

Влияние небиволола на ремоделирование миокарда, маркеры воспаления и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа или без него

Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Чекнёва*, Л.В. Князева, Н.С. Сулейманова, И.В. Васильева

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. Москва, Россия

Nebivolol effects on myocardial remodelling, inflammation markers and endothelial dysfunction in chronic heart failure patients with or without Type 2 diabetes mellitus

Yu.N. Belenkov, E.V. Privalova, I.S. Chekneva*, L.V. Knyazeva, N.S. Suleymanova, I.V. Vasilyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical Institute. Moscow, Russia

Стойкая нейрогуморальная активация симпатoadреналовой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и наличие гипергликемии способствуют активации процитокинового звена воспаления, одного из патофизиологических механизмов дисфункции эндотелия (ДЭ).

Цель. Изучить влияние небиволола в составе комплексной терапии на клинико-функциональное состояние, ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ), маркеры воспаления и ДЭ у больных с ХСН и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и без него.

Материал и методы. 65 пациентов, с ХСН I-III ФК (NYHA) — фракция выброса (ФВ) < 50 %, ишемического происхождения, 35 из которых страдают СД-2, средний возраст 61,2±7,4 лет.

Результаты. Вероятно, дополнительные свойства небиволола в виде модулирующего действия на синтез эндогенного NO и уменьшение выраженности иммунновоспалительных процессов определяют его клиническую эффективность и способность улучшать прогноз пациентов с ХСН и СД-2 и, тем более, у больных с ХСН без нарушения углеводного обмена.

Заключение. Гипергликемия вносит большой отрицательный вклад в подавление противовоспалительной защиты, течение и прогноз больных с ХСН, о чем свидетельствовали более высокие исходные уровни практически всех клинико-гемодинамических показателей, маркеров воспаления и ДЭ в этой группе.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, небиволол, провоспалительные цитокины, дисфункция эндотелия, биомаркеры.

In patients with chronic heart failure (CHF), persistent neuro-humoral activation of sympatho-adrenal system and hyperglycaemia facilitate the activation of pro-cytokine inflammation component, as one of the pathophysiological mechanisms of endothelial dysfunction (ED).

Aim. To study nebivolol effects on clinical and functional status, left ventricular (LV) myocardial remodelling, inflammation markers, and ED in CHF patients with or without Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 65 patients with functional class (FC) I-III CHF (NYHA classification) of ischemic origin and LV ejection fraction (EF) <50%. Mean age was 61,2±7,4 years; 35 participants were diagnosed with DM-2.

Results. Additional beneficial effects of nebivolol, such as endogenous NO synthesis modulation and immune inflammation reduction, could explain its clinical effectiveness and prognosis improvement in patients with CHF and DM-2, as well as in CHF patients with normal carbohydrate metabolism.

©Коллектив авторов, 2011

Тел.: 8-499-248-54-11; 8-926-399-51-72

e-mail: ichekneva@yandex.ru

[Беленков Ю.Н. — зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Привалова Е.В. — профессор кафедры, Чекнёва И.С. (*контактное лицо) — ассистент кафедры, Князева Л.В. — врач терапевт, Сулейманова Н.С. — зав. отделением иммунологических и гормональных исследований Университетской клинической больницы № 2, Васильева И.В. — с.н.с. научной группы кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета].

Conclusion. Hyperglycaemia has an important negative effect on anti-inflammatory defence mechanisms, CHF clinical course, and prognosis, which was demonstrated by high baseline levels of all clinical and hemodynamic parameters, inflammation markers, and ED in patients with CHF and DM-2.

Key words: Chronic heart failure, Type 2 diabetes mellitus, nebivolol, pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, biomarkers.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) — грозного осложнения практически всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. При наличии сахарного диабета 2 типа (СД-2) прогноз и качество жизни (КЖ) этих пациентов существенно ухудшаются [3]. Известно, что применение модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС) не всегда оказывает ожидаемый клинический эффект у больных ХСН, особенно в сочетании с гипергликемией [4]. Именно поэтому, помимо классической нейрогуморальной концепции, ученые во всем мире особое внимание уделяют изучению новых возможных патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболевания. Одним из таких направлений является исследование иммунновоспалительных изменений при ХСН — увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов (ПвЦК) [5].

