

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И.

Саратовский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета

### Резюме

*Изучена вазорегулирующая функция эндотелия и изменения уровня маркеров хронического воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне стандартной терапии, включающей иАПФ, и стандартной терапии, включающей иАПФ в сочетании с аспирином. Обследовано 120 больных с симптомами ХСН: при поступлении в стационар (1-е сутки), а также на 20-е и 90-е сутки амбулаторного наблюдения. Все больные были разделены на две группы, соответствующие II и III ФК ХСН (по NYHA). В каждой группе выделялись больные, получавшие и не получавшие аспирин. У пациентов изучали вазорегулирующую функцию эндотелия и изменение уровня маркеров хронического воспаления. Обнаружено достоверное снижение концентраций маркеров воспаления к 90-му дню наблюдения на фоне лечения иАПФ, что сопровождалось улучшением клинического состояния больных. В группе пациентов, получающих стандартную терапию, включающую иАПФ и аспирин, достоверного снижения концентраций изучаемых показателей не наблюдалось. Выявлено отсутствие достоверных изменений показателей вазорегулирующей функции эндотелия сосудов у всех обследуемых пациентов. На фоне терапии иАПФ у обследуемых больных при улучшении клинического состояния выявлено снижение уровня маркеров воспаления, чего не отмечалось при сочетанном применении иАПФ и аспирина.*

**Ключевые слова:** маркеры воспаления, дисфункция эндотелия, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, аспирин.

Несмотря на определенные достижения в области изучения патогенеза, клиники и лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается самым распространенным, тяжелым, с прогностически неблагоприятным исходом, заболеванием сердечно-сосудистой системы. В последние годы, в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН, получили развитие теории эндотелиальной дисфункции и иммунной активации [6]. В настоящее время иммунная теория патогенеза ХСН привлекает все большее число сторонников [2]. Хорошо известно, что иммунная система организма отвечает не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие, в том числе — на ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию, то есть на те воздействия, которые способствуют возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности [1]. Причины развития эндотелиальной дисфункции при ХСН многообразны. Одна из них связана со снижением синтеза оксида азота (NO), обусловленным увеличением уровня провоспалительных цитокинов, подавляющих его синтез, и рядом других причин [1].

В настоящее время в патогенезе ХСН достаточно подробно изучена роль фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 и С-реактивного белка (СРБ) [4, 12]. Участие в развитии и прогрессирова-

нии ХСН интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) до конца не определено. В литературе не представлены данные о совместном изучении эндотелиальной дисфункции и изменении уровня таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и СРБ у больных ХСН.

В последние 10 лет активно обсуждается вопрос о том, что высокая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у больных ХСН может быть обусловлена как модулирующим нейрогуморальным, так и частично противовоспалительным влиянием [2, 4, 8, 9, 10, 11]. Однако накопленных данных еще недостаточно для окончательных выводов, что и определяет необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема комбинированного применения иАПФ и аспирина [3]. Анализ литературы свидетельствует об отсутствии четкой доказательной базы наличия негативного или позитивного взаимодействия аспирина и иАПФ, отсутствуют и данные литературы о влиянии аспирина на противовоспалительные эффекты иАПФ у больных с ХСН.

Целью данного исследования явилось изучение вазорегулирующей функции эндотелия и изменения уровня маркеров хронического воспаления (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и СРБ) у больных ХСН на фо-

не стандартной терапии, включающей иАПФ, и стандартной терапии в сочетании с иАПФ и аспирином.

### Материал и методы

Обследовано 120 человек обоих полов в возрасте от 45 до 74 лет. Все пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов изучены развитие заболевания, особенности течения болезни. Больным проводилось общеклиническое обследование и стандартная эхокардиография (ЭХОКГ).

Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов признаков ХСН (использовались большие и малые Фремингемские критерии ХСН). Для верификации диагноза ХСН было необходимо наличие либо 2 больших критериев, либо 1 большого и 2 малых критериев. Для оценки функционального класса сердечной недостаточности проводили пробу с 6-минутной ходьбой в размеченном через каждые 2 м прямом коридоре длиной 20 м.

