависимых сосудодвигательных реакций у больных, имеющих как адаптивное, так и дезадаптивное ремоделирование ЛЖ показало, что процесс формирования базального тонуса сосудов у них нарушен.

Нами была проведена оценка времени восстановления исходных показателей кровотока в обеих группах. В таблице 8 представлены данные скоростных показателей на 60 сек, 90 сек., 2-й, 3-й и 4-й минутах.

Таблица 8.

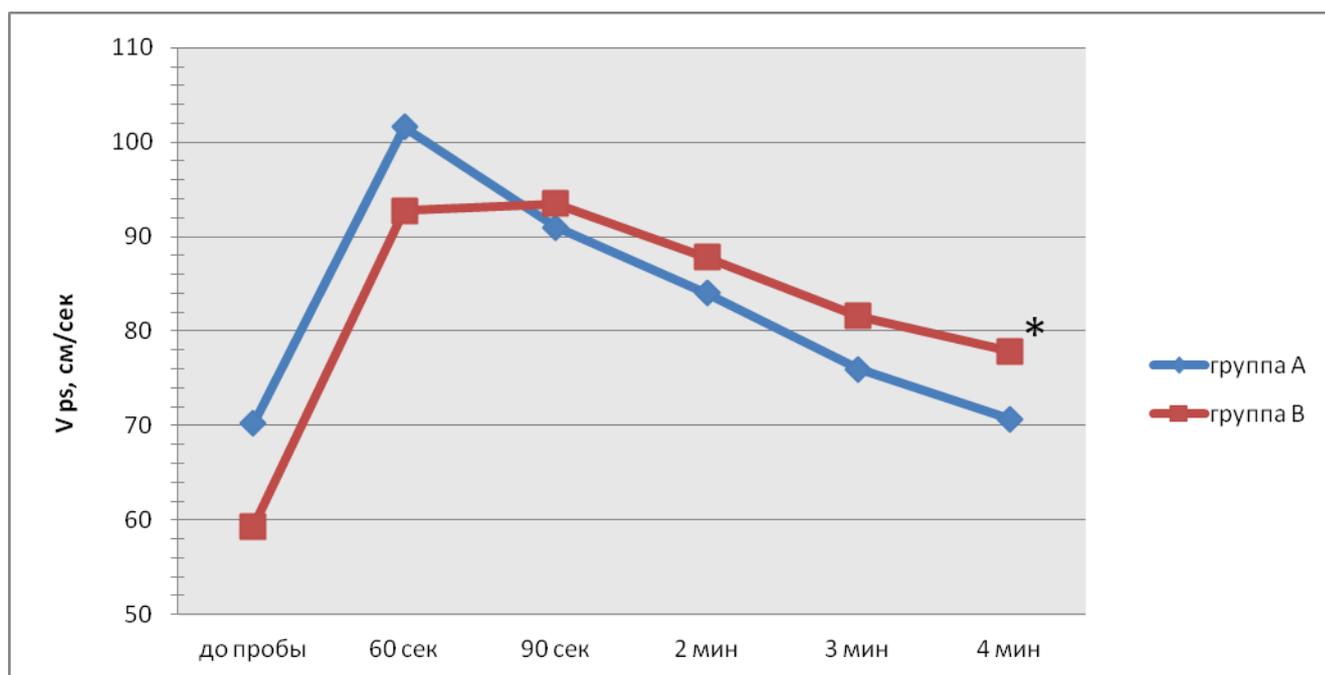
**Динамика скоростных показателей правой плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии у пациентов обеих групп (M±m)**

Показатели		До пробы	60 сек	90 сек	2 мин	3 мин	4 мин
V ps, см/ с	Группа А n=63 (63%)	70,22±25, 09	101,65±3 1,23	88,2±27,7 7	81,29±24, 87	79,03±21,0 7	76,17±21,01
	Группа В n=37 (37%)	59,37±10, 69*	92,77±21, 96	93,5±21,2 9*	87,88±24, 5	81,61±17,2 1	77,87±19,47
V ед, см/ с	Группа А n=63 (63%)	6,65±4,97	13,91±3,8 1	7,1±2,22	6,01±3,7	6,61±1,88	6,6±0,79
	Группа В n=37 (37%)	6,42±4,23 *	10,17±3,3 1*	7,82±3,39 *	6,77±1,21	9,0±0,86	5,56±6,83
ТА М Х, см/ с	Группа А n=63 (63%)	16,65±7,1 5	32,08±18, 9	20,24±10, 9	17,92±7,0 3	17,98±7,47	17,92±7,72
	Группа В n=37 (37%)	14,89±6,6 2*	22,31±9,0 9*	19,46±6,1 1	17,58±6,6 3	16,92±6,12	16,55±5,57

Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

Из таблицы видно, что восстановление скорости кровотока после 4-х минутной окклюзии происходило быстрее у пациентов с адаптивным ремоделированием, в отличие от пациентов, имеющих дезадаптивное ремоделирование, у которых восстановление скорости кровотока происходило достаточно медленнее (рисунок 16).



Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 16. Динамика восстановления пиковой систолической скорости кровотока после 5-ти минутной окклюзии у пациентов обеих групп.**

Очевидно, что уменьшение вазодилаторной реакции плечевой артерии у больных ХСН ишемической этиологии на окклюзионную пробу связано с усилением вазоконстрикторных влияний на гладкомышечные клетки сосудистой стенки и ослаблением эндотелий зависимых вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов. По мере прогрессирования ХСН и развития дезадаптивного ремоделирования, происходит значительный рост вазоконстрикторных реакций на пробу, что свидетельствует не просто об усилении эндотелий-зависимых вазоконстрикторных влияний, а скорее о полном их доминировании.

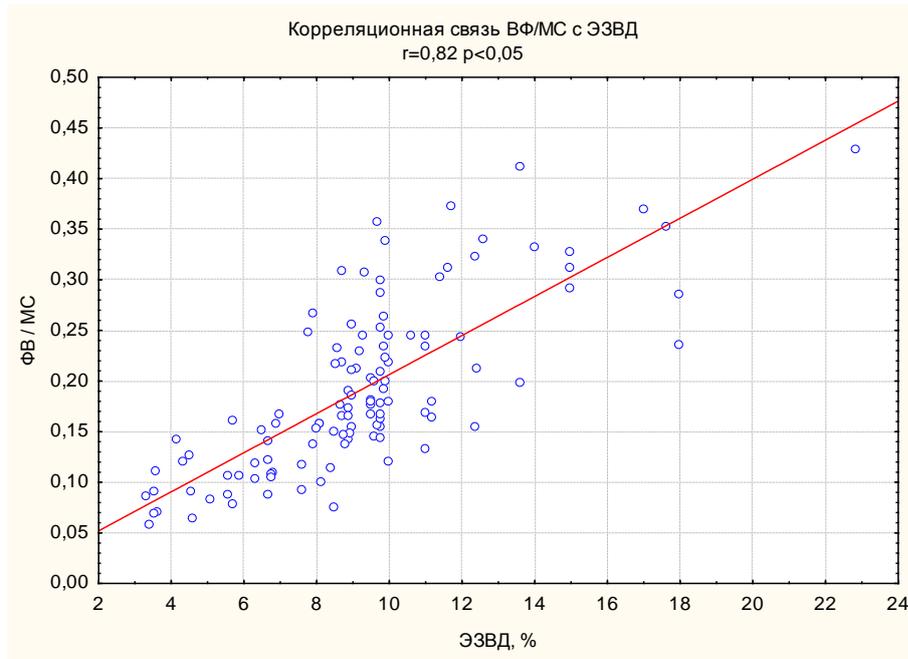
При этом обращает на себя внимание еще тот факт, что нарушенная эндотелий зависимая вазодилатация сопровождалась и нарушением скорости кровотока по мере прогрессирования ХСН. В результате у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ выявляется выраженная дисфункция

эндотелия сосудов, оказывающая негативное действие на параметры как периферической, так и центральной гемодинамики, клиническое состояние больных ХСН, сопровождающаяся прогрессирующим ремоделированием сердца.

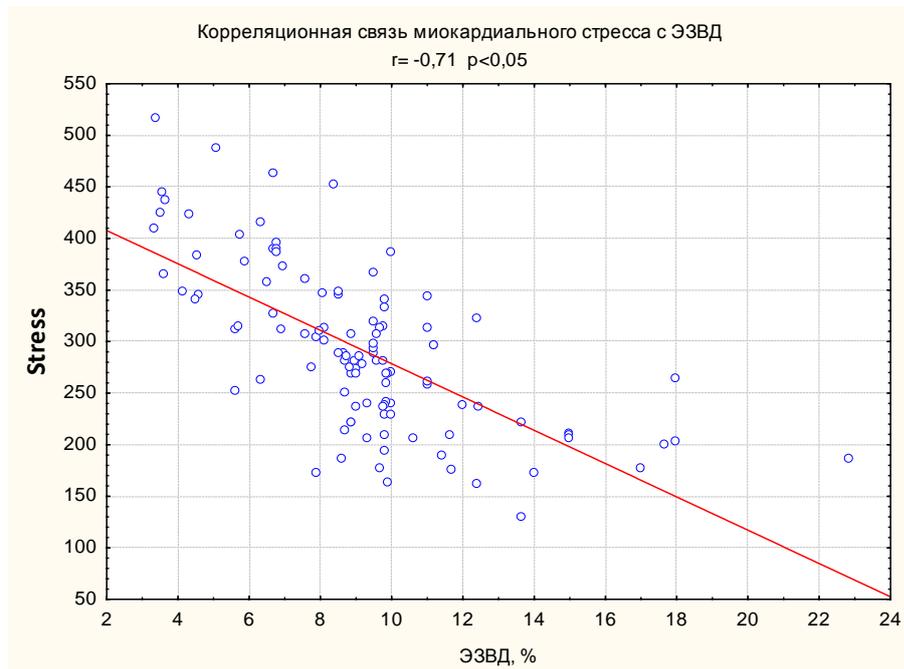
Доклинические экспериментальные исследования, проведенные J. R. Teerlink, M. Clozel, W. Fischli et al. в 1993 году показали, что дисфункция эндотелия является прогрессивным процессом, который зависит от времени, и вероятно, играет незначительную роль на первых стадиях сердечной недостаточности. В эксперименте у крыс, которым сердечную недостаточность индуцировали путем ишемической перевязки с последующим инфарктом миокарда, не наблюдали никаких признаков эндотелиальной дисфункции через 1, 4 и 16 недель после инфаркта миокарда, однако, наблюдалось уменьшение расширения сосудов в кольцах аорты в ответ на ацетилхолин, по сравнению с контрольными животными. Кроме того, дисфункция эндотелия появлялась только у крыс с большим инфарктом миокарда.

В данной работе был проведен корреляционный анализ между состоянием вазорегулирующей функции эндотелия и показателями ремоделирования ЛЖ у больных ХСН ишемической этиологии.

Имелась значимая положительная корреляционная связь ЭЗВД правой плечевой артерии с ФВ левого желудочка ( $r=0,44$   $p<0,05$ ), отрицательная корреляционная связь с систолическим миокардиальным стрессом ( $r=-0,71$   $p<0,05$ ), а также максимально высокая взаимосвязь с показателем ФВ/МС ( $r= 0,82$   $r<0,05$ ) (рисунок 17, 18).



**Рисунок 17. Корреляционная связь ФВ/МС с ЭЗВД у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.**



**Рисунок 18. Корреляционная связь миокардиального стресса с ЭЗВД с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.**

Таким образом, у пациентов на фоне развития и прогрессирования ХСН параллельно изменениям в деятельности сердца формируются соответствующие нарушения в работе артериальных сосудов.

Хорошо известен тот факт, что важное место в развитии ИБС с последующим развитием ХСН и ЭД занимает процесс атеросклероза. В нашем исследовании нами было изучено состояние сосудистого русла общих сонных артерий. Полученные данные представлены в таблице 9.

**Таблица 9.**

**Ультразвуковая оценка сосудистого русла общих сонных артерий (M±m)**

Показатель	Группа А n=63 (63%)		Группа В n=37 (37%)	
	Левая общая сонная артерия	Правая общая сонная артерия	Левая общая сонная артерия	Правая общая сонная артерия
Диаметр (d), мм	6,73±1,04	6,91±0,95	6,47±0,99*	6,53±0,91
Комплекс интима-медиа (КИМ), мм	1,14±0,22	1,16±0,74	1,18±0,27	1,20±0,26
Пиковая систолическая скорость кровотока (Vps), см/с	46,65±22,12	58,52±26,28	59,5±17,02*	57,09±18,6*
Максимально конечно-диастолическая скорость кровотока (Ved), см/с	14,26±9,59	14,26±9,18	14,32±4,88	14,45±2,8
Индекс периферического сопротивления (RI)	0,9±0,3	0,91±0,4	1,05±0,58*	0,99±0,36*

Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

Ультразвуковая оценка комплекса интима-медиа общих сонных артерий показала, что толщина интимомедиального слоя правой общей сонной артерии у пациентов, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ, в среднем составила 1,16



Таблица 11.

**Коэффициенты корреляции (r) между динамикой, изучаемых показателями ремоделирования ЛЖ и показателями, характеризующими состояние сосудистого русла общих сонных артерий**

	КДР	КДО	УО	МЖП	ЗС	МС	ММ	Пик Е	Е/А
ТИМ общих сонных артерий	0,35	0,37	0,45	0,54	0,37	0,43	0,54	0,57	0,57
	p<0,05								

Так по результатам работы была выявлена корреляционная связь диаметра общей сонной артерии с линейными показателями и объёмными показателями ЛЖ. Так же имелась корреляционная связь КИМ с массой миокарда, с толщиной задней стенки ЛЖ и с МЖП. На фоне увеличения миокардиального стресса при прогрессировании ХСН наблюдалось увеличение, как диаметра общих сонных артерий, так и толщины интимомедиального слоя.

Таким образом, выявлена взаимосвязь течения процесса атеросклеротического поражения артерий и развития ремоделирования сердца. Можно предположить, что прогрессирование ХСН вероятно усугубляется атеросклеротическим поражением сосудов, и эти процессы, возможно, являются взаимозависимыми.

На основании полученных результатов можно предположить, что ремоделирование сосудов в виде гипертрофии интимомедиального слоя выражается, прежде всего, в артериях эластического типа, то есть, в общих сонных артериях. Процессы ремоделирования сочетаются с ригидностью и включают артерии, которые в наименьшей степени подвержены атеросклерозу, то есть, такие, как плечевая артерия. В таких артериях у больных на фоне постинфарктного кардиосклероза мы наблюдали снижение эндотелий зависимой вазодилатации на фоне изменений в общих сонных артериях в виде утолщения интимомедиального слоя. Таким образом, артерии эластического и мышечного

типов по разному включаются в процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы при ИБС и прогрессировании ХСН.

### **3.3 Системное воспаление у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ.**

Ремоделирование ЛЖ представляет собой достаточно сложный и не до конца изученный процесс. Для ремоделирования ЛЖ присуще включение в патогенез различных компенсаторных механизмов, связанных с развитием обратной связи, которые отвечают на структурные изменения, а также нейрогуморальной стимуляции и синтеза цитокинов, которые долгое время в процессе формирования патологии остаются нераспознанными (Takano H., Hasegawa H., 2001). Процесс ремоделирования включает в себя: снижение общего количества кардиомиоцитов, расширение полости ЛЖ, формирование фиброза, в результате чего происходит увеличение миокардиального стресса с развитием гипертрофии кардиомиоцитов, происходит нейрогуморальная активация, повышенный синтез провоспалительных цитокинов и все, в конечном итоге, приводит к ухудшению сердечной функции. В этом контексте мы изучили взаимосвязь между процессами ремоделирования ЛЖ, эндотелиальной дисфункции и степенью активности иммунной системы у пациентов с ХСН ишемической этиологии.

Изменения уровней исследуемых цитокинов в сыворотке крови и концентрации ВЧ С-РБ у больных имеющих адаптивное и дезадаптивное ремоделирование ЛЖ представлены в таблице 12.

Таблица 12.