Несомненным является наличие системных иммунных и/или воспалительных нарушений у больных ХСН, о чем свидетельствует повышение острофазовых показателей в плазме крови при декомпенсации заболевания [6]. Появление такой лабораторной симптоматики связывают с активацией процитокинового звена воспаления. В настоящее время принято считать, что пусковым механизмом избыточного синтеза ПвЦК является экстрамиокардиальная цитокиновая продукция. На фоне повреждения миокарда и снижения сердечного выброса (СВ) тканевая гипоксия, и, следовательно, активация свободно-радикальных процессов обуславливают экспрессию этих биологических веществ [7]. Однако прямая зависимость уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в плазме крови от степени увеличения размеров левого желудочка (ЛЖ) свидетельствуют в пользу миокардиальной гипотезы гиперпродукции ЦК [8]. Наиболее изучены ПвЦК являются ФНО- α , интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), ИЛ 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8) [8]. Также в современной литературе существует большая доказательная база, подтверждающая роль фактора Виллебранда (ФВ) в качестве маркера дисфункции эндотелия (ДЭ), патофизиологической основы сердечно-сосудистого континуума [9].

Циркулирующие ПвЦК способствуют ремоделированию сердца и сосудистого русла за счет нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол,

усиления процессов апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ) и клеток гладкой мускулатуры (ГМК), что приводит к отрицательному инотропному действию [10, 11]. Это способствует развитию значимых нарушений внутрисердечной и системной гемодинамики, усугублению тяжести клинического состояния пациентов и ухудшению их прогноза.

ФНО- α — провоспалительный ЦК, для которого доказана положительная корреляционная связь со степенью (ст) тяжести ХСН и степенью активности РААС [12, 13], а также отрицательное прогностическое значение его избыточной концентрации в виде ухудшения выживаемости этой группы (гр.) пациентов — исследование SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) [14–16]. Особого внимания заслуживает факт о влиянии ФНО- α на пострецепторную передачу сигналов инсулина, что способствует развитию синдрома инсулинорезистентности (ИР) [17]. Именно этот биохимический феномен является дополнительным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз для больных ХСН и СД-2, существенно затрудняющий подбор адекватной терапевтической тактики. Однако необходимо помнить, что ФНО- α является универсальным ПвЦК, экспрессия которого регистрируется при многих иммунноопосредованных состояниях. Поэтому до сих пор остается открытым вопросом об истинной роли ФНО- α в качестве достоверного диагностического и прогностического биомаркера ХСН.

Согласно теории гомеостатического баланса в организме человека существует также и система ЦК, обладающая противовоспалительным действием. Одним из важнейших представителей этой гр. является ИЛ 10 (ИЛ-10). Его действие реализуется, во-первых, посредством уменьшения активности ФНО- α за счет уменьшения высвобождения растворимой части рецепторов к этому ЦК, а, во-вторых, посредством уменьшения выработки свободных радикалов [18]. Также известно, что этот циркулирующий противовоспалительный модулятор способствует подавлению пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, уменьшению активности макрофагов, усилению пролиферации В-лимфоцитов, защищая их от апоптоза и повышая синтез иммуноглобулинов класса М и А [18]. Таким образом, вероятно, повышение уровня циркулирующего ИЛ-10 способствует уменьшению степени выраженности окислительного стресса (ОС) и улучшению функции эндотелия у больных с ХСН. Доказано, что в популяции повышение уровня

Клиническая характеристика включенных в исследования пациентов

	ХСН + СД-2	ХСН
Количество больных	n=35	n=30
Возраст, лет	62,8 ± 8,4	60,6 ± 9,3
Пол: М/Ж	19/16 (54,29 %/45,71 %)	25/5 (83,4 %/16,6 %)
ФК ХСН	2,48 ± 0,56	2,3 ± 0,5
Длительность ХСН, лет	3 (2; 5)	4 (2; 6)
Диастолическая дисфункция/ систо-диастолическая дисфункция	12/23 чел (34,28 %/65,72 %)	9/21 чел (30 %/70 %)
ИМ в анамнезе, чел	22 (62,8 %)	21 (70 %)
Давность перенесенного ИМ, лет	3 (0; 10)	3 (1; 7)
НТГ/СД-2	9/26 (25,7 %/74,3 %)	---
Длительность СД-2, лет	7,5 (3; 10)	---
Терапия небивололом	35 (100 %)	30 (100 %)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда.

ИЛ-10 в плазме крови связано со снижением риска смерти и развития повторных сердечно-сосудистых катастроф у больных ИБС [19]. Именно поэтому ИЛ-10, вероятно, можно рассматривать в качестве маркера благоприятного прогноза больных с ХСН ишемического происхождения.