Причиной развития ХСН у всех пациентов явилась ИБС (перенесенный инфаркт миокарда). Диагноз “перенесенный инфаркт миокарда” подтверждался анамнестически, ЭхоКГ и электрокардиографическими (ЭКГ) данными. Критериями исключения пациентов из исследования являлись свежие очаговые изменения по данным ЭКГ, перенесенный менее чем за 6 месяцев до обследования инфаркт миокарда, воспалительные заболевания сердца и других органов (в стадии обострения), тяжелая артериальная гипертензия (АД диастолическое более 105 мм рт.ст.), пороки сердца, алкогольное поражение сердца, гипертиреоз и гипотиреоз, заболевания соединительной ткани (склеродермия, СКВ, ревматоидный артрит и др.), ревматическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая почечная и печеночная недостаточность, заболевания крови, онкологические заболевания.

Обследование больных проводили при поступлении в стационар (1-е сутки), а также на 20-е и 90-е сутки амбулаторного наблюдения. Все больные были разделены на две группы, соответствующие II и III (по классификации NYHA) функциональным классам ХСН. В каждой группе выделялись больные, получавшие терапию иАПФ (Эналаприл, НЕМО-FARM, Югославия) в дозе 10-20 мг/сут и аспирином (Тромбо АСС, LANNACHER, Австрия) в дозе 100мг/сут, и больные, получавшие иАПФ (Эналаприл, НЕМО-FARM, Югославия) также в дозе 10-20мг/сут без аспирина в связи с наличием у них противопоказаний к назначению аспирина. Стандартная терапия включала диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, а также назначаемые по показаниям сердечные гликозиды (СГ) и нитраты.

Исследование вазорегулирующей функции эндотелия проводилось с использованием проб с реак-

тивной гиперемией (РГ) (эндотелий-зависимая дилатация) и нитроглицерином (НТГ) 400 мкг в виде дозированного аэрозоля для сублингвального применения «Нитроминт» («EGIS», Венгерская республика) (эндотелий-независимая дилатация). Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). В исходном состоянии измеряли диаметр ПА и максимальную скорость кровотока в ней с помощью спектрального анализа. Затем, для получения увеличенного кровотока, вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше изображения ПА) и накачивали ее до полного прекращения кровотока в ПА на 5 минут. Отсутствие кровотока в ПА контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Сразу после спуска манжеты, на 30-й и 60-й секунде, измеряли диаметр ПА и скорость кровотока в ней. Через 10-15 минут отдыха, после восстановления диаметра ПА, пациент получал сублингвально 400 мкг НТГ. В дальнейшем измерения диаметра ПА проводили каждую минуту в течение 5 минут. Диаметр измерялся на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Изменения диаметра ПА при РГ и после приема НТГ оценивали в процентном отношении к исходной величине, равно как и изменения скорости кровотока при РГ.

Уровни цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы и реагенты ТОО “Цитокин” (С-Петербург). В сыворотке крови больных определяли уровни ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ . Результаты реакции учитывали при длине волны, указанной в тест-наборе на ридере типа “Multiskan plus” непосредственно в стрипах. 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.

Уровень СРБ плазмы крови определяли фотометрическим турбидиметрическим методом, используя наборы жидких реагентов фирмы “DiaSys” (Германия). Результаты реакции учитывали при длине волны 340 нм на спектрофотометре типа “Multiskan plus” непосредственно в стрипах. Концентрация СРБ в образце находилась по калибровочной кривой при 3-то-

чечной калибровке, с использованием набора жидких стабильных калибраторов “С-реактивный белок” различных уровней, изготовленных на основе человеческой сыворотки.