**Динамика уровней исследуемых цитокинов в сыворотке крови и концентрации ВЧ С-РБ у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ (M±m)**

Показатель	Контроль-ная группа	Группа А n= 63 (63%)	Группа В n=37 (37%)
С-РБ, мг/л	6,1±1,27	25,99±26,3*	43,41±11,9 **
ИЛ-6, пг/мл	7,27±0,42	4,43±5,32*	27,76±15,33 **
ФНО-α, пг/мл	4,62±0,19	11,1±7,62*	39,1±24,5 **

Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя контрольной группы

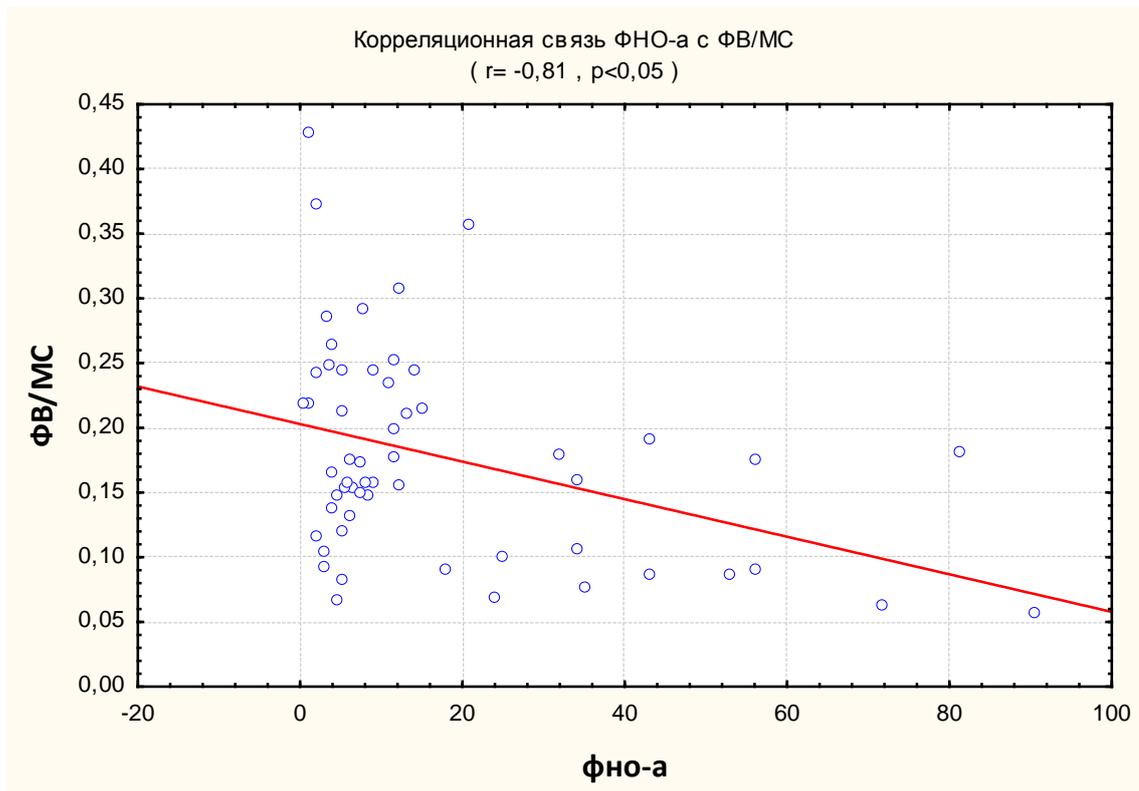
\*\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А

Из представленных в таблице данных видно, что концентрация ФНО-α, ИЛ-6 и ВЧ С-РБ сыворотки крови были достоверно повышены у пациентов обеих групп. Так максимальный уровень подъема провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ФНО-α и ИЛ-6) был выявлен у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ. У пациентов имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ, это повышение было незначительным по сравнению с группой здоровых лиц. У пациентов, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ по сравнению со здоровыми лицами, значимого различия в уровне ИЛ-6 выявлено не было.

Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении изменения содержания в сыворотке крови ВЧ С-РБ. Он был повышен как в первой, так и во второй группах, что существенно выше показателей нормы.

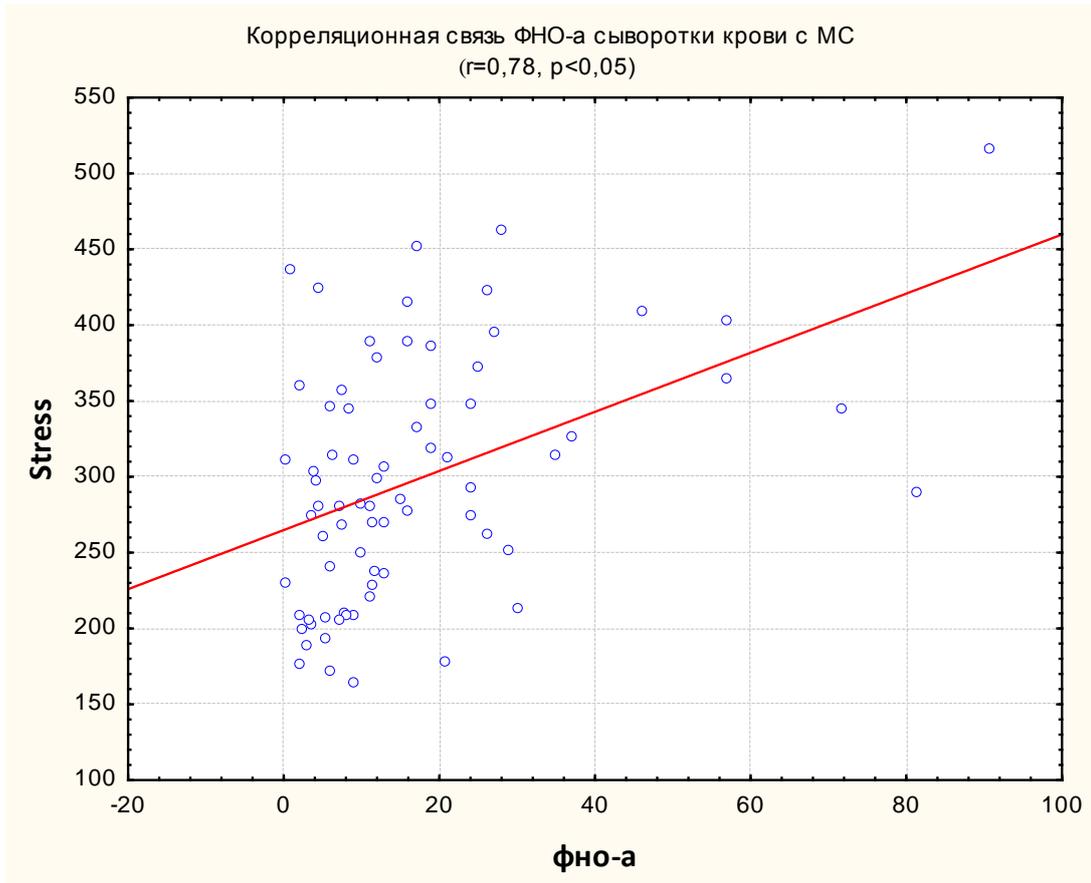
Нами были проанализированы корреляционные связи между содержанием цитокинов, ВЧ С-РБ сыворотки крови и морфофункциональными параметрами ЛЖ. Обнаружено, что у пациентов с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью, в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ, изменение геометрии миокарда ассоциировалось с изменениями содержания

цитокинов сыворотки крови (таблица 12). Результаты корреляционного анализа подтверждают патогенетическое влияние, прежде всего ФНО- $\alpha$  на депрессию сократительной способности миокарда. Выявлена достоверная корреляция ФНО- $\alpha$  с показателем ФВ/МС, который характеризует удельную контрактильность миокарда ( $r = -0,81$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 19).



**Рисунок 19. Корреляционная связь ФНО- $\alpha$  с ФВ/МС у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.**

Увеличение линейных параметров ЛЖ при прогрессировании ХСН также соотносилось с увеличением содержания ФНО- $\alpha$ . Отмечена корреляционная связь ФНО- $\alpha$  с КДР ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ), КСР ( $r=0,75$ ,  $p<0,05$ ), также была отмечена корреляционная связь ФНО- $\alpha$  с массой миокарда ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ) и МС ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 20).



**Рисунок 20. Корреляционная связь ФНО- $\alpha$  сыворотки крови и систолического миокардиального стресса у больных с ИБС, осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.**

Имелась корреляционная связь и с состоянием диастолической функции: с пик E и E/A ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,89$ ,  $p<0,05$ ).

Нарастание продукции ФНО- $\alpha$  сыворотки крови при прогрессировании ХСН указывает на роль этого биологически активного агента в формировании и развитии сердечной недостаточности и считается основой непрерывности течения патологического процесса, реализующего свое действие через усиление процессов апоптоза миокарда.

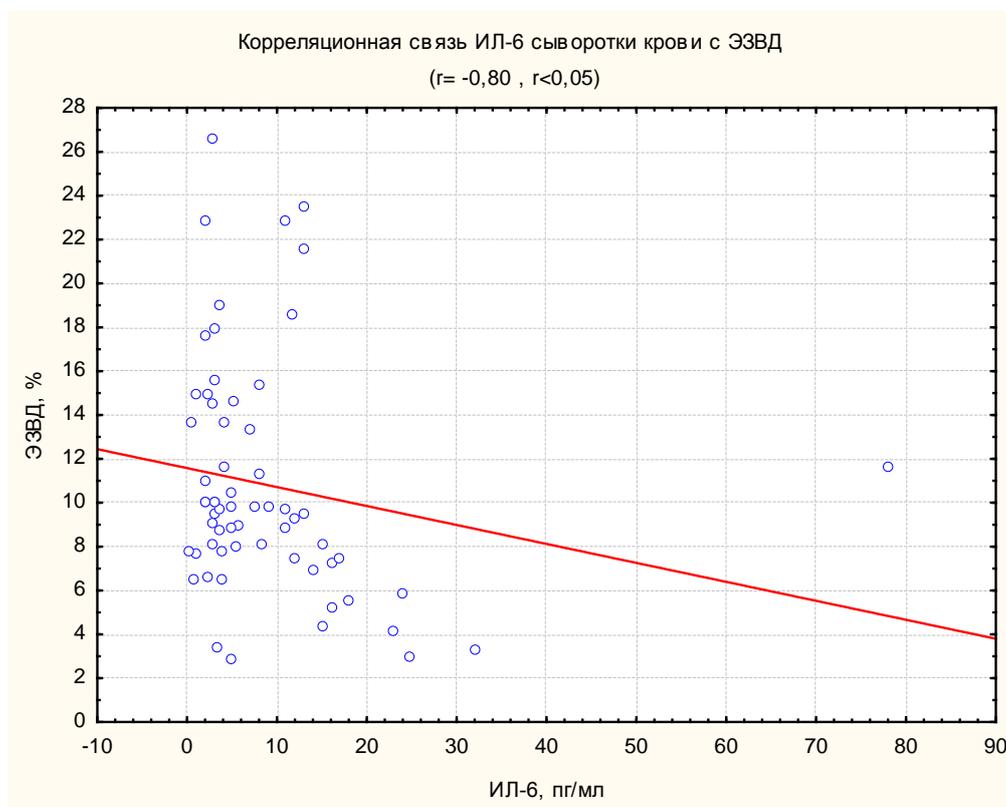
Известно, что нарушение сократительной функции сердца при ИБС, способствует сердечной недостаточности и во многом определяет выраженность ее симптомов. Ключевой механизм в патогенезе снижения контрактильной функции сердца – гипоксия. При этом провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  можно рассматривать как аутокринного соучастника миокардиальной дисфункции

и гибели кардиомиоцитов при гипоксических состояниях. Этот цитокин продуцируется, главным образом, макрофагами, которые могут быть активированы в месте тканевой деструкции в миокарде (Бершова Т.В., 2009). Через повышенное образование активных форм кислорода ФНО- $\alpha$  активирует ядерные факторы транскрипции и процессы апоптоза. Процесс программированной гибели в сердце индуцируется также увеличением концентрации оксида азота в ответ на повышение уровня ФНО- $\alpha$ . цитокин-индуцированная форма оксида азота способна оказывать прямое токсическое действие на кардиомиоциты, активируя процессы интерстициального роста и фиброза, потенцируя отрицательное инотропное действие, способствуя развитию геометрического ремоделирования. В условиях гипоксии ФНО- $\alpha$  способствует гипоксической миокардиальной дисфункции путем прямой депрессии сократительности (Визир В.А., Березин А.Е., 2000; Ferrari R., 1995; Бершова Т.В. и соавт., 2009). Прогрессирующее увеличение содержания ФНО- $\alpha$  по мере развития и прогрессирования ХСН указывает на важную роль этого цитокина в ухудшении процессов, как сокращения, так и расслабления сердечной мышцы.

Широкий спектр действия ИЛ-6 у пациентов ХСН может быть опосредован усилением экспрессии рецепторов ИЛ 6 $\beta$ . В результате участия этой формы рецепторов возможна активация белка g130 в кардиомиоцитах, которые не имеют мембранного рецептора, что вызывает гипертрофию миокарда (Koide M., Nawaaki M., 2000). Не исключено, что у больных ХСН снижение сократительной функции миокарда может быть также результатом способности высоких концентраций ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 активировать металлопротеиназы, вызывая деградацию внеклеточных белков, индуцировать разрушение фибриллярного коллагенового матрикса. Развитие фиброза у таких больных связано со способностью данных цитокинов усиливать продукцию фибробластов. Снижение эластичности миокарда вследствие развития в нем фиброза в результате гиперпродукции цитокинов является причиной нарушения диастолической функции ЛЖ.

Следовательно, результаты данного исследования продемонстрировали, что уровни провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с ХСН ассоциированы с тяжестью клинических проявлений ХСН и морфофункциональными изменениями ЛЖ в процессе прогрессирования ХСН.

Так же, в результате корреляционного анализа было выявлено, что уровень ИЛ-6 сыворотки крови коррелировал с эндотелий зависимой вазодилатацией правой плечевой артерией ( $r = -0,80$ ,  $p < 0,05$ ) по мере развития и прогрессирования ХСН (рисунок 20).



**Рисунок 20. Взаимосвязь ИЛ-6 сыворотки крови с эндотелий зависимой вазодилатацией правой плечевой артерии у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.**

Уровень высоко чувствительного С-РБ сыворотки крови (см. таблицу 12) у больных ХСН коррелировал с показателями, отражающими структурно-функциональное состояние общих сонных артерий. В частности, имелась

корреляция средней силы с толщиной интима-медиального слоя ( $r= 0,65$ ,  $p<0,05$ ) и значимая корреляционная связь с показателями гемодинамики сонной артерии:  $V_{ps}$  ( $r= 0,76$ ,  $p<0,05$ ) и  $V_{ed}$  ( $r= 0,86$ ,  $p<0,05$ ).

Учитывая, что в основе развития ИБС лежит процесс атеросклероза, нами была проведена оценка липидного спектра крови у больных, имеющих как адаптивное, так и дезадаптивное ремоделирование ЛЖ. В таблице 13 представлены полученные данные.

**Таблица 13.**

**Динамика липидного спектра крови у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ ( $M\pm m$ )**

Показатель	Группа А n=63 (63%)	Группа В n=37 (37%)
Холестерин, моль/л	5,97±1,18	4,17±0,32*
ЛПНП, ммоль/л	3,41±0,91	3,08±0,66*
ЛПВП, моль/л	0,89±0,24	0,86±0,18
ЛПОНП, моль/л	0,91±0,58	0,65±0,36*
ТАГ, г/л	2,8±0,98	1,83±0,32*

Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p<0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

У больных с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием ЛЖ были выявлены высокие уровни атерогенных липидов сыворотки крови (общий ХС, ЛПНП, ТАГ) при низком уровне антиатерогенного ЛПВП.

У пациентов на фоне развития дезадаптивного ремоделирования отмечалось снижение уровня общего холестерина сыворотки крови по сравнению с пациентами, имеющими адаптивное ремоделирование ЛЖ. Также у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ уровень ПНП сыворотки крови был ниже, чем у пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ. Однако по мере

развития дезадаптивного ремоделирования на фоне снижения атерогенных липидов не происходило повышения ЛПВП.

Таким образом, выявленные связи характеризуют общность процессов ремоделирования эластических артерий, включающее утолщение интимы и уменьшение эластичности сосудов, происходящие на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов сыворотки крови и ремоделирования ЛЖ с пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью.

В итоге данного раздела можно сделать следующее заключение: процесс ремоделирования ЛЖ у пациентов у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью непосредственно связан с процессами эндотелиальной дисфункции и иммунной активацией. Нами отмечено, что развитие дезадаптивной фазы ремоделирования ЛЖ сопровождается резким подъемом уровня провоспалительных цитокинов и ВЧ С-РБ сыворотки крови. Также отмечено, что переход в фазу дезадаптации характеризуется выраженным нарушением вазорегулирующей функции эндотелия.

## ГЛАВА 4.

### Влияние розувастатина на клинико-инструментальные и лабораторные показатели у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.