В современной кардиологии принято считать, что первопричиной развития и прогрессирования всех ССЗ, в т.ч. и ХСН, является ДЭ. Сегодня большое внимание уделяется изучению фВ, как одного из основных биомолекулярных маркеров нарушения функции эндотелиоцитов. фВ представляет собой мультимерный адгезивный гликопротеин, вырабатываемый клетками эндотелия и мегакариocyтами в ответ на действие вазопрессина и повреждения эндотелия. Известно, что фВ способствует организации тромботических масс за счет образования нековалентного комплекса с VIII фактором свертывания, усилению адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам поврежденной стенки сосуда и усилению процессов агрегации. Установлено, что при заболеваниях, обуславливающих хроническую ДЭ (атеросклероз, СД), уровни фВ в плазме крови достоверно увеличиваются. Поэтому чем выше уровень фВ в сыворотке больных ССЗ, тем больше выраженность ДЭ, тем хуже долгосрочный прогноз пациентов и КЖ [20].

Доказано, что гиперактивация САС является мощным фактором, запускающим каскад нейрогуморальных и иммунновоспалительных реакций [21]. Соответственно, применение модуляторов данной регуляторной системы β-адреноблокаторов (β-АБ) закономерно должно приводить к уменьшению выраженности этих процессов. Небиволол является единственным, современным, высокоселективным β-АБ, обладающим модулирующим действием на синтез эндогенного оксида азота (NO) и достоверно улучшающим функцию эндотелия. Сегодня более детальное изучение плейотропных свойств небиволола в виде ингибирования процессов воспаления у больных с ХСН и СД-2 становится актуаль-

ным направлением современной кардиологии, что позволит улучшить КЖ и долгосрочный прогноз этих пациентов.

Цель исследования — оценить влияние небиволола в составе комплексной терапии на клинико-функциональное состояние, ремоделирование миокарда ЛЖ, маркеры воспаления и ДЭ у больных с ХСН и сопутствующим СД-2 и без него.

Материал и методы

Проводили сравнительный анализ результатов двух открытых, рандомизированных, клинических исследований (РКИ). В первую работу были включены 35 пациентов (I гр.) со стабильным течением ХСН и нарушением углеводного обмена, средний возраст — 62,8±8,4 года. Критериями включения в исследование были: ХСН I-III функционального класса (ФК) согласно Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) ишемического происхождения, с нарушением систолической (фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 50 %) и/или диастолической функции (Е/А<1), СД-2 или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Во второе исследование были отобраны 30 больных (II гр.) также со стабильным течением ХСН II-III ФК (НУНА) ишемического генеза (87 %), с нарушением систолической функции ЛЖ; средний возраст пациентов — 60,6±9,3 лет. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие, что являлось обязательным критерием включения в исследование. Анализ клинической характеристики больных двух гр. свидетельствует об их статистической сопоставимости по основным критериям (таблица 1).

Дизайн исследования. До момента включения в исследование пациенты, страдающие СД-2, проходили лечение в условиях эндокринологического стационара с целью коррекции гипогликемической терапии. Следующим этапом был скрининг согласно критериям включения и “отмывочный” период (2 нед.), в течение которого отменяли только β-АБ. После этого больным назначался небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) в начальной дозе 2,5 мг/сут. При условии хорошей переносимости препарата под контролем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиографии (ЭКГ) выполняли ступенчатое титрование его дозы максимально до 5 мг/сут. в гр. больных СД-2 — средняя доза

Таблица 2

Динамика клинико-инструментальных показателей

	ХСН + СД-2 (n=35)		ХСН (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФК	2,48 ± 0,56	2,11 ± 0,69 p=0,003	2,3 ± 0,5	1,9 ± 0,4 p=0,01
МОКЖ, баллы	46 (41; 50)	42 (32; 46) p=0,00004	32 (15; 47)	26 (19; 42) p=0,04
ШОКС, баллы	6 (5; 7)	5 (4; 6) p=0,0003	3,7 (3; 5)	2,8 (2; 3,5) p=0,02
тбмх, м	290 (230; 360)	370 (290; 400) p=0,000009	390 (300; 405)	405 (344; 415) p=0,01
САД, мм рт. ст.	145 (135; 160)	135 (120; 140) p=0,0007	120 (110; 130)	115 (110; 120) p = 0,005
ДАД, мм рт. ст.	90 (85; 100)	80 (80; 90) p=0,0004	75 (70; 80)	70 (65; 80) p=0,003
ЧСС/ЧЖС ср/сут, уд/мин	82 (72;90)	74 (72;86) p=0,04	70 (63;75)	64 (60;67) p=0,001
КДР ЛЖ, см	5,4 (5,0;5,9)	5,3 (4,9;5,8) p=0,0008	6,2 (6,0;6,4)	6,1 (5,9;6,3) p=0,8
Е/А	0,68 (0,60;0,90)	0,75 (0,69;0,83) p=0,052	1 (0,7;1,8)	0,95 (0,8;1,7) нд
ФВ ЛЖ, %	50,83 (42,9; 63,9)	52,8 (38,9; 59,1) p=0,051	37 (30; 39)	39 (33;42) p=0,04
ИММ	91,1 (73,7; 99,7)	86,8 (73,2; 99,6) p=0,01	120 (86; 143)	112 (93,8; 147) нд

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД, КДР — конечный диастолический размер, ИММ — индекс массы миокарда.