Для статистического анализа данных применялась программа Microsoft Excel XP и язык Visual Basic for Application (VBA). По каждой группе указывались объемы, средние арифметические значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), уровень значимости, проводился корреляционный анализ. Для сравнения средних величин двух групп применялся расчет t-критерия Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Сравнительная характеристика изменения уровня провоспалительных цитокинов и СРБ у больных со II функциональным классом ХСН на фоне терапии иАПФ и аспирином и при отсутствии аспирина представлена в табл. 1.

Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов в первый день обследования у больных со II функциональным классом ХСН, получавших терапию иАПФ и аспирином, и больных со II функциональным классом ХСН, не получавших аспирин, достоверно не отличалось.

Нами обнаружено достоверное снижение концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и СРБ к 90-му дню обследования на фоне лечения иАПФ, что сопровождалось улучшением клинического состояния больных данной группы (уменьшилась выраженность одышки, утомляемости, отеков) и повышением толерантности к физической нагрузке. При проведении повторно на 90-й день обследования пробы с 6-ти минутной ходьбой у 20 пациентов пройденная дистанция соответствовала I функциональному классу ХСН (426-500 м) и составляла, в среднем, 460 м. Различие между расстоянием, которое больные преодолели при первой и второй пробах было высокодостоверным ( $p < 0,001$ ). У остальных 5 пациентов проходимое расстояние также увеличи-

лось, в среднем, с 320 м до 400 м ( $p < 0,05$ ), но не достигло величины, соответствующей I функциональному классу ХСН.

В группе больных, получающих терапию иАПФ и аспирином, достоверного снижения концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и СРБ не наблюдалось, а нередко отмечалось увеличение уровня данных цитокинов. Улучшение клинического статуса у этой группы пациентов имело менее выраженный характер, толерантность к физической нагрузке повысилась незначительно. При повторном проведении на 90-й день обследования пробы с 6-ти минутной ходьбой пройденная дистанция увеличилась, в среднем, с 310 м до 350 м, но различие было недостоверным.

Сравнительная характеристика изменения уровня провоспалительных цитокинов и СРБ у больных с III функциональным классом ХСН на фоне терапии иАПФ и аспирином и при отсутствии аспирина представлена в табл. 2.

Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов в первый день обследования у больных с III функциональным классом ХСН, получавших терапию иАПФ и аспирином, и больных с III функциональным классом ХСН, не получавших аспирин, достоверно не отличалось.

Динамика исследуемых показателей в группе больных, получающих иАПФ, носила такой же характер, как и при II функциональном классе ХСН: концентрация СРБ и провоспалительных цитокинов на 90-й день обследования были достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем. У больных отмечено некоторое улучшение клинического состояния, однако признаки ХСН соответствовали III функциональному классу по классификации NYHA, а пройденная ими дистанция достоверно увеличилась, в среднем, со 170 м до 280 м ( $p < 0,01$ ).

В группе больных, получающих терапию иАПФ и аспирином, достоверного снижения концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и СРБ не наблюдалось, а нередко отмечалось уве-

Таблица 1

Изменение уровней провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных со II функциональным классом ХСН на фоне различной терапии ( $M \pm m$ )

| ХСН II ФК             | ИАПФ + Аспирин (n=33) |                    |                  | ИАПФ (n=25)     |                   |                  |
|-----------------------|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------|-------------------|------------------|
|                       | 1 день                | 20 день            | 90 день          | 1 день          | 20 день           | 90 день          |
| СРБ (мг/л)            | 0,23 $\pm$ 0,1        | 0,01 $\pm$ 0,004*  | 0,18 $\pm$ 0,1 * | 0,5 $\pm$ 0,13  | 0*                | 0,08 $\pm$ 0,02^ |
| ИЛ-1 $\alpha$ (пг/мл) | 78,04 $\pm$ 15,6      | 54,5 $\pm$ 19,1 ** | 9,2 $\pm$ 2,8^^  | 84,7 $\pm$ 25,4 | 93,3 $\pm$ 18,7 * | 50,6 $\pm$ 7,6^  |
| ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)  | 6,5 $\pm$ 1,6         | 14,1 $\pm$ 4,2*    | 6,9 $\pm$ 1,4 *  | 6,8 $\pm$ 2,04  | 6,1 $\pm$ 2,1     | 4,7 $\pm$ 0,7^   |
| ИЛ-8 (пг/мл)          | 17,9 $\pm$ 4,8        | 49,1 $\pm$ 17,7*   | 22,6 $\pm$ 4,1 * | 4,5 $\pm$ 1,4   | 6,2 $\pm$ 1,4 **  | 0^^              |
| ФНО $\alpha$ (пг/мл)  | 0                     | 0                  | 0                | 0               | 0                 | 0                |