Прием розувастатина в суточной дозе 20 мг сопровождался улучшением клинического состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Полученные данные представлены в таблице 14.

**Таблица 14.**

#### Влияние розувастатина на клиническое состояние у больных ХСН с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием левого желудочка (M±m)

Показатель	Группа А n=63 (63%)		Группа В n=37 (37%)	
	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца
ФК ХСН	2,07 ± 0,47	1,97 ± 0,62*	3,6 ± 0,5**	3,0 ± 0,71*
Тест с 6-ти минутной ходьбой, м	308,2 ± 107,05	346,66 ± 41,63 *	183,1 ± 53,1	245,5 ± 58,4 **
ШОКС, баллы	4,8±0,3	3,2±0,5*	8,1±0,7**	5,84±0,6* **

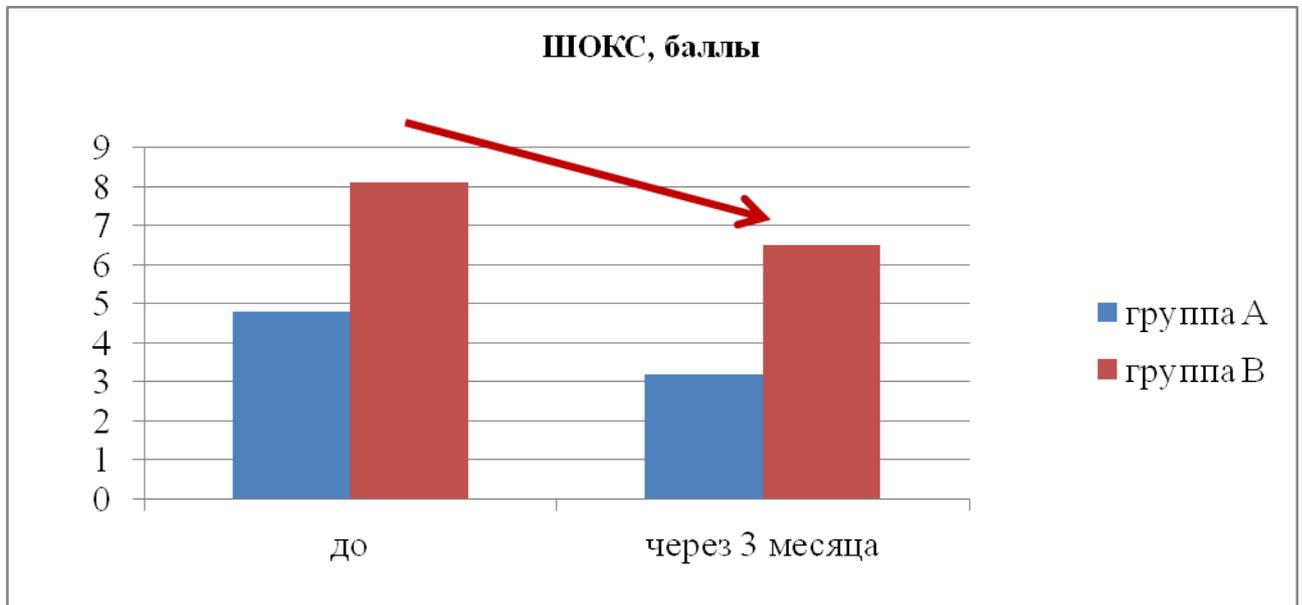
Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

Как видно из полученных данных, дополнительный прием розувастатина в течение 3-х месяцев привел к существенному снижению проявлений сердечной недостаточности у пациентов, как с адаптивным, так и с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ. Так суммарный средний бал по шкале ШОКС

у пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ снизился на 34%, а у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ - на 28% ( $p > 0,05$ ). Данные представлены на рисунке 21.

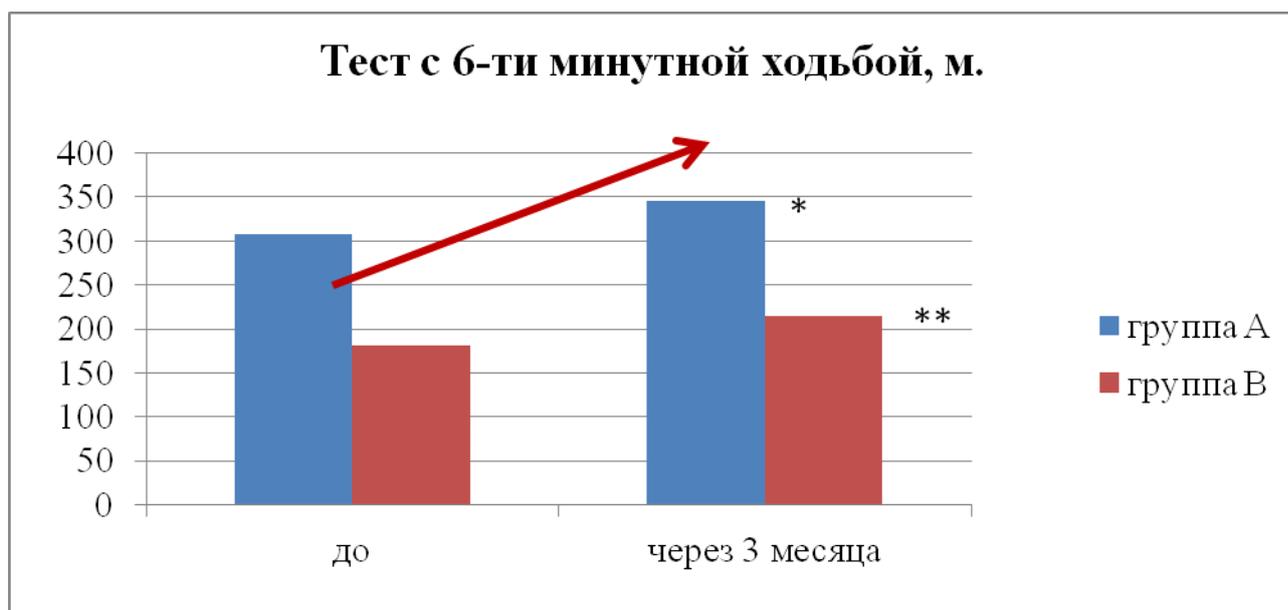


\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 21. Динамика клинического состояния у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг (по данным ШОКС).**

Дистанция теста с 6-ти минутной ходьбой при дополнительном приеме розувастатина в группе пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ увеличилась в среднем с 308,2 метров до 346,6 метров, а в группе пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ со 183,1 метра до 245,5 метров. Динамика этого показателя отражена на рисунке 22.

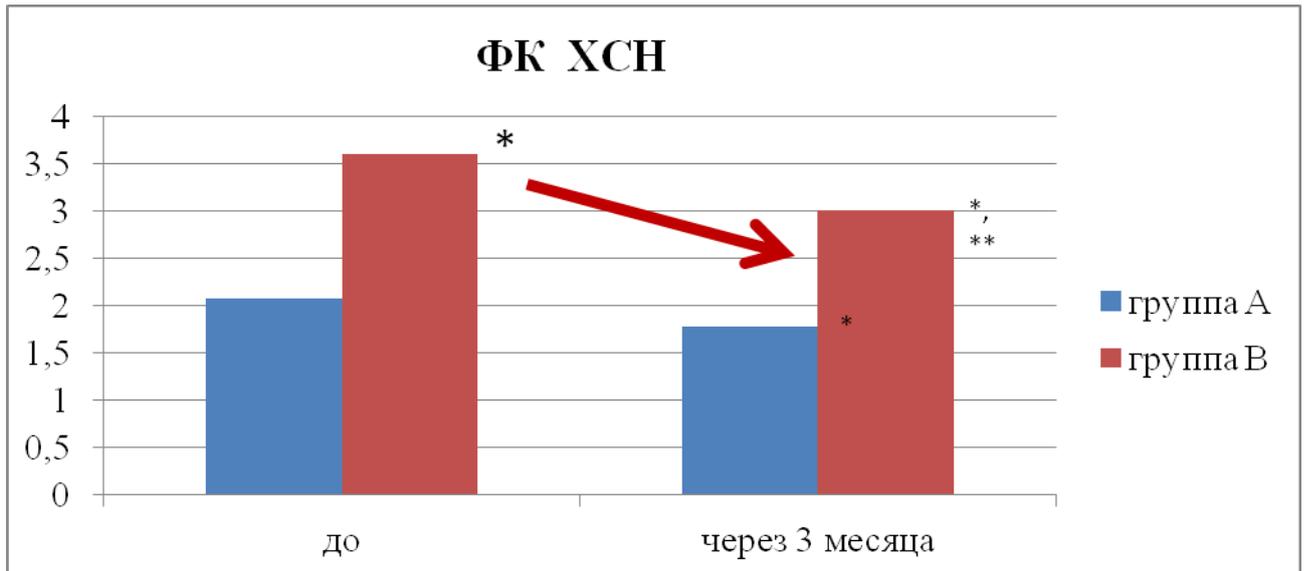


\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 22. Динамика теста с 6-ти минутной ходьбой на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов обеих групп.**

Позитивное влияние розувастатина на клиническое течение ХСН сопровождалось достоверным снижением ФК ХСН как в группе адаптивного, так и в группе дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Изменения ФК в обеих группах представлены на рисунке 23.



\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 23. Динамика ФК ХСН на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов обеих групп.**

Положительная динамика клинических симптомов у пациентов обеих групп сопровождалась позитивными изменениями показателей ремоделирования ЛЖ. В таблице 15 представлены данные ЭХО-кардиографического исследования пациентов с ХСН через 3 месяца на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг.

Таблица 15.

**Динамика структурно-функциональных показателей миокарда у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг (M±m)**

Показатель	Группа А n= 63 (63%)		Группа В n=37 (37%)	
	до лечения	спустя 3 месяца	до лечения	спустя 3 месяца
КДР, мм	57,7 ± 7,66	54,4±5,57	72,7 ± 7,37	69,2±3,8**
КСР, мм	41,64 ± 7,92	38,4±5,5	60,44 ± 8,16	55,4±3,9
КДО, мл	168,5 ± 50,5	145±32,3	281,8 ± 62,8	249,6±31,2**
КСО, мл	81,08 ± 34,7	65,1±22,08	187,3 ± 55,9	150±25,2
ФВ,%	53,7 ± 8,34	55,8±6,7	34,4 ± 7,76	39,7±4,8**
ММ, гр	244,8 ± 70,52	203,3±57,6	298,1 ± 81,4	269,1±38,5
ОТС ЛЖ	0,48 ± 0,1	0,44±0,04	0,37± 0,06	0,37±0,02
МС, дин/см <sup>2</sup>	232,5 ± 76,5	271,6±69,01	291,1 ± 78,2	285,3±62,5**
ФВ/МС	0,25 ± 0,1	0,22±0,07*	0,12 ± 0,05	0,14±0,04**
Ve, м/с	0,63 ± 0,19	0,59±0,13	0,78 ± 0,26	0,63±0,06
Va, м/с	0,74 ± 0,19	0,74±0,14	0,4 ± 0,17	0,58±0,31
Е/А	0,87 ± 0,39	0,82±0,27*	1,99 ± 0,6	1,31±0,82*
ВИР, мс	129,85 ± 22,6	137,6±30,02	91,7 ± 9,7	109±26,8

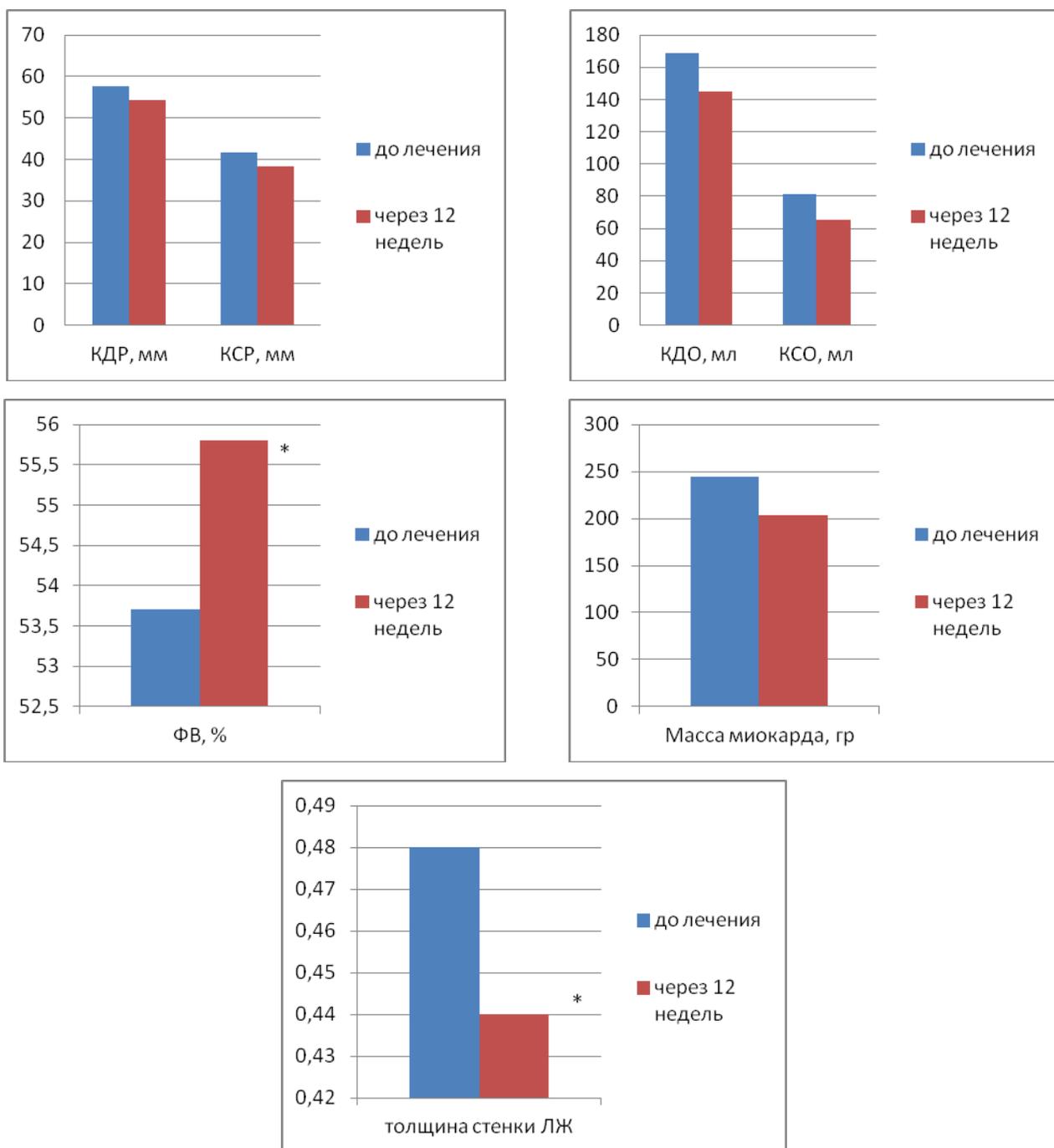
Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

Как видно из представленных в таблице 15 данных, дополнительный прием розувастатина в суточной дозе 20 мг сопровождался выраженным регрессом параметров ремоделирования ЛЖ у пациентов обеих групп. Происходило