3,18 мг/сут. ($p < 0,1$) и до 10 мг/сут. для пациентов без нарушения углеводного обмена — средняя доза 5,75 мг/сут. ($p = 0,046$). Необходимо отметить, что терапию небивололом в обоих исследованиях получали все пациенты. Помимо проводимого лечения все больные получали стандартное рекомендованное лечение ХСН. Пациенты с сопутствующим нарушением углеводного обмена получали сахароснижающую терапию. Продолжительность исследования — 32 и 24 нед. для больных СД-2 и без него, соответственно. Клинико-функциональные характеристики, инструментальные показатели, уровни предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ДЭ, циркулирующие ЦК — ФНО- α , ИЛ-10 оценивали исходно и в конце периода наблюдения.

Методы исследования

Оценка клинического статуса больных проводилась на основании изменения ФК ХСН, динамики АД и ЧСС, результатов теста 6-минутной ходьбы (тбмх) по стандартному протоколу. КЖ пациентов оценивали по результатам Миннесотского опросника качества жизни (МОКЖ) и Шкалы оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. (ШОКС).

Гемодинамические показатели и параметры ремоделирования ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) по стандартному протоколу.

Проводилось определение различных биологически активных маркеров.

Определение уровня ПвЦК ФНО- α и противовоспалительного ЦК ИЛ-10 в плазме крови основано на применении твердофазного иммуноферментного метода

с использованием коммерческих наборов Bender Medsystems (Австрия) и INVITROGEN (США), соответственно.

Определение активности маркера ДЭ, фВ (Н 0,5 — 1,5 У/мл), проводилось также с помощью иммуноферментного анализа посредством коммерческих наборов Technoclon (Technozym vWF: AgEIISE) (Австрия).

Определение уровня диагностического и прогностического маркера ХСН NT-proBNP осуществлялось иммунохемолюминесцентным методом с использованием аппарата Иммолайт (Siemens, США) (Н 28,5 мг/мл для лиц < 75 лет).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Для количественных признаков рассчитывали медиану, значения 25-го и 75-го перцентилей (межквартильный размах) (med (Lq; Uq). Некоторые данные представлялись в виде: средняя величина $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных показателей определяли частоту выявления показателя в процентах. Достоверность динамики показателей оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

После 8-месячного курса терапии небивололом в I гр. больных СД-2 отмечено достоверное снижение среднего ФК ХСН с $2,48 \pm 0,56$ до $2,11 \pm 0,69$ ($p = 0,003$). У больных II гр. выявлена аналогичная, однако более выраженная положительная динамика

Таблица 3

Динамика провоспалительных цитокинов, биомаркеров дисфункции эндотелия и ХСН на фоне терапии

	ХСН + СД-2 (n=35)		ХСН (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО-α, нг/л	8,33 (3,72; 10,3)	5,5 (0,15; 8,33) p=0,055	3,3 (1,3; 7,9)	9,2 (8,3; 11) p=0,3
ИЛ-10, нг/мл	2,5 (2,45; 2,5)	2,4 (2,4; 2,5) p=0,29	0 (0; 0)	0,3 (0; 3,6) p=0,005
ФВ, ед.акт.	1,95 (1,5; 2,4)	1,8 (1,2; 2,4) p=0,29	2,4 (1,3; 3)	1,3 (1,2; 1,4) p=0,03
NT-proBNP, пг/мл	747 (77,3; 2058)	1188 (291; 2391) p=0,39	466,9 (236,9; 1082)	357,1 (124,1; 946) p=0,03

ФК заболевания, несмотря на меньшую статистическую достоверность — с $2,3 \pm 0,5$ до $1,9 \pm 0,4$ ($p=0,01$).

Необходимо отметить, что об увеличении толерантности больных к переносимости физических нагрузок (ФН) свидетельствует также достоверное увеличение дистанции тбмх в обеих группах. Большой прирост физической работоспособности был выявлен у пациентов без сопутствующего СД-2 (таблица 