**Примечания:** n – количество обследованных больных; p – уровень значимости; \* – уровень значимости различий между 1 и 20 днями обследования (\*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ); \* – уровень значимости различий между 20 и 90 днями обследования (\*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ); ^ – уровень значимости различий между 1 и 90 днями обследования (^- $p < 0,05$ ; ^^ -  $p < 0,01$ ).

Таблица 2

Изменение уровней провоспалительных цитокинов и С–реактивного белка у больных с III функциональным классом ХСН на фоне различной терапии (M±m)

| ХСН III ФК<br>Показатели | ИАПФ + Аспирин (n=35) |            |              | ИАПФ (n=27) |             |            |
|--------------------------|-----------------------|------------|--------------|-------------|-------------|------------|
|                          | 1 день                | 20 день    | 90 день      | 1 день      | 20 день     | 90 день    |
| СРБ (мг/л)               | 0,1±0,02              | 0          | 0            | 0,5±0,1     | 0,03±0,01** | 0 **^^     |
| ИЛ-1α (пг/мл)            | 56,8±19,3             | 51,1±17,9  | 32,6±9,1     | 93,7±29,1   | 48,8±9,8*   | 35,5±5,3^^ |
| ИЛ-1β (пг/мл)            | 5,1±1,3               | 5,0±1,5 ** | 33,5±12,1 ** | 7,1±2,7     | 3,5±1,1**   | 4,8±1,4^   |
| ИЛ-8 (пг/мл)             | 3,3±0,6               | 9,9±3,8*   | 8,8±2,5^     | 2,7±0,7     | 7,2±2,2 *   | 1,1±0,4^   |
| ФНОα (пг/мл)             | 0,6±0,18              | 0          | 0            | 0,2±0,05    | 0           | 0          |

**Примечания:** n – количество обследованных больных; p – уровень значимости; \* – уровень значимости различий между 1 и 20 днями обследования (\*-p<0,05; \*\*-p<0,01); • – уровень значимости различий между 20 и 90 днями обследования (•-p<0,05; \*\*-p<0,01); ^ – уровень значимости различий между 1 и 90 днями обследования (^-p<0,05; ^^– p<0,01).

личение данных показателей, как и при II функциональном классе ХСН. Клиническое улучшение в этой группе пациентов и повышение толерантности к физической нагрузке было выражено незначительно. При повторном проведении на 90-й день обследования пробы с 6-ти минутной ходьбой пройденная дистанция увеличилась, в среднем, со 160 м до 220 м, но различие было недостоверным.

Динамика изменения параметров вазорегулирующей функции эндотелия сосудов у больных со II и III функциональными классами ХСН на фоне различной терапии представлена в таблицах 3, 4. Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии и в ответ на прием НТГ в первый день обследования у больных как со II, так и с III функциональными классами ХСН, получавших терапию иАПФ и аспирином, и у больных как со II, так и с III функци-

ональными классами ХСН, получавших стандартную терапию без аспирина, достоверно не отличался.

Нами обнаружено отсутствие достоверных изменений показателей вазорегулирующей функции эндотелия сосудов как при II, так и при III функциональных классах ХСН на фоне стандартной терапии, включавшей иАПФ (эналаприл) без аспирина, что полностью согласуется с данными открытого рандомизированного многоцентрового перекрестного исследования BANFF [5]. На фоне терапии иАПФ и аспирином у больных как со II, так и с III функциональными классами ХСН, отмечалось достоверное снижение прироста диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии к 90-му дню обследования, а прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием НТГ к 90-му дню достоверно не изменился по сравнению с первым днем обследования.