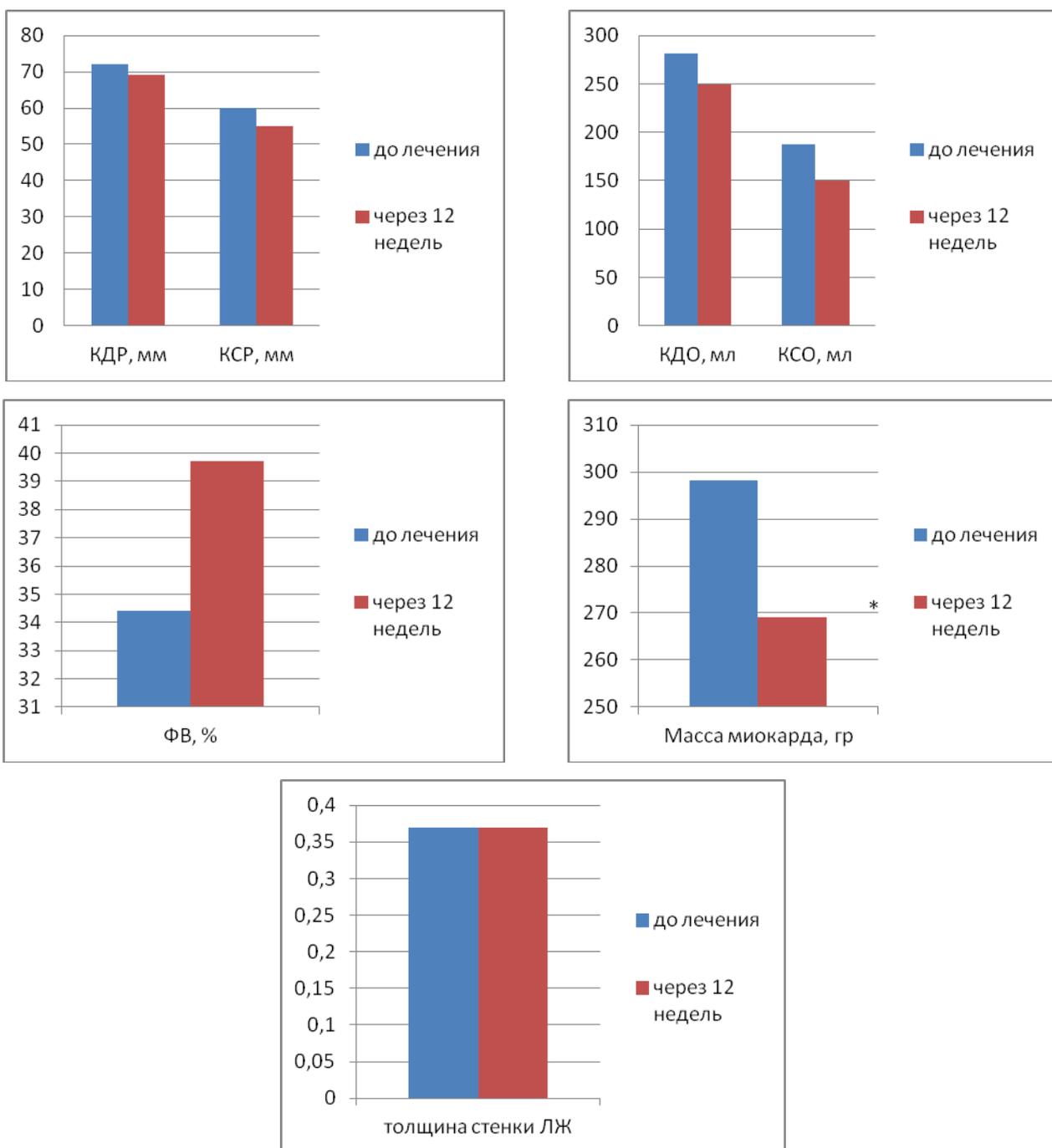
достоверное снижение массы миокарда у пациентов обеих групп. Отмечено уменьшение линейных (КДР, КСР) и объемных (КДО, КСО) параметров миокарда левого желудочка у пациентов обеих групп (рисунок 24, 25).



Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения.

**Рисунок 24. Динамика показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов группы А.**



Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения.

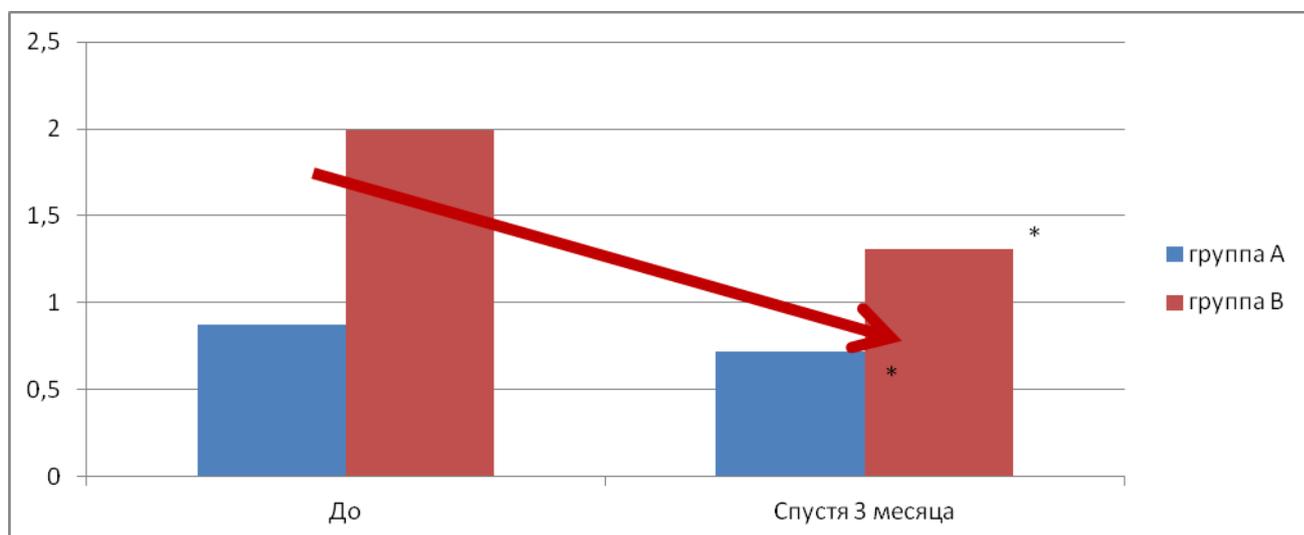
**Рисунок 25. Динамика показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов группы В.**

Как было уже отмечено в главе 3, у пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ исходно преобладающим вариантом ремоделирования являлась концентрическая гипертрофия, а у пациентов с дезадаптивным

ремоделированием ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. На фоне дополнительного приема розувастатина у 7% пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ нормализовалась геометрия ЛЖ. В то же время у лиц, имеющих дезадаптивное ремоделирование ЛЖ, достоверных изменений в структуре типов ремоделирования не произошло.

Данные положительные изменения сопровождались выраженным снижением миокардиального стресса и достоверным приростом сократимости миокарда. Так показатель ФВ/МС увеличился на 14,2% в группе пациентов, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ, и на 36% в группе пациентов, имеющих дезадаптивное ремоделирование ЛЖ. Необходимо отметить тот факт, что ФВ ЛЖ осталась практически неизменной у пациентов обеих групп.

Благоприятные изменения геометрии ЛЖ сопровождались улучшением диастолической функции ЛЖ в виде положительного изменения структуры диастолического наполнения (Е/А) в обеих группах (рисунок 26).



Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

**Рисунок 26. Динамика Е/А на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов обеих групп.**

Через 12 недель дополнительного приема розувастатина в суточной дозе 20 мг помимо положительных изменений показателей центральной гемодинамики у пациентов обеих групп происходили изменения и в периферической гемодинамике. В таблице 16 представлены данные, характеризующие функцию эндотелия у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью через 12 недель лечения розувастатином.

Таблица 16.

**Состояние функции эндотелия у пациентов с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием ЛЖ через 12 недель дополнительного приема розувастатина в суточной дозе 20 мг (M±m)**

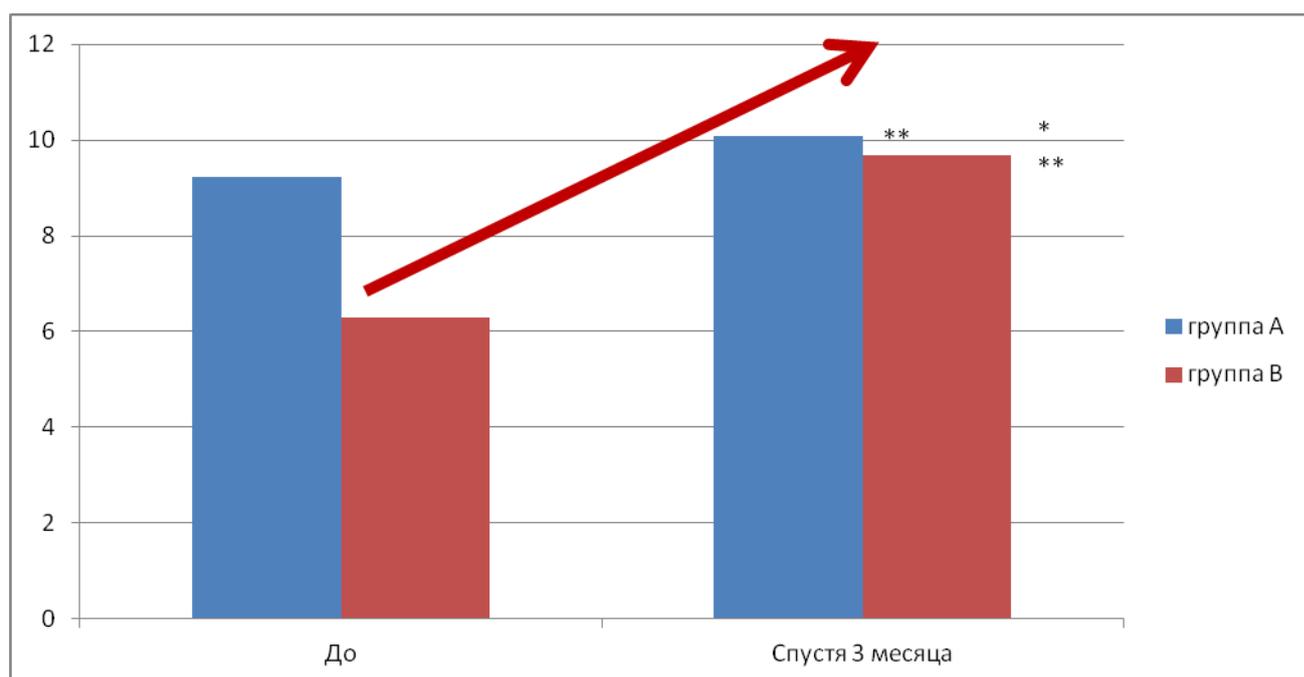
Показатель	Группа А n= 63 (63%)		Группа В n=37 (37%)	
	до лечения	спустя 3 месяца	до лечения	спустя 3 месяца
Диаметр правой плечевой артерии (d), мм до пробы	4,18±0,5	4,43 ± 0,58*	4,16±0,63	4,25 ± 0,41*
ЭЗВД, %	9,24±3,96	10,08 ± 0,87	6,3±3,86**	9,67 ± 0,59 *, **
Пиковая систолическая скорость кровотока (Vps), см/с	70,16±18,08	63,7 ± 19,42	66,6±17,77	64,9 ± 11,25
Прирост пиковой систолической скорости кровотока после реактивной гиперемии, (Δ Ved) %	43,33±27,14	54,01 ± 3,62	28,78±19,03 **	36,8 ± 4,11 *

Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

У пациентов обеих групп на фоне стандартной терапии ХСН с использованием розувастатина через 12 недель было отмечено достоверное увеличение диаметра правой плечевой артерии до пробы с реактивной гиперемией. Нами также отмечено достоверное улучшение ЭЗВД у пациентов группы В. У пациентов группы А также имела место тенденция к увеличению ЭЗВД, но это улучшение не носило достоверный характер (рисунок 27).



Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

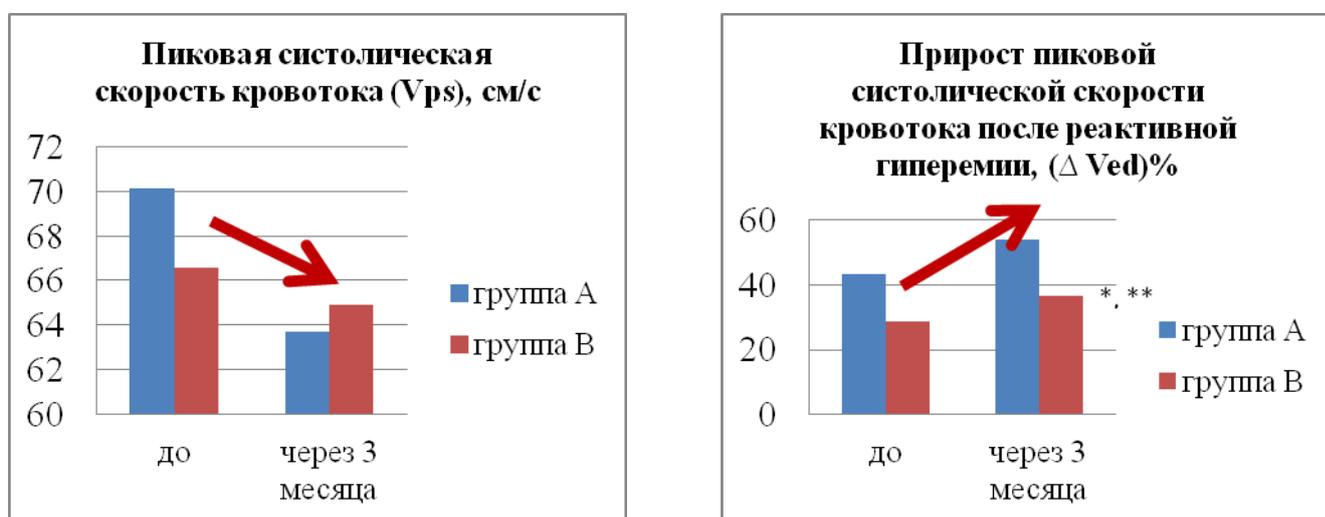
\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 27. Динамика ЭЗВД на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов обеих групп.**

Полученные нами данные у больных с адаптивным ремоделированием ЛЖ можно расценивать как положительные, потому что торможение процесса ХСН является одной из задач современной терапии данного синдрома. А поскольку нами в предыдущей главе была отмечена тесная взаимосвязь между ремоделированием левого желудочка и состоянием ЭЗВД у больных с ХСН,

данные результаты лечения можно расценивать как сдерживающее влияние розувастатина на процессы структурного и функционального ремоделирования сердца и сосудов.

Увеличение уровня ЭЗВД плечевой артерии рассматривается как показатель выраженности сосудистого эффекта терапии. Так у пациентов группы В спустя 12 недель помимо значительного прироста ЭЗВД, также произошла стабилизация средней пиковой систолической скорости кровотока и увеличение ее прироста на фоне реактивной гиперемии у пациентов обеих групп (рисунок 28).



\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 28.** Динамика пиковой систолической скорости кровотока (Vps) и прироста пиковой систолической скорости кровотока ( $\Delta Ved, \%$ ) на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов обеих групп.

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии розувастатина на ЭЗВД плечевой артерии, что может свидетельствовать об улучшении функционального состояния эндотелия у больных с ИБС осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью.

В нашем исследовании также была проведена оценка состояния общих сонных артерий через 12 недель дополнительного приема розувастатина в суточной дозе 20 мг. Полученные данные представлены в таблице 17, 18.

**Таблица 17.**

**Ультразвуковая оценка сосудистого русла общих сонных артерий через 12 недель на фоне дополнительного приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов ХСН имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ (M±m)**

Показатель	Левая общая сонная артерия n=63 (63%)		Правая общая сонная артерия n=37 (37%)	
	До лечения	Через 12 недель	До лечения	Через 12 недель
Диаметр (d), мм	6,73±1,04	6,91±0,61	6,91±0,95	6,78±0,28*
Комплекс интима-медиа (КИМ), мм	1,14±0,22	1,10±0,14	1,16±0,74	1,11±0,21
Пиковая систолическая скорость кровотока (Vps), см/с	46,65±22,12	69,4±7,32*	58,52±26,28	55,6±0,12*
Максимально конечно-диастолическая скорость кровотока (Ved), см/с	14,26±9,59	13,57±3,64*	14,26±9,18	10,4±1,21*
Индекс периферического сопротивления (RI)	0,9±0,3	1,44±0,73*	0,91±0,4	1,08±0,21

Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя до лечения.

Таблица 18.

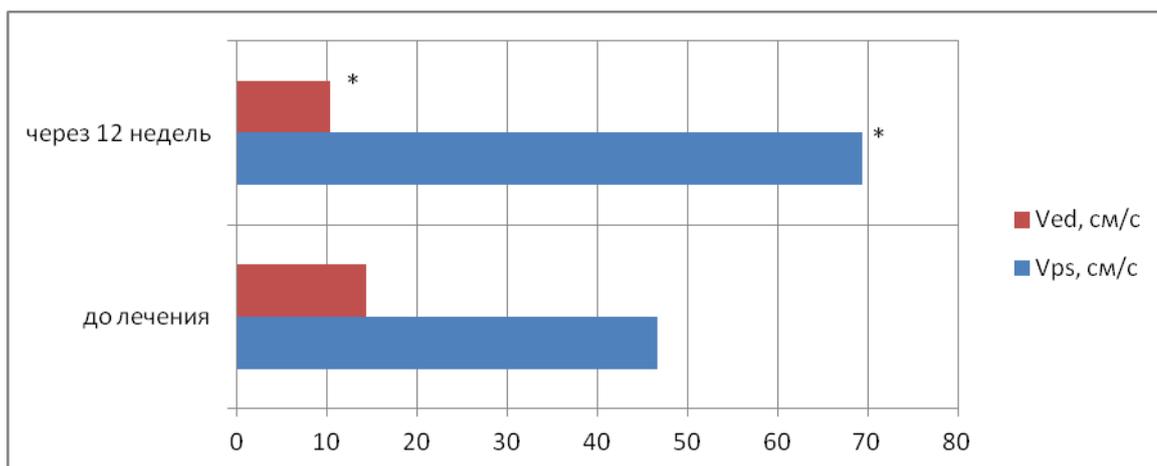
**Ультразвуковая оценка сосудистого русла общих сонных артерий через 12 недель на фоне дополнительного приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов ХСН имеющих дезадаптивное ремоделирование ЛЖ ( $M \pm m$ )**

Показатель	Левая общая сонная артерия n=63 (63%)		Правая общая сонная артерия n=37 (37%)	
	До лечения	Через 12 недель	До лечения	Через 12 недель
Диаметр (d), мм	6,47±0,99	5,8±0,28*	6,53±0,91	6,06±0,21*
Комплекс интима-медиа (КИМ), мм	1,18±0,27	1,15±0,21	1,20±0,26	1,10±0,14
Пиковая систолическая скорость кровотока (Vps), см/с	59,5±17,02	55,6±4,62*	57,09±18,6	57,6±4,65*
Максимально конечно-диастолическая скорость кровотока (Ved), см/с	14,32±4,88	10,4±2,65*	14,45±2,8	12,3±1,01*
Индекс периферического сопротивления (RI)	1,05±0,58	1,04±0,26*	0,99±0,36	1,03±0,26

Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя до лечения.

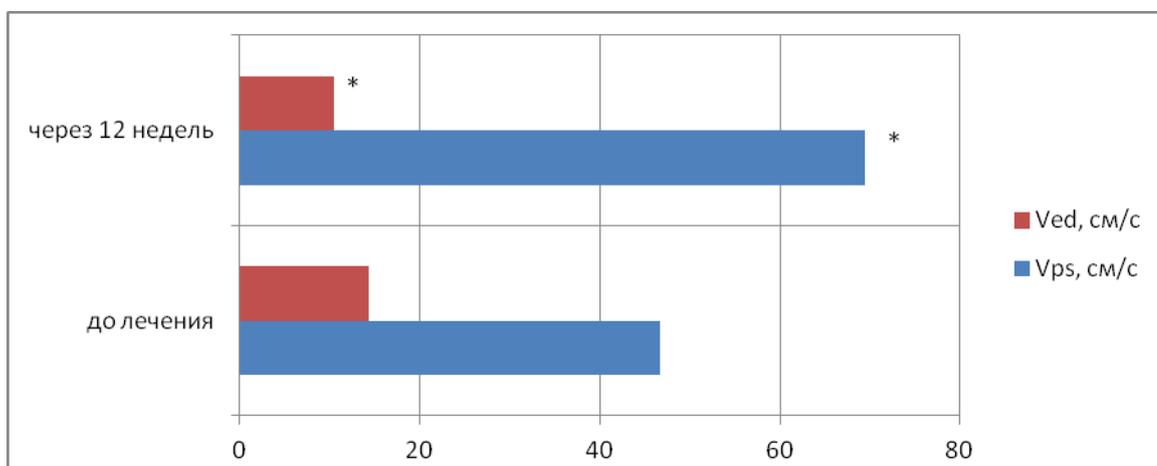
Из представленных табличных данных видно, что на фоне дополнительного приема розувастатина происходило достоверное уменьшение диаметра сосудов правой и левой общих сонных артерий у пациентов обеих групп. На фоне уменьшения диаметра происходила стабилизация скоростных показателей общих сонных артерий. На рисунках 29, 30 отражена динамика скоростных показателей в общих сонных артериях.



Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя до лечения.

**Рисунок 29. Динамика скоростных показателей общих сонных артерий через 12 недель на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов ХСН, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ.**



Примечание:

\* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя до лечения.

**Рисунок 30. Динамика скоростных показателей общих сонных артерий через 12 недель на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов ХСН, имеющих дезадаптивное ремоделирование ЛЖ.**

Таким образом, обобщая результаты оценки показателей ультразвукового исследования общих сонных артерий спустя 12 недель, можно предположить, что процесс атеросклеротического поражения артерий взаимосвязан с процессами прогрессирования ХСН. Использование розувастатина на фоне базисной терапии ХСН улучшает клиническое состояние больных ИБС осложненной постинфарктной ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке и замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования, а также влияет на функциональное состояние эндотелия сосудов эластического и мышечного типов.

Через 12 недель исследования нами была проведена оценка показателей маркеров активации иммунной системы у пациентов обеих групп. Полученные данные представлены в таблице 19.

**Таблица 19.**

**Динамика маркеров активации иммунной системы у больных ХСН ишемической этиологии на фоне дополнительного приема розувастатина в суточной дозе 20 мг (M±m)**

Показатель	Группа А n= 63 (63%)		Группа В n= 37 (37%)	
	До лечения	Спустя 12 недель	До лечения	Спустя 12 недель
ВЧ С-РБ, мг/мл	25,99±26,3	9,66±6,54*	43,41±11,9**	15,32±9,6*
ИЛ-6, пг/мл	4,43±5,32	2,32±1,83	27,76±15,33**	7,38±1,85
ФНО-α, пг/мл	11,1±7,62	3,4±0,9*	39,1±24,5**	10,3±7,65*

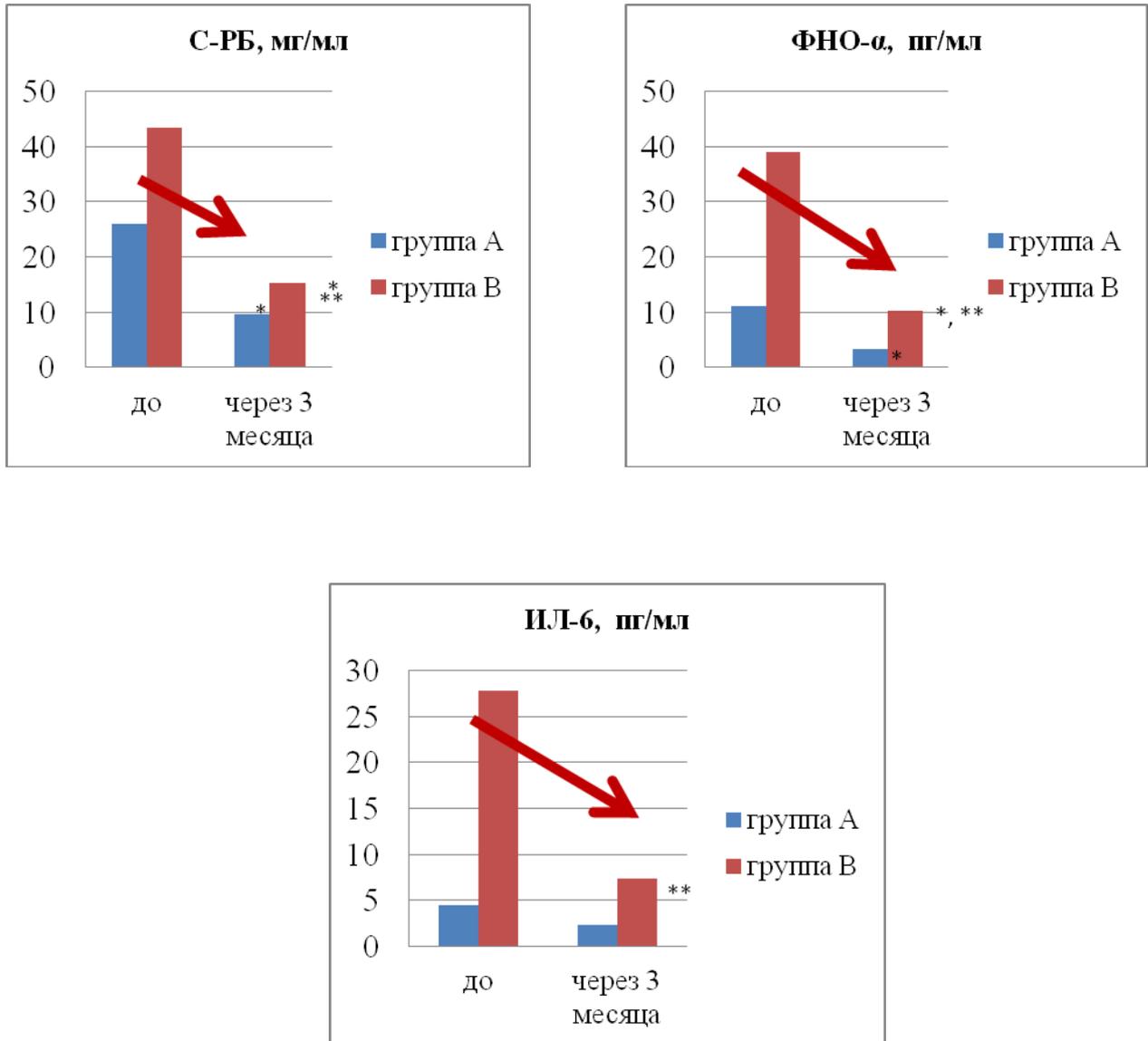
Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

Из представленных в таблице данных видно, что у пациентов обеих групп выявлено статистически значимое снижение уровня ВЧ С-РБ ( $p < 0,05$ ). У пациентов, имеющих адаптивное ремоделирование ЛЖ, отмечено достоверное снижение концентрации ВЧ С-РБ сыворотки крови на 62% по сравнению

с первым днем обследования. У пациентов, имеющих дезадаптивное ремоделирование ЛЖ, уровень ВЧ С-РБ снизился на 65% (рисунок 31).



Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

**Рисунок 31. Динамика маркеров иммунной активации у пациентов ХСН на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг.**

Также происходило заметное снижение уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Так, у пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ уровень ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 сыворотки крови уменьшился на 69% и 51% соответственно, у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ 58% и 39% соответственно (рисунок 31).

Как известно, статины обладают различными плеотропными эффектами, которые включают в себя способность ингибировать воспалительную реакцию. Одним из подтверждений того, что статины обладают противовоспалительным действием, явились опыты С. Sparrow и соавт. (2001), в которых на классической модели воспаления (отек лапы мыши, вызванный коррагеном) было установлено, что симвастатин оказывал такое же предупреждающее действие, как и индометацин. Ингибируя синтез холестерина, статины также ингибируют синтез нестероидных изопреноидов, обладающих провоспалительными свойствами. Данные вещества образуются из мевалоновой кислоты при участии фермента ГМК-КоА редуктазы. Конечным звеном противовоспалительного действия многих статинов является активация ядерных рецепторов под действием пролифератора пероксисом (PPAR $\alpha$ ), что приводит к снижению активности ядерного фактора транскрипции NF-каппа В.. Этот фактор регулирует экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что розувастатин оказывает иммуотропное действие при постинфарктной ХСН. Это созвучно с результатами ряда исследований, где так же отмечена корреляция провоспалительных цитокинов с тяжестью клинических проявлений ХСН, уменьшением продолжительности жизни, а снижение их концентрации на фоне лечения ассоциируется с клиническим улучшением (Ребров А.П., Толстов С.Н., 2007). Также в исследовании JUPITER было показано снижение уровня ВЧ С-РБ, общей смертности и снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий (Ridker P.M. et al., 2008). В нашем исследовании уровень ВЧ С-РБ и провоспалительных цитокинов статистически значимо снижались на фоне лечения розувастатином в обеих группах, что свидетельствует об уменьшении

воспаления и ассоциируется со снижением декомпенсации деятельности сердца и, соответственно, риска неблагоприятного течения.

Все пациенты на момент включения в исследование по шкале SCORE оценки риска смерти от ССЗ входили в группу высокого и очень высокого риска. Практически у всех пациентов спустя 3 месяца от начала лечения розувастатином в суточной дозе 20 мг был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП (<2,5 ммоль/л), согласно рекомендациям ВНОК (2010г) (таблица 20).

**Таблица 20.**

**Динамика липидного спектра крови у больных ХСН на фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг**

Показатель	Группа А n= 63 (63%)		Группа В n=37 (37%)	
	до лечения	спустя 3 месяца	до лечения	спустя 3 месяца
Холестерин, ммоль/л	5,97±1,18	4,19±0,46*	4,17±0,86**	3,64±0,7*
ЛПНП, ммоль/л	3,41±0,91	2,46±0,61	2,86±0,6**	2,34±0,7
ЛПОНП, ммоль/л	0,91±0,58	0,72±0,12*	0,65±0,36	0,61±0,29
ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,24	0,93±0,18	0,86±0,18**	0,91±0,04
ТАГ, г/л	2,0±1,3	1,27±0,7*	1,43±0,32**	1,13±0,25*

Примечание:

\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей группы до лечения;

\*\* достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от аналогичного показателя группы А.

В итоге данного раздела можно сделать следующее заключение: дополнительный прием розувастатина сопровождается достоверным улучшением как систолической, так и диастолической функции ЛЖ, а также уменьшением степени выраженности иммунной активации и улучшением вазорегулирующей функции эндотелия у больных ХСН ишемической этиологии. В работе впервые проанализирована безопасность и эффективность применения розувастатина в суточной дозе 20 мг на фоне стандартной терапии у пациентов с ХСН ишемической этиологии в зависимости от выраженности ремоделирования ЛЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы является ишемическая болезнь сердца, в значительной степени определяющая уровень летальности в популяции. Согласно национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010), при наличии клинически выраженных признаков данного синдрома, в России ежегодно умирают более 600 тысяч больных. Таким образом, ХСН вносит основной вклад в те 55-57% от общей смертности в нашей стране, которая в последние 10-15 лет составляет смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно специальным исследованиям, во многих регионах России распространенность ХСН составляет около 7-8% в общей популяции населения, что в несколько раз выше, чем в странах Западной Европы.

У 2/3 пациентов ХСН в России ассоциируется с ИБС. При этом ХСН явившейся следствием ИБС оказывается наиболее неблагоприятной по течению и прогнозу.

С практической точки зрения, ХСН – это синдром, для которого характерны определенные симптомы и клинические признаки, возникающие в результате нарушения структуры и функции сердца. Структурная перестройка и дилатация камер сердца, уменьшение растяжимости кардиомиоцитов и подвижности стенок левого желудочка, задержка натрия и воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, а также нейрогуморальная активация – это звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН (Булгак А.Г., Островский Ю.П., 2009).

Пациенты, страдающие заболеванием сердца, могут не иметь выраженных симптомов и внешних признаков болезни, пока их состояние остается «компенсированным». У многих пациентов с далеко зашедшими заболеваниями сердца компенсация сохраняется в течение длительного времени и признаки и симптомы сердечной недостаточности проявляются внезапно без видимых на то причин. Факторы, вызывающие переход от компенсации к декомпенсации выявлены еще не полностью.

В клиническом понимании основой возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности в настоящее время принято считать ремоделирование миокарда. Процесс ишемического ремоделирования миокарда рассматривается современной кардиологией как сложный многоступенчатый процесс структурно функциональных изменений левого желудочка, проявляющихся эхокардиографически увеличением его массы и дилатацией полостей, что отражается на изменении геометрических характеристик камер сердца и особенностях гемодинамики.

Структурная перестройка и дилатация камер сердца, уменьшение растяжимости кардиомиоцитов и подвижности стенок левого желудочка, задержка натрия и воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, а также нейрогуморальная активация – это звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН (Булгак А.Г., Островский Ю.П., 2009).

Необходимо помнить, что ремоделирование ЛЖ, сопровождающееся увеличением объема полостей ЛЖ является одним из мощных механизмов компенсации, позволяющих поддерживать сердечный выброс на нормальном или околонормальном уровне при значительном снижении глобальной сократительной способности миокарда. За счет этого зачастую на первых этапах не происходит резкого снижения показателей центральной гемодинамики у больных, перенесших инфаркт миокарда, что является отражением действия периферических механизмов компенсации.

У пациентов с ХСН при развитии дезадаптивного ремоделирования, ЛЖ приобретает все более гемодинамически невыгодную геометрическую форму, что сопровождается его значительным снижением систолической функции. Эти данные соответствуют общепринятым представлениям о систолической сердечной недостаточности.