Таблица 3

Параметры вазорегулирующей функции эндотелия у больных со II функциональным классом ХСН на фоне различной терапии (M±m)

| ХСН II ФК<br>Показатели                                                | ИАПФ + Аспирин (n=33) |           |             | ИАПФ (n=25) |            |             |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|-------------|-------------|------------|-------------|
|                                                                        | 1 день                | 20 день   | 90 день     | 1 день      | 20 день    | 90 день     |
| Прирост диаметра плечевой артерии в фазу РГ, Δ% (N≥ 10%)               | 10,2±2,8              | 4,2±1,5** | 3,6±0,6^^   | 11,2±3,9    | 12,8±1,9   | 11,8±3,3    |
| Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием НТГ, Δ% (N≥ 17-19%) | 19,8±4,95             | 22,2±7,8* | 18,7±6,5 ** | 18,01±4,3   | 19,6±5,5** | 17,4±6,3 ** |

**Примечания:** n – количество обследованных больных; p – уровень значимости; \* – уровень значимости различий между 1 и 20 днями обследования (\*-p<0,05; \*\*-p<0,01); • – уровень значимости различий между 20 и 90 днями обследования (•-p<0,05; \*\*-p<0,01); ^ – уровень значимости различий между 1 и 90 днями обследования (^-p<0,05; ^^– p<0,01).

Таблица 4

Параметры вазорегулирующей функции эндотелия у больных с III функциональным классом ХСН на фоне различной терапии (M±m)

| ХСН III ФК<br>Показатели                                               | ИАПФ + Аспирин (n=35) |           |            | ИАПФ (n=27) |           |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|------------|-------------|-----------|----------|
|                                                                        | 1 день                | 20 день   | 90 день    | 1 день      | 20 день   | 90 день  |
| Прирост диаметра плечевой артерии в фазу РГ, Δ% (N≥ 10%)               | 5,9±2,4               | 4,1±0,7*  | 3,2±0,96^^ | 6,3±1,6     | 6,8±2,3   | 6,7±2,6  |
| Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием НТГ, Δ% (N≥ 17-19%) | 15,6±5,3              | 17,7±6,4* | 16,1±2,7   | 16,4±4,4    | 14,1±4,5* | 15,1±5,9 |

**Примечания:** n – количество обследованных больных; p – уровень значимости; \* – уровень значимости различий между 1 и 20 днями обследования (\*-p<0,05; \*\*-p<0,01); ^ – уровень значимости различий между 1 и 90 днями обследования (^-p<0,05; ^^– p<0,01).

Изучены взаимосвязи между исследуемыми показателями вазорегулирующей функции эндотелия и уровнями СРБ, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в первый день обследования. Установлены взаимосвязи сывороточной концентрации СРБ и уровня потокзависимой дилатации как при II ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), так и при III ( $r=-0,58$ ;  $p<0,01$ ) функциональных классах ХСН, а также уровнями НТГ-индуцированной дилатации как при II ( $r=-0,69$ ;  $p<0,01$ ), так и при III ( $r=-0,59$ ;  $p<0,01$ ) функциональных классах ХСН. Имеется взаимосвязь между концентрацией ИЛ-1 $\alpha$  в сыворотке крови больных и уровнем потокзависимой дилатации как при II ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), так и при III ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ) функциональных классах ХСН, а также уровнем НТГ-индуцированной дилатации как при II ( $r=-0,49$ ;  $p<0,01$ ), так и при III ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ) функциональных классах ХСН. Установлена взаимосвязь между концентрацией ИЛ-8 в сыворотке крови больных и уровнем потокзависимой дилатации как при II ( $r=-0,61$ ;  $p<0,01$ ), так и при III ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ) функциональных классах ХСН, а также уровнем НТГ-индуцированной дилатации как при II ( $r=-0,55$ ;  $p<0,01$ ), так и при III ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ) функциональных классах ХСН.