В литературе встречаются данные о том, что нарушение сердечной сократимости не обязательно сопровождается с клиническими признаками сердечной недостаточности, и может присутствовать также и у пациентов без

выраженной клинической картины. Клинические симптомы ХСН напрямую не связаны с дисфункцией левого желудочка, а к активации компенсаторных механизмов приводит активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также повышенный синтез провоспалительных цитокинов. В большинстве случаев при хорошем лечении сердечной недостаточности, ФВ остается в пределах нормальных значений в течение длительного времени. Вместе с тем каждый практический врач сталкивается с таким фактом. Пациенты, у которых выявляется низкая фракция выброса, зачастую способны выполнять значительную физическую нагрузку и имеют низкий функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Это вероятнее всего период перехода от более благоприятного типа ремоделирования (концентрического) к более неблагоприятному типу (эксцентрическому). Главный фактор этого прогрессирования ремоделирования сердца (геометрической) и синдрома хронической сердечной недостаточности (клинически) – присоединение объемной перегрузки. Объемная перегрузка способствует запуску процессов дезадаптации.

Структурной перестройки сердца по результатам эхокардиографического исследования у пациентов с постинфарктной ХСН возможно сочетается с прогрессированием эндотелиальной дисфункции по мере развития и утяжеления ХСН.

В литературе последних лет стало складываться представление о значимой роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании ХСН. Именно дисфункция эндотелия, по мнению ряда исследователей (Radomski M.W., 2003; Денисов 2007), является ведущим механизмом нарушения вазомоторных реакций у больных хронической сердечной недостаточностью. В нашей работе было показано, что процессы патологического ремоделирования неразрывно связаны с нарушением эндотелий зависимой вазодилатации. На фоне развития и прогрессирования ХСН происходят выраженные изменения эндотелий-зависимых ответных реакций сосудов плечевой артерии на окклюзионную пробу. Тем более что у пациентов с ХСН, имеющих дезадаптивное ремоделирование ЛЖ

не только происходит уменьшение числа и выраженности эндотелий-зависимых вазодилататорных реакций на окклюзионную пробу, но и возникают вазоконстрикторные ответные реакции сосудов, свидетельствующие об усилении вазоконстрикторных влияний на гладкомышечные клетки сосудистой стенки со стороны эндотелия. При проведении пробы у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ наблюдалось значительное снижение прироста диаметра сосуда (ЭЗВД  $6,3 \pm 3,86$  %),  $P < 0,05$ ) в ходе реактивной гиперемии (ЭЗВД) со склонностью к вазоконстрикции и снижению скорости кровотока ( $\Delta V_{ps}$   $28,78 \pm 19,03$ %). Это дает основание предполагать, что у пациентов с дезадаптивным ремоделированием, действительно нарушается баланс эндотелий-зависимых вазодилататорных и вазоконстрикторных механизмов регуляции тонуса сосудов.

Хорошо известен тот факт, что при ХСН эндотелий не может продуцировать оксид азота для удовлетворения метаболических потребностей, поражается эндотелий-зависимая вазодилатация, уменьшается стимулированное высвобождение оксида азота на ацетилхолин, брадикинин (Задонченко В.С., 2005). Однако имеется ряд работ, в которых показано, что возможно увеличение базального высвобождения оксида азота, которое и поддерживает адекватную перфузию тканей в покое (Carl J. Pepine, 1998; Манухина Е.Б. и соавт., 2002). Следовательно, стимулированное и базальное высвобождение оксида азота частично диссоциировано у пациентов с ХСН. Изменённая вазодилатация является больше селективной, чем генерализованной при умеренно выраженных клинических симптомах. Нарушенный вазодилатирующий эффект становится генерализованным при прогрессировании ХСН, возможно, благодаря дефектам в гуанилат-циклазной системе, которая определяет ответ гладкомышечных клеток на цГМФ (Волин М.С., 1998).

Доклинические экспериментальные исследования, проведенные J.R. Teerlink (1993) et al. показали, что дисфункция эндотелия является прогрессивным процессом, который зависит от времени и, вероятно, играет незначительную роль на первых стадиях сердечной недостаточности.

В эксперименте у крыс, которым сердечную недостаточность индуцировали путем ишемической перевязки с последующим инфарктом миокарда, не наблюдали никаких признаков эндотелиальной дисфункции через 1 неделю после инфаркта миокарда, а также через 4 и 16 недель после инфаркта миокарда, однако, наблюдалось уменьшение расширения сосудов в кольцах аорты в ответ на ацетилхолин по сравнению с контрольными животными. Кроме того, дисфункция эндотелия появлялась только у крыс с большим инфарктом миокарда.

В нашей работе нами был проведен корреляционный анализ между состоянием вазорегулирующей функции эндотелия и показателями ремоделирования ЛЖ у больных ИБС, осложненной постинфарктной ХСН. Имелась значимая корреляционная связь ЭЗВД правой плечевой артерии с ФВ левого желудочка ( $r=0,44$   $p<0,05$ ), отрицательная корреляционная связь с систолическим миокардиальным стрессом ( $r= -0,71$   $p<0,05$ ), а также с показателем ФВ/МС ( $r=0,82$   $r<0,05$ ).

Таким образом, у пациентов на фоне развития и прогрессирования ХСН параллельно изменениям в деятельности сердца формируются соответствующие нарушения в работе артериальных сосудов – так называемое сосудистое ремоделирование.

Хорошо известен тот факт, что важное место в развитии ИБС с последующим развитием ХСН занимает процесс атеросклероза. Нами была выявлена корреляционная связь диаметра общей сонной артерии с линейными (КДР  $r= 0,47$  КСР  $r = 0,38$ ) и объёмными показателями ЛЖ (КСО  $r= 0,39$   $p<0,05$ ; КДО  $r=0,48$   $p<0,05$ ), с массой миокарда ( $r=0,66$   $p<0,05$ ) и с показателем ФВ/МС ( $r=-0,49$   $p<0,05$ ). Также имелась корреляционная связь КИМ с массой миокарда ( $r= 0,54$   $p<0,05$ ), с толщиной задней стенки ЛЖ ( $r= 0,37$   $p<0,05$ ) и с МЖП ( $r= 0,54$   $p<0,05$ ). Увеличение миокардиального стресса при прогрессирование ХСН также ассоциировалось с увеличением толщины интимомедиального слоя. Основываясь на полученных нами данных, можно предположить, что прогрессирование ХСН и атеросклеротическое поражение сосудов, вероятно,

являются взаимоотношающимися процессами. Эти данные, по сути, служат патогенетическим обоснованием применения статинов при ХСН.

Таким образом, результаты нашего исследования, подтверждают влияние нарушенной сосудо-двигательной функции эндотелия у больных с ИБС осложненной постинфарктной ХСН, на процессы ремоделирования ЛЖ. И исследование вазорегулирующей функции эндотелия является необходимым у данной категории больных, которое позволяет уточнить степень тяжести ХСН.

Сердце, как и любой другой орган, может быть мишенью повреждения, опосредованного иммунной системой (Бершова Т.В. и соавт., 2005). В основе патофизиологических процессов, приводящих к развитию хронической сердечной недостаточности, лежат нарушения насосной функции сердца, систолическая и диастолическая дисфункция желудочков, что свидетельствует о функциональных расстройствах, процессов сокращения и расслабления миокарда (Бершова Т.В. и соав., 2005). Большое значение в этом придается провоспалительным цитокинам ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. По литературным данным известно, что они обладают способностью индуцировать гипертрофию миокарда, оказывать отрицательное инотропное действие, вызывая гемодинамические нарушения и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (Giroir B.P. et al., 1995). Точные данные о причинах активации системы цитокинов у больных ХСН отсутствуют. Однако в ряде экспериментальных работ было показано, что стимулами к продукции цитокинов могут быть гиперактивация симпат-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также состояние хронической гипоксии (John S. Floras, 2013).

В литературе имеются данные, указывающие на повышение продукции цитокинов по мере развития и прогрессирования ХСН (Levine B. et al., 1990; Torre-Amione et al., 1995; Ramani R. et al., 2006). Но авторами не показано влияние этих цитокинов на процессы ремоделирования миокарда. Нами в нашей работе впервые было показано, что процессы патологического ремоделирования ЛЖ на фоне постинфарктного кардиосклероза напрямую связана с выраженностью

иммунной активации и высвобождением провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ВЧ С-РБ.

Выявленный нами параллелизм между эхокардиографическими показателями и содержанием ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 свидетельствует об участии этих цитокинов в процессах дезадаптации сердечной мышцы. Так, имелась корреляция ФНО- $\alpha$  с показателем ФВ/МС, который характеризует удельную контрактильность миокарда ( $r = -0,81$ ,  $p < 0,05$ ). Отмечена корреляционная связь ФНО- $\alpha$  с КДР ЛЖ ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,05$ ), КСР ЛЖ ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,05$ ), также была отмечена корреляционная связь ФНО- $\alpha$  с массой миокарда ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,05$ ) и МС ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ). Имелась корреляционная связь и с состоянием диастолической функции ЛЖ: пик Е и Е/А ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,89$ ,  $p < 0,05$ ). В нашем исследовании получены достоверные данные об изменениях концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в зависимости от выраженности ремоделирования ЛЖ. Значительное скачкообразное повышение ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 отмечено у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ, что может, на наш взгляд, служить еще одним критерием дезадаптивного ремоделирования помимо гемодинамических критериев.

Известно, что все провоспалительные цитокины являются взаимными индукторами. Так повышение ФНО- $\alpha$  усиливает секрецию ИЛ-6, которая стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, нарушая тем самым, определенное равновесие нейрогуморальной регуляции. По данным литературы, течение ХСН сопровождается гиперактивностью симпат-адреналовой системы и увеличением количества катехоламинов (Бершова Т.В. и соав., 2005). В этом смысле ИЛ-6 может являться регулятором функции эндокринной системы и запускает каскад передачи гормонального сигнала. Реакция клетки на повышение сигнала способствует нарушению внутриклеточного кальциевого баланса. Увеличение внутриклеточного содержания кальция в кардиомиоцитах способствует изменению ионного баланса, нарушению электрогенеза и реполяризации миокарда, что способствует запуску процессов патологического ремоделирования.

При этом не исключено, что прогрессирующее ослабление сократимости и развитие ремоделирования связано с ФНО- $\alpha$  индуцированным разрушением фибриллярного колагенового матрикса. В работе С.М. Dollery (1995) и соавт. указано, что ФНО- $\alpha$  обладает способностью повышать активность металлопротеиназ и вызывать деградацию внеклеточных белков. Угнетение процессов пластического обмена в гипертрофированном миокарде может быть следствием межклеточных контактов. В результате гиперэкспрессии ФНО- $\alpha$  усиливается продукция фибробластов в строме миокарда, что приводит к фиброзу сердечной ткани и снижению ее сократительной способности.

Выявленное нами в нашей работе нормальное содержание уровня ИЛ-6 на ранних стадиях ХСН, вероятно, можно рассматривать как следствие компенсаторных реакций, направленных на усиление адаптационных возможностей сердца.

Следует отметить тот факт, что избыточный синтез провоспалительных цитокинов усиливает образование фибробластов в строме миокарда, что ведет к фиброзу. Фиброз, в свою очередь, вызывает увеличение жесткости камеры ЛЖ. В этих условиях происходит развитие выраженной диастолической дисфункции, что подтверждает участие цитокинов в процессах адаптации и дезадаптации сердца при развитии и прогрессировании ХСН.

Не исключено, что наряду с системным действием провоспалительных цитокинов не менее важное патогенетическое значение в развитии ХСН могут иметь их локальные эффекты, обусловленные синтезом ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 непосредственно в миокарде. Одним из факторов усиления локального синтеза указанных цитокинов может быть гипоксическое поражение миокарда, что неизбежно сопровождает течение ХСН (Бершова Т.В. и соавт., 2005).

Таким образом, ХСН имеет сложный многокомпонентный патогенез, включающий иммуно-воспалительную концепцию.

Несмотря на доступность препаратов которые обладают выраженными профилактическими свойствами (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина,  $\beta$ -адреноблокаторы, спиронолактон) отдаленный прогноз больных

сердечной недостаточностью остается неблагоприятным. В настоящее время статины, являются важными компонентами первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако вопрос о применении этих препаратов при хронической сердечной недостаточности остается открытым. Обсуждая вопрос о влиянии статинов на течение ХСН и прогноз пациентов, в первую очередь анализируют плеотропные эффекты этих препаратов (Кулаев Б.Д., Агеев Ф.Т. 2009).

Обращаясь к положительным плеотропным эффектам статинов, можно найти немало подтверждений их благоприятного влияния на течение ХСН.

В проведенном нами исследовании назначение розувастатина в суточной дозе 20 мг в дополнении к стандартной терапии ХСН сопровождалось достоверным улучшением показателей липидного спектра крови и достижением целевых значений липидов у большего числа пациентов независимо от сократительной способности миокарда ЛЖ. В тоже время в нашем исследовании было показано, что наряду с гиполипидемическим действием розувастатин способствовал регрессу структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ. У пациентов обеих групп отмечалось значимое уменьшение выраженности гипертрофии ЛЖ, размеров и объемов сердца. На фоне проводимой терапии нами было отмечено и улучшение показателей диастолической функции миокарда ЛЖ как у пациентов как с адаптивным, так и с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ.

Можно предположить, что имеющиеся позитивные изменения у пациентов обеих групп, скорее всего, связаны с плеотропными эффектами розувастатина: блокированием синтеза мевалоновой кислоты и уменьшением интенсивности фиброза и гипертрофии миокарда (Скибицкий В.В., 2011). Кроме того, на фоне дополнительного приема розувастатина имели место увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение клинического статуса как у пациентов с адаптивным, так и дезадаптивным ремоделированием ЛЖ, что может быть использовано в клинической практике при лечении ХСН.

В настоящее время имеются клинические и экспериментальные данные, указывающие на возможность восстановления нарушенной вазорегулирующей функции эндотелия на фоне терапии статинами (Feron O., Dessy C., Desacer J.P. et al. 2001; Krum H., Bailey M., Meyer W. et al., 2004; Thomas H. et al., 2005).

Многочисленные исследования последних лет позволяют с уверенностью говорить о значимом влиянии статинов на структуру и функцию эндотелиоцитов и эндотелия в целом, а также на гладкомышечный слой сосудистой стенки, что несомненно является важными механизмами действия этих лекарственных средств (Корж А.Н., 2003)

Считается, что ЭЗВД периферических магистральных артерий является интегральной характеристикой структурно-функционального состояния эндотелия. Эндотелий становится новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Кулев Б.Д., 2009; Аронов Д.М., 2008). Увеличение уровня ЭЗВД плечевой артерии в нашем исследовании рассматривается как показатель выраженности сосудистого эффекта терапии. Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии активности терапии розувастатина на ЭЗВД плечевой артерии, что может свидетельствовать об улучшении функционального состояния эндотелия у пациентов ХСН ишемической этиологии.

Влияние терапии статинами на сосудодвигательную функцию эндотелия связывают с их способностью повышать синтез оксида азота эндотелиальными клетками путем стабилизации матричной РНК eNOS (Laufs U., Liao J.K. 1998), а также увеличением активности eNOS в результате её фосфолирирования с участием протеинкиназы-В эндотелиальными клетками (Кулев Б.Д., 2009; Kureishi J. et al. 2001).

В экспериментальной работе J. Igarshi et al. (2007) на культуре клеток аорты показали липиднезависимые механизмы увеличения уровня оксида азота под действием аторвастатина.

Также экспериментально доказано, что статины могут увеличивать активность eNOS человека путем стабилизации матричной РНК этого фермента,

тем самым приводя к повышению синтеза оксида азота эндотелием (Тарасов А.А., Бабаева А.Р., 2010).

При корреляционном анализе связи между динамикой ЭЗВД и динамикой липидного спектра крови в обеих группах статистически значимая связь не выявлена. Этот факт на наш взгляд подтверждает независимость развития плеотропного и гиполипидемического действия розувастатина.

Результаты исследования показали, что у пациентов обеих групп произошло достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  ИЛ-6) и ВЧ С-РБ сыворотки крови как у пациентов с адаптивным, так и дезадаптивным ремоделированием ЛЖ. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов изучавших эту проблему. Одним из подтверждением того, что статины обладают противовоспалительным действием, явился опыт С. Sparrow и соавт. (2001), в котором, на классической модели воспаления (отек лапы мыши, вызванной коррагеном), было установлено, что симвастатин оказывал такое же предупреждающее действие, как и индометацин. Ингибируя синтез холестерина, статины также ингибируют синтез нестероидных изопреноидов обладающих провоспалительными свойствами. Данные вещества образуются из мевалоновой кислоты при участии фермента ГМК-КоА редуктазы. Конечным звеном противовоспалительного действия многих статинов является активация ядерных рецепторов под действием пролифератора пероксисом (PRAR $\alpha$ ), что приводит к снижению активности ядерного фактора транскрипции NF-каппа В.. Этот фактор регулирует экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что розувастатин оказывает иммуотропное действие при постинфарктной ХСН. Это созвучно с результатами ряда исследований, где так же отмечена корреляция провоспалительных цитокинов с тяжестью клинических проявлений ХСН, уменьшением продолжительности жизни, а снижение их концентрации на фоне лечения ассоциируется с клиническим улучшением (Ребров А.П., Толстов С.Н.,

2007). Также в исследовании JUPITER, было показано снижение уровня ВЧ С-РБ, общей смертности и снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий (Ridker P.M. et al., 2008). В нашем исследовании уровень ВЧ С-РБ и провоспалительных цитокинов статистически значимо снижались на фоне лечения розувастатином в обеих группах, что свидетельствует об уменьшении воспаления и ассоциируется со снижением декомпенсации деятельности сердца и, соответственно, риска неблагоприятного течения.

Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают, что процесс ремоделирования ЛЖ непосредственно связан с процессами эндотелиальной дисфункции и иммунной активацией. Нами отмечено, что развитие дезадаптивной фазы ремоделирования ЛЖ сопровождается резким подъемом уровня провоспалительных цитокинов и С-РБ сыворотки крови. Также отмечено, что переход в фазу дезадаптации характеризуется выраженным нарушением вазорегулирующей функции эндотелия.

Полученные в работе данные свидетельствуют о безопасности и эффективности применения розувастатина в суточной дозе 20 мг на фоне стандартной терапии у пациентов с ХСН различной тяжести, развивающейся на фоне постинфарктного кардиосклероза. Прием розувастатина сопровождался достоверным улучшением как систолической, так и диастолической функции ЛЖ, а так же уменьшением степени выраженности иммунной активации и улучшением вазорегулирующей функции эндотелия у больных ХСН ишемической этиологии.

Таким образом, исследование степени нарушения эндотелий зависимой вазодилатации, повышения уровней интерлейкинов в сыворотке крови позволяет отслеживать в динамике не только гиполипидемическое, но и плеiotропное действие статинов, что может являться одним из критериев эффективности проводимой терапии.

Полученные нами данные могут быть использованы в практической медицине, а также могут помочь врачам терапевтам и кардиологам проводить оценку тяжести ХСН и контролировать эффективность проводимой терапии.

**ВЫВОДЫ:**

1. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью связано с тяжестью ХСН и типом ремоделирования ЛЖ.
2. Повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и ВЧ С-РБ в сыворотке крови у больных с ишемической болезнью сердца осложненной постинфарктной сердечной недостаточностью связано со степенью тяжести ремоделирования ЛЖ, достигая 4-х кратного превышения нормы у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ.
3. Выраженность эндотелиальной дисфункции у больных с постинфарктной ХСН тесно взаимосвязана с уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и тяжестью ремоделирования ЛЖ сердца.
4. Прием розувастатина в суточной дозе 20 мг в течение 3-х месяцев у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью сопровождается улучшением вазорегулирующей функции эндотелия и снижением показателей активности иммунной системы.
5. На фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг в течение 3-х месяцев у больных с ИБС, осложненной постинфарктной ХСН наблюдается положительная динамика структурно-функциональных показателей ремоделирования ЛЖ сердца.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении больных с постинфарктной сердечной недостаточностью необходимо учитывать, что нарушение вазорегулирующей функции эндотелия и активация иммунной системы играют существенную роль в развитии и прогрессировании синдрома сердечной недостаточности.
2. В обследование больных имеющих постинфарктную сердечную недостаточность целесообразно включать динамическое исследование вазорегулирующей активности эндотелия, что позволяет оценить степень нарушения функциональной активности сосудистой стенки и, может быть использовано для оценки эффективности проводимой терапии.
3. Необходимо определение уровня высоко чувствительного С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови для выявления дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, что важно для своевременной коррекции проводимой терапии и профилактики декомпенсации заболевания.
4. Целесообразно включение в комплексную терапию больных с постинфарктной сердечной недостаточностью розувастатина независимо от уровня ХС-ЛПНП. Оценка эффективности действия розувастатина должна проводиться не только с точки зрения достижения целевого уровня холестерина, но необходимо оценить выраженность плеiotропных эффектов по степени улучшения ЭЗВД и снижения уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Абдуллаев, Р.Я. Особенности раннего ремоделирования левого желудочка и левого предсердия у больных с острым инфарктом миокарда [Электронный ресурс] / Р. Я. Абдуллаев, В. В. Никонов. – URL : <http://www.emergencymed.org.ua>
2. Агеев В.П. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // ЖСН. – 2002. – Т.3. №4. – С. 190-195.
3. Андреева Е.О. Особенности функционального состояния эндотелия сосудистой стенки и характер гетерогенной вазодилатации у больных ИБС II-III функционального класса стенокардии напряжения / Е.О. Андреева, Л.Б. Корякина и соавт. // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - №3. С. 17-21.
4. Аронов, Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М. Аронов. - М.: Триада-Х, 2000.- 411с.
5. Аронов, Д.М. Плейотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // РМЖ. - 2001.-Т.19.-С. 13-14.
6. Арутюнов, Г.П. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко // Журнал Сердечная Недостаточность.- 2003.- Т.4.- №5. - С. 256-260.
7. Арутюнов, Г.П. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко // Журнал Сердечная Недостаточность.- 2003.- Т.4.- №5. - С. 256-260.

8. Барсук А.Л. Регуляторная роль эндотелия и некоторые аспекты влияния фармакотерапии на его функцию / Л.А. Барсук и соавт. // Современные технологии в медицине. – 2011. - №3. – С. 142-146.
9. Беленков Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Журнал Сердечная Недостаточность.- 2000. - Т.1.-№4.-С. 135-138.
10. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 424 с.
11. Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Кардиология.- 2001. - №5. - С. 100-104.
12. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность.2000. № 2. С. 40—44.
13. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Сердечная недостаточность. 2000;1:4:135-138.
14. Бершова Т.В. Роль фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина 6 в патогенезе недостаточности кровообращения у детей с кардиомиопатиями / Т.В. Бершова, М.И. Баканов, И.В. Чибисов и соавт. // Педиатрия. – 2005. - №2. С. 8-12
15. Булгак А.Г. Современный взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности / А.Г. Булгак, Ю.П. Островский и соавт. // Кардиология в Беларуси. 2009. - №3 (04). - С. 114-127.
16. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной / В.А. Визир, А.Е. Березин // Тер. архив.- 2000.- №4.- С. 77-80.

17. Волин М.С. Механизмы передачи сигнала оксидант - оксид азота в сосудистой ткани / М.С. Волин, К.А. Дэвидсон, П.М. Камински и др. // Биохимия. – 1998. - №63(7). - С. 958-965.
18. Волкова, И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И. И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 96–99.
19. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. / П.В. Волошин, В.А Малахов, А.Н. Завгородняя // Харьков: 2006. – 92с.
20. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Москва, 2009. <http://www.cardiosite.ru/articles/Article.aspx?articleid=10046&rubricid=13>
21. Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // Вестник аритмологии. - 2009. - № 58. –С. 52-59.
22. Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин или розувастатин? Выбор с позиции доказательной медицины / Н.Г. Гоголашвили // Кардиология. – 2012. - №7. – С. 84-92.
23. Головач И.Ю. Ядерный фактор κВ (NF-κB) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний / И.Ю. Головач // Рациональная фармакотерапия. – 2012. - № 3 (24). С. 46-51.
24. Денисов Е.Н. О роли оксида азота в эндотелий зависимой регуляции тонуса сосудов при хронической сердечной недостаточности // Е.Н. Денисов, Я.И. Коц и соавт. // Хроническая сердечная недостаточность. – 2007. - №1.(8) – С. 52-54.
25. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Российские рекомендации, разработано комитетом

- экспертов ВНОК и ОССН. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; №6 (Приложение 3): 1-64.
26. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Национальные клинические рекомендации / Под ред. Р.Г. Органова, М.И. Мамедова // м.: «Силица – Полиграф», 2010. – с. 59-113.
  27. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Российские рекомендации, разработано комитетом экспертов ВНОК и ОССН. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; №6 (Приложение 3):1-64.
  28. Добровольский А.В. Розувастатин – эффективный и безопасный современный гиполипидемический препарат / А.В. Добровольский // РМЖ. – 2012. №14. - С. 728-733.
  29. Доципин В.Л. Практическая электрокардиография / В.Л. Доципин // М.: Медицина, 1987 – 336 с.
  30. Задионченко В.С. Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистая патология / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Сб. науч. тр. второго российского научного форума с международным участием «Кардиология-2000».- М., 2000.- С. 175-181.
  31. Задионченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. // РМЖ. – 2002. – №10. – С. 11-15.
  32. Задионченко В.С. Состояние эндотелия и оксид азота при сердечной недостаточности / Задионченко В.С. и соавт. // Российский медицинский журнал. – 2005. - №1. С. 80-87.
  33. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология.-2002.- №4.- С. 58-65.
  34. Задионченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 772–778.

35. Затейщиков Д.А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом // Фарматека. – 2004. – № 14 (91). <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=422&mid=1085056570>.
36. Зотова Н.В. Синтез оксида азота развитие атеросклероза /Н.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. 2002. 42(4): 58-67.
37. Иванова, О.В. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы) / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов // Тер.арх.-1997.- №6.- С. 75-78.
38. Калюжин В.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – 4. – С. 714-79.
39. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю.А. Карпов // Журнал Сердечная Недостаточность.- 2002.- Т.3.- № 1.- С. 22-24.
40. Козиолова Н.А. Оценка сосудистого ремоделирования у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности хронической сердечной недостаточности / Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина и соавт. // Сердечная недостаточность. – 2010. – №2(58). – С. 83-88.
41. Кошелева Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с нарушением сократительной способностью миокарда левого желудочка, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, и ее роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Н.А. Кошелева, А.П. Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. - №2. – С. 76-82.
42. Кремнева, Л.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клиническая фармакология и терапия.- 2004.- №13.-С. 78-84.

43. Кулев Б.Д. Влияние различных подходов терапиистатинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия / Б.Д. Кулев, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2009. - №5. - С. 4-10.
44. Лазебник Л.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого возраста / Л.Б. Лазебник, С.Л. Постникова // Сердечная недостаточность. – 2000. - №3. – С. 97-102.
45. Лоу М.Р., Уальд Н.Дж., Радника А.Р. Количественный эффект статинов на содержание холестерина липопротеидов низкой плотности, риск развития ишемической болезни сердца и инсультов (систематический обзор и метаанализ) // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 783–789.
46. Мазур, Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Н.А. Мазур // Тер. архив.- 2003.- №3.- С. 84-86.
47. Майрон Д., Фазио С., Мак Раэ Ф. Линтон. Современные перспективы применения статинов // Межд. мед.журн. – 2000; 6: 28–34.
48. Манухина Е.Б. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе. / Е.Б. Манухина, Б.В. Смирин, И.Ю. Малышев и др. // Серия биологическая, Известия РАМН: 2002. С.1- 3.
49. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время  $\beta$ -адреноблокаторов // Кардиология – 1998. - № 12. – С. 4-11.
50. Марцинкевич Г.И. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и их неинвазивная оценка с использованием функциональных проб у лиц с факторами риска развития атеросклероза / Г.И. Марцинкевич, В.Н. Ким, И.А. Ковалев // Кардиология.- 2000.- №12.- С. 56-58.
51. Насонов, Е.Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов // Журнал Сердечная Недостаточность.- 2000.- Т. 1.- №4.- С. 139-143.
52. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (проект третьего пересмотра). Журнал Сердечная недостаточность. – 2009. № 10(2). - С. 64-106.

53. Ольбинская Л.И. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Л.И.Ольбинская, С.Б.Игнатенко // Тер.архив.-2001.-№18.,С.82-84.
54. Ольбинская, Л.И. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, А.В. Ушакова // Кардиология.- 2001.- №3.- С. 29-32.
55. Пархоменко Ю.В. Особенности функции желудочков сердца и эндотелия у геронтологических больных со стабильной стенокардией напряжения при формировании хронической сердечной недостаточности / Ю.В. Пархоменко, Ю.Ю. Кофман, М.В. Чистякова // Забай-й медицинский вестник. – 2007. – №2. – С. 8-12
56. Преображенский, Д. В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко. – М.: Миклош, 2004. – 352 с.
57. Ребров А.П. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и изменения морфо-функциональных параметров сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и возможности коррекции выявленных нарушений симвастатином / А.П. Ребров, С.Н. Толстов // Кардиология.- 2007. - №5. – С. 14-18.
58. Ребров А.П., Сажина Е.Ю. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2005. -№2 (52). – С. 26-31.
59. Рябченко А.Ю. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ишемического инсульта и основные пути ее коррекции / А.Ю. Рябченко и соавт.// Материалы научно-практической конференции «II Оренбургские Пироговские чтения». – 2012. – С. 32-37.

60. Симбирцев, А.С. Биология семейства интерлейкина - 1 человека / А.С. Симбирцев // Иммунология.-1998.- ШЗ.- С. 9-17.
61. Симбирцев, А.С. Интерлейкин - 8 и другие хемокины / А.С. Симбирцев // Иммунология.-1999.- №4.- С. 9-13.
62. Ситникова М.Ю. Влияние ингибиторов АПФ на цитокиновую активацию и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью / М.Ю. Ситникова, К.А. Хмельницкая и соавт.. // Геден Рихтер в СНГ. – 2001. - №4(8).- С. 62-64.
63. Скибицкий В.В. сравнительная эффективность использования розувастатина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка / В.В. Скибицкий, СюАю Прасолова , А.В. Фендрикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. - №6 (129). – С. 138-142.
64. Сметанина, И. Н. Краткосрочное применение симвастатина при сердечной недостаточности ишемической этиологии с низкой фракцией выброса: уровни липидов, маркеры воспаления, показатели систолической и диастолической функции сердца / И. Н. Сметанина и соавт. // Кардиология. – 2006. - №46. - С.44-49
65. Состояние эндотелия и маркеры хронического воспаления у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью / М.Ю. Ситникова, Т.А. Максимова, Н.В. Вахромеева и др.// Журнал Сердечная Недостаточность.- 2002.- Т.3.- №2.- С. 80-82.
66. Сторожаков, Г.И. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности / Г.И. Сторожаков, Д.Б. Утешев // Журнал Сердечная Недостаточность.- 2000.- Т.1.- №4.- С. 131-134.
67. Сукманова И.А. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп / И.А.Сукманова и соавт.// Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9. - №3. – С. 30-34.

68. Сукманова И.А. Показатели функции эндотелия, морфофункциональные параметры сердца и метаболический статус при диастолической сердечной недостаточности у больных разных возрастных групп / И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов, Т.И. Поспелова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. - №3. – С. 72-75.
69. Тарасов А.А. Медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца: фокус на воспаление и эндотелиальную дисфункцию / А.А. Тарасов, А.Р. Бабаева // Лекарственный вестник. – 2010. Т 5. - №7 (39). – С. 18-24.
70. Уразовская И.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И.Л. Уразовская // Креативная кардиология. – 2010. –№2. – С. 5-24.
71. Фомин И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 112–115.
72. Фунс Д. Клиническое значение неоптерина при заболеваниях человека / Д.Фунс, М.Ю.Самсонов, Ж. Рейбнигер, Е.Л.Насонов, Х.Вахтер // Тер. арх. – 1993.- №5. - С. 80-87.
73. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология.- 2001.- №3.- С. 361- 368.
74. Шевченко А.Ю. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю.Л. Шевченко, П.Е. Асташев, С.А. Матвеев, В.Г. Гудымович // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т.6. - №2. – С. 9-15.
75. Шляхто Е.В. Нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации и морфологические изменения лучевой артерии у больных ИБС / Е.В. Шляхто, О.М. Моисеева, Е.А. Мясникова и соавт. // Тер. Архив. – 2005. №9. – С. 39-43.