### Обсуждение

Существует мнение, что иАПФ способны снижать уровень ФНО $\alpha$  не только благодаря гемодинамической разгрузке миокарда и снижению диастолического стресса, но и вследствие подавления препаратом синтеза провоспалительных цитокинов как в кардиомиоцитах, так и в других источниках [11]. Подтверждение этому было получено и в ряде клинических исследований. Так, Liu et al. выявили достоверное снижение уровня ФНО $\alpha$  у больных ХСН на фоне терапии четырьмя различными иАПФ — периндоприлом, беназеприлом, эналаприлом и фозиноприлом [10]. Аналогичные данные были получены при применении и других иАПФ [8], что свидетельствует о классовом характере антицитокинового действия этих препаратов. Антицитокиновый эффект иАПФ, скорее всего, опосредован снижением синтеза ангиотензина II — нейрогормона, стимулирующего выработку ФНО $\alpha$  [9]. Кроме того, имеются данные, показывающие, что содержание СРБ у больных, принимавших эналаприл, снижалось отчетливо, тогда как у пациентов, принимающих плацебо, подобных изменений не отмечено [2].

В нашей работе у больных со II и III функциональными классами ХСН отмечена выраженная динамика снижения уровней провоспалительных цитокинов на фоне терапии иАПФ, что сопровождалось улучшением клинического состояния больных. В то же время, при терапии иАПФ в сочетании с аспирином не установлено существенного снижения уровня изучае-

мых цитокинов как при II, так и при III функциональных классах ХСН.

Вероятнее всего, это связано с наличием метаболических механизмов антагонистических взаимодействий между аспирином и иАПФ [3]. При анализе известных данных о метаболизме аспирина и эналаприла малеата прослеживается ряд общих моментов, связанных с их биотрансформацией в организме. Эналаприла малеат, являясь пролекарственной формой, превращается в активную форму — эналаприлат — под действием эстераз путем гидролиза. Этот процесс происходит преимущественно в печени и в значительно меньшей степени — в крови, почках, головном мозге. Таким образом, гидролитическая активация эналаприла малеата является важнейшим условием терапевтического действия препарата. В свою очередь, при приеме внутрь аспирина происходит гидролиз эфирной группы препарата эстеразами, что приводит к образованию первичного метаболита — салициловой кислоты. Известно, что, в зависимости от формы перорально употребленного препарата, деацетируется до 50-80% аспирина до и во время первичного прохождения через печень. Гидролиз аспирина также осуществляется неспецифическими эстеразами, активность которых не зависит от возраста и пола и не может быть увеличена приемом повторных доз препарата. Предположение о близости процессов метаболической трансформации аспирина и эналаприла малеата подтверждается сведениями о близком по времени достижении максимальной концентрации в крови (3-4 часа) метаболитов этих лекарственных форм (эналаприлата и салицилата).

Таким образом, имеется теоретическое основание предполагать, что пролекарственные формы иАПФ, в частности, эналаприла малеат и аспирин, могут находиться в конкурентных взаимоотношениях в процессе печеночного метаболизма, что, несомненно, ведет к снижению эффективности иАПФ.

Кроме того, блокада фермента циклооксигеназы и нарушение синтеза простаглицина и простаглицлинов Е, вызываемая аспирином, может ослаблять эффекты тех групп препаратов, которые в основе своего действия имеют активацию синтеза простаглицлина. Из средств лечения ХСН к ним относятся, в первую очередь, иАПФ, а также диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона. Это, в свою очередь, ведет к ослаблению эффектов иАПФ.

Для восстановления работоспособности эндотелия необходима нормализация метаболизма брадикинина за счет блокады эндотелиального АПФ и улучшение рабочих характеристик  $\beta_2$ -брадикининовых и мускариновых рецепторов, стимуляция которых приводит к опосредованной дилатации артерий за счет рецепторо-зависимого увеличения синтеза эндотелиального фактора релаксации — NO. Наи-

большой успех в этом направлении имеют иАПФ, обладающие высокой аффинностью к эндотелиальной ренин-анготензин-альдостероновой системе (РААС) [1]. Используемый в нашей работе эналаприл обладает крайне низкой тканевой аффинностью (в 15 раз уступающей квинаприлу [7]), видимо поэтому он не оказывает существенного влияния на вазорегулирующую функцию эндотелия.

### Выводы

1. На фоне терапии иАПФ (эналаприлом) у больных со II и III функциональными классами ХСН при

улучшении клинического состояния выявлено выраженное снижение уровней провоспалительных цитокинов и СРБ.

2. На фоне терапии иАПФ и аспирином у больных ХСН отсутствовало достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов и СРБ, а нередко наблюдалось их возрастание как при II, так и при III функциональных классах ХСН.

3. На фоне терапии иАПФ и аспирином у больных ХСН выявлено ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации по сравнению с больными, не получающими аспирин.

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология.-2001.-№5.-С.100-104.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности//Украинск. мед. ж.-1999.-№6(14).-С.51-58.
3. Савенков М.П., Иванов С.Н, Бродская С.А. Антигипертензивный эффект эналаприла и лизиноприла при применении НПВС // Тер. архив.-2001.-№9.-С.27-31.
4. Ситникова М.Ю., Хмельницкая К.А., Максимова Т.А. и др. Влияние ингибиторов АПФ на цитокиновую активацию и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Гедеон Рихтер в СНГ.-2001.-№4(8).-С.62-64.
5. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study) // J. Am. Coll. Cardiol.-2000.-V.35.-P.60-66.
6. Bachetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation//Europ Heart J.-1998.-V.19.-P.681-682.
7. Fabris B., Chen B., Pupic V. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue//J. Cardiovasc. Pharmacol.-1990.-V.15.-Suppl 2.-S6-S13.
8. Fukuzawa M., Satoh J., Sagara M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress product of tumor necrosis factor-alpha in vitro and in vivo // Immunopharmacology.-1997.-V.36(I).-P.49-66.
9. Koller-Strametz J., Pacher R., Fery B. et al. Circulating tumor necrosis factor levels in chronic heart failure: relation to its soluble receptor II, interleukin-6 and neurohumoral variables // J. Heart. Lung. Transpl.-1998.-V.17.-P.356-362.
10. Liu L., Zhao S-P. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy // Intern. J. Cardiol.-1999.-V.69.-P.77-82.
11. Samsonov M., Nassonov E., Werner-Felmayer G. et al. Captopril and the effect of interferon gamma on monocytes // Arch. Intern. Med.-1993.-V.153.-P.1138-1142.
12. Strandberg T.E., Tilvis R.S. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2000.-V.20.-P.1057-1060.

### Abstract

*Vasoregulatory endothelial function and dynamics of chronic inflammatory markers were investigated in patients with chronic heart failure (CHF), receiving standard therapy including ACE inhibitors, or ACE inhibitors plus aspirin. One hundred twenty CHF patients were examined at hospitalization (first 24 hours), and 20 and 90 days later, in out-patient settings. All participants were divided into two groups — with II and III functional classes of HF, by NYHA classification. In both groups, there were patients who received aspirin plus ACE inhibitors, or ACE inhibitors only. Vasoregulatory endothelial function and dynamics of chronic inflammatory marker levels were measured in all patients. Among individuals receiving ACE inhibitors, significant decrease in inflammatory marker concentrations was observed by 90 day of the follow-up, together with clinical status improvement. In ACE inhibitors plus aspirin group, no significant decrease of these parameters was registered. Vasoregulatory endothelial function did not change in both groups. Treatment with ACE inhibitors, but not ACE inhibitors and aspirin, was associated with reduction of inflammatory marker levels and clinical status improvement.*

**Keywords:** Inflammatory markers, endothelial dysfunction, chronic heart failure, ACE inhibitors, aspirin.

Поступила 22/09-2004