76. Akira S. Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF) / S. Akira, T. Hirano, T. Taga, T. Kishimoto // *FASEB J.* – 1990. – Vol. 4. – P. 2860-2867.
77. Alonso D. The nitric oxide – endothelin -1 connection / D. Alonso, M.W. Radomski // *Heart. Fail. Rev.* – 2003. – 8(1). – P. 107-115.
78. An S.J. Hoxidasemediates angiotensin II - induced endothelin-1 expression in vascular adventitial fibroblasts / S.N. An, R. Boyd, M. Zhu et al. // *Cardiovas. Res.* – 2007. – 75(4). – P. 702-709.
79. Andreou I. Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: a randomized placebo-controlled study/ I. Andreou, D. Tousoulis, A. Miliou et al. // *Atherosclerosis.* – 2010. – Epub 2009 Nov 10. Vol.1.194–8.
80. Anker S.D. Humoral changes catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia / S.D. Anker, T.P. Chua, P. Ponikowski et al. // *Circulation.* – 1997. – 96. - P. 526-34.
81. Ansari A. Syndrome of cardiac cachexia and the cachectic heart: current prespective. *Progr.* / A. Ansari // *Cardiovasc. Dis.* – 1987. – 30. – P. 45-60.
82. Arai K. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses / K. Arai, F. Lee, A. Miyajima et al. // *Ann. Rev. Biochem.* – 1990.- 59. – P.83.
83. Aukrust P. The cytokine network in congestive heart failure: dysbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators / P. Aukrust, T. Ueland, E. Lien et al. // *Eur. Heart J.* - 1998. - V. 19. - P. A170.
84. Bachetti T. The dynamic balance between heart function and immune activation / T. Bachetti, R. Ferrari // *Europ. Heart J.* – 1998 - 19. - P. 681–682.
85. Bazzoni F. Tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // *N. Engl. Med.* – 1998. – Vol. 334. – P. 1717-1725.
86. Boulanger C. Ouabain, Na<sup>+</sup>-free and K<sup>+</sup>-free solution and relaxations to nitric oxide and nitrovasodilator / C. Boulanger, P.M. Vanhoutte // *Gen. Pharmacol.* – 1991. – № 2. – P. 337-340.

87. Bozkurt B. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt, S.B. Kribbs, F.J. Clubb et al. // *Circulation*. - 1998. - 97. - P. 1382-1391.
88. Brunner H. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working group on Endothelins and Endothelial Factors on the European society of Hypertension / H. Brunner et al. // *J. Hypertens.* - 2005. - № 23 (2). - P. 223-246.
89. Carl J. Pepine. Vascular health as therapeutic target in cardiovascular disease / Carl J. Pepine, D.S. Celermajer, H. Drexler // University of Florida. - 1998. - 14. - P. 653-655.
90. Carswell E.A. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor / E.A. Carswell, L.J. Old et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1975. - 72 - P. 3666-70.
91. Casino P.R. Impaired endothelium-dependent vascular relaxation in patients with hypercholesterolemia extends beyond the muscarinic receptor / P.R. Casino, C.M. Kilcoyne, R.O. Cannon et al. // *Am. J. Cardiol*- 1995. - V.75. - P. 40-44.
92. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet* - 1992. - V. 340. - P. 1111-1115.
93. Cohn J.N. Physiological variables as markers for symptoms, risk and interventions in heart failure / J.N. Cohn // *Circulation*. - 1993. - 87 (VII). - P. 110-114.
94. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C. Dinarello // *Blood* 1996. - № 87. - P. 2095-2147.
95. Dollery C.M. Matrix metalloproteinase and cardiovascular disease / C.M. Dollery, J.D. McEwan, A.M. Henney // *Circ.Res.* 1995. - 77. - P. 863-868.

96. Douglas L. Mann. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease / Douglas L. Mann. // 2<sup>nd</sup> ed. 2010; P. 1-902.
97. Doyama K. Tumor necrosis factor is expressed in cardiac tissue of patients with heart failure / K. Doyama, H. Fujiwara, M. Fukumoto, et al. // Int. J. Cardiol. - 1996. – 54. – P. 217-225.
98. Drexler H. Endothelial dysfunction in human disease / H. Drexler, D. Horing // Cell Cardiol. – 1999. - № 31(1). - P. 51-60.
99. Dzau V.J. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension / V.J. Dzau, G.N. Gibbon // Hypertension. 1991. – Vol. 18 (suppl III): III- 115-121.
100. Economou M. Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by human mononuclear cells. A possible mechanism for its effect in heart failure / E. Economou, M. Toutouza, D. Farmahis et al. // Circulation. - 2007. - V. 96. - P. 1386 - 1389.
101. Endemann D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L. Schiffri // J Am SocNephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1983-1992.
102. Erbs S. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study/ S. Erbs, E.B. Beck, A. Linke et al. // Int. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 7; 146(1). – P. 56 – 63. Epub 2010 Mar 16.
103. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
104. Evans H. Interleukin 1 beta modulates myocardial contraction via dexamethasone sensitive production of nitric oxide / H. Evans, M.J. Lewis, A. Shah // Cardiovasc. Res. 1993. - № 27. – P. 1486-1490.

105. Fabrigate R. Family history of early cardiovascular disease: diastolic blood pressure as a main target / R. Fabrigate, O. Sanchez, B. Monge et al. // *Atherosclerosis*. – 2005. - 6(1). – P. 147.
106. Feron O. Hydroxy-methylglytaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance / O. Feron, C. Dessy, J.P. Desacer et al. // *Circulation*. - 2001.- V.103 (1).-P. 113-118.
107. Finkel M.S. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide / M.S. Finkel, C.V. Oddis, T.D. Jacob et al. // *Science*. – 1992. - №257. – P. 387-389.
108. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular diseases / U.Forstermann // *Pflugers Arch*. – 2010. – Vol. 456(6). – P. 923-939.
109. Fuchs D. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases / D. Fuchs, G. Weiss, G. Reibnegger, H. Wachter // *Crit Rev Clin Lab Sci*. – 1992. – 29. – P. 397-41.
110. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Ibid*. – 1980. - Vol. 288. – P. 373-376.
111. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target // *Am J Cardiol*. 1997. № 79 P. 3-8.
112. Gilligan D.M. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women / D.M. Gilligan, A.A. Quyyimi et al. // *Circulation*. – 1994. – №89. – P. 2545-2551.
113. Giroir B.P., Horton J., White D., et al. Inhibition of tumor necrosis factor prevents myocardial dysfunction during burn shock. *Am. J. Physiol*. 1994. - № 267. – P. 118-124.
114. Goldberg, L. R. Stage B heart failure. Management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction / L.R. Goldberg, M. Jessup // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2851–2860.

115. Gomes M.C. Physiopathology of heart failure / M.C. Gomes, A. Ferreira, P. Bettencourt // *Rev. Port. Cardiol.* – 2004. – 23(2). – P. 117-123.
116. Gschwend S. Myogenic constriction in increased in mesenteric resistance arteries from rats with chronic heart failure: instantaneous contraction by acute AT I receptor blockade / S. Gschwend, R.H. Henning, Y.M. Pinto et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. - 139(7). – P. 1317-1325.
117. Haber H.L. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure / H.L. Haber, J.A. Leavy, P.D. Kessler et al. // *N Engl J Med.* – 1991. – 324. – P. 353-8.
118. Habib F.M. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase+indilated cardiomyopathy / F.M. Habib, D.R. Springall, G.J. Davies // *Lancet.* 1996. – 347. – P. 1151-5.
119. Halcox J. Prognostic value of coronary vascular endothelial function / J. Halcox, W. Schenk, G. Zalos et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 653–658.
120. Heale B. Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease / B. Healy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol.16. - P. 357-358.
121. Kamimura D. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model / D. Kamimura, K. Ishihara, T. Hirano // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* – 2003. - № 203. – P. 1–38.
122. Kapadia S., Lee J.R., Torre-Amione G., et al. Tumor necrosis factor gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J. Clin. Invest.* – 1995. - № 96. P. 1042-1052.
123. Katz S.D. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxidedependent vasodilation in the forearm circulation / S.D. Katz, R. Rao, J. Berman et al.// *Circulation.*-1994.- V.90.- P. 12-16.

124. Krum H. Impact of statin therapy on clinical outcomes in CHF patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II / H. Krum, M. Bailey, W. Meyer et al. // Congress. Eur Soc Cardiol.- 2004.- Abstract 1474.
125. Kubota T. Soluble tumor necrosis factor receptor abrogates myocardial inflammation but not hypertrophy in cytokine-induced cardiomyopathy / T. Kubota, G.S. Bounoutas, M. Miyagishima et al.// Circulation.- 2000.- V. 101.- P.2518-2525.
126. Levine B. Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, I. Mayer, et al. // NewEngl.J.Med. – 1990. – 223. – P. 236-241.
127. Levine T.B. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure / T.B. Levine, G.S. Francis, S. Goldsmith // Amer. J. Cardiol. – 1992. – 49. – P. 1659–1666.
128. Libert C. Response of IL-6- deficient mice to tumor necrosis factor-induced metabolic changes and lethality / C. Libert, N. Takahashi, A. Cauwels // Eur. J. Immunol. – 1994. Vol. 24. – P. 2237-2242.
129. Mac Carthy P. A. Prognosis in heart failure with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study / P. A. Mac Carthy, M. T. Kearney, J. Nolan et al. // BMJ. – 2003. – Vol. 327 (7406). – P. 78–79.
130. Margulies K.B. Increased endothelin in experimental heart failure / K.B. Margulies, F.J. Hildebrand, A. Lerman et al. // Circulation. – 1990. № 89. – P. 1580-1586.
131. Mc Murray J. Increased concentrations of tumor necrosis factor in “cachectic” patients with severe chronic heart failure / J. Mc Murray, I. Abdulian, H.J. Dargie, D. Shapiro // Br Heart J. - 1991. – 66. - P. 356-358.
132. Mullen M.J. Effects of cholesterol lowering on brachial artery endothelial function in young subjects with moderate hypercholesterolemia / M.J. Mullen, P. Clarkson, S.A. Home et al.// Circulation.-1997.- V.96.- P. supp 1. I, 672.

133. Munger M.A. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathic / M.A. Munger, B. Johnson, L.J. Amber et al. // *Amer. J. Cardiol.* - 1996. - V.77. - P. 723-727.
134. Murray D.R., Freeman G.L. Tumor necrosis factor-alpha induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs. *Circ. Res.* 1996. - №. 28. P. 964-971.
135. Old L.J. Tumor necrosis factor (TNF) // *Science.* -1985. Vol. 230. - P.630-632.
136. Opal S.M. Anti-inflammatory cytokines / S. M. Opal, V.A. De Palo // *Chest.* - 2000. Vol. 117. - P. 1162-1172.
137. Packer M. Effect of oral milrinone on mortality in severe heart failure / M. Packer, J. Carver, R. Rodeherrer et al. // *New Engl. J. Med.* - 1991. - 325. - P. 1468-1475.
138. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease / M. Packer // *Amer. J. Cardiol.* - 1993. - 71(9). - P. 3-11.
139. Packer M. Vasodilator and inotropic drugs for chronic heart failure: distinguishing hype from hope/ M. Packer // *Amer. Coll. Cardiol.* -1988. - 12. - P. 1299-1317.
140. Palmer R.M. Nitric oxide release accounts for biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R.M. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada // *Ibid.* - 1987. - Vol. 327. - P. 524-526.
141. Parekh N. Utility of B-natriuretic peptide in evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure /N. Parekh, A.S. Maisel // *CurrOpinCardiol.* - 2009. - №24 (2). - P. 155-160.
142. Parillo J.E. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock / J.E. Parillo, C. Burch, J.H. Shelhamer, et al. // *J. Clin. Invest.* - 1985. - 76. - P.1539-1553.
143. Path physiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-a promote regressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats /

- B. Bozkurt, S.B. Kribbs, F.J. Clubb et al. // *Circulation*.- 1998.- V.97.- P. 1382-1391.
144. Petretta M. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure / M. Petretta, G.L. Condorelli, L. Spinelli // *Am. Heart J.* – 2000. Vol. 140. - № 6. – P. 28-36.
145. Pfeffer J. M. Progressive ventricular dilatation and diastolic wall stress in rats with myocardial infarction and failure / J. M. Pfeffer, M. A. Pfeffer, I. Mirsky et al. // *Circulation*. – 1982. – Vol. 66, N 2. – P. 51–66.
146. Poelzl G. Chronic heart failure is associated with vascular remodeling of the brachial artery / G. Poelzl, M. Frick et al. // *Eur. J. Heart Failure*. – 2005. – Vol. 7. – P. 43-48.
147. Pye M. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure / M. Pye, A.P. Rae, S.M. Cobbe // *Br Heart J.* – 1990. - № 63.- P. 228-30.
148. Radomski M.W. An arginine / nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation / M.W. Radomski, R.M.J. Palmer, S. Moncada // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 1990. – 87: P. 5193-5197.
149. Rassaf T. Circulating NO pool: assessment of nitrite and nitroso species in blood and tissues / T. Rassaf, M. Feelisch, M. Kleim // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2004. Vol. 36. – P. 413-422.
150. Rauchhaus M. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, A.L. Clark, W. Doehner et al. // *J Am Coll Cardiol*.- 2003.- V.42.- P. 1933-1944.
151. Rauchhaus M. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, A.L. Clark, W. Doehner et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1933-1944.
152. Rauchhaus M. The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$  and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, V. Koloczek, V. Florea et al. // *Eur. J. Heart Failure*. – 1999. - 203.
153. Sakai S. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure: marked increase in endothelin-1

- production in the failure heart / S. Sakai, T. Miyauchi, T. Sakurai et al. // *Circulation*. - 1996. - №93. – P. 1214-1222.
154. Satoh M. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- $\alpha$  in myocardium in human dilated cardiomyopathy / M. Satoh, M. Nakamura, G. Tamura et al.// *J. Am. Coll. Cardiol.*-1997.- V.29.- P. 716-724.
155. Schulz R. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha / R. Schulz, D. Panas, R. Catena, et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – 114. - P. 27-34.
156. Sella C. Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries / C. Sella, O.M. Hess, M. Buechi et al.// *Circulation*.-1993.- V.8.- P. 2139-2148.
157. Stocker R. Role of oxidative modification in atherosclerosis / R. Stocker, J.F. Keaney // *Physiol Rev* 2004; 84: 1381-1478.
158. Suwaidi A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / A. Suwaidi, S. Hamasaki, S. Higano et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 948-954.
159. Takano H. Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies / H. Takano, H. Hasegawa, T. Nagai, I. Komuro // *Intern Med.* – 2003. – 42. –P. 465-9.
160. Teerlink, J. R. Temporal evolution of endothelial dysfunction in a rat model of chronic heart failure / J. R. Teerlink, M. Clozel, W. Fischli, et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 1993. № 22. P. 615–620.
161. Testa M. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive failure due to coronary artery disease or hypertension / M. Testa, M. Yeh, P. Lee et al.// *J. Am. Coll. Cardiol.*-1996.- V.28.-P. 964-971.
162. Thomas H. A cholesterol paradox in congestive heart failure survival? / H. Thomas, J.B. Muhlestein, J.F. Carlquist et al. // *JACC*. – 2005. – Vol. 45 P. 851-855.

163. Tilz P.G. Soluble receptor for tumor necrosis factor and neopterin as cell-mediated immune activation / P.G. Tilz, A. Diez-Ruiz, G. Baier-Bitterlich et al. // *ACI International*. – 1997. № 9. – P.110-8.
164. Torre-Amione G. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* -1996. – 27. – P. 1201-1206.
165. Torre-Amione G. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and tumor necrosis factor receptors in the failing heart / G. Torre-Amione, S. Kapadia, J. Lee, et al. // *Circulation*. - 1996. - 93. – P. 704-711.
166. Tracey K.J. Tumor necrosis factor a pleiotropic cytokine and therapeutic agent / K.J. Tracey, A. Cerami // *Ann. Rev. Immunol.* – 1994. - № 45.- P. 491-503.
167. Vanderheydey M. Proinflammatory cytokines and endothelium dependent vasodilatation in the forearm. Serial assessment in patients with congestive heart failure / M. Vanderheydey, E. Kersschot, W.J. Paulus // *Eur. Heart J.* 1998. - V.19. - P. 747-752.
168. Xing Z. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses / Z. Xing, J. Gauldie, G. Cox et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101. №2. – P. 311-320.
169. Yokoyama T. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor= $\alpha$  in the adult mammalian heart / T. Yokoyama, L. Vaca, R.D. Rossen, et al. // *J. Clin. Invest.* – 1993. - №92. – P. 2303-2313.
170. Zeiher A.M. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia / A.M. Zeiher, T. Krause, V. Schachinger et al.// *Circulation*.- 1995.- V.91.- P. 2345-2352.
171. Zucker I. H. Novel mechanism of sympathetic excitation in chronic heart failure / I.H. Zucker, R.U. Pliquett // *Heart Fail. Monit.* – 2002. – №3 (1). – P. 2-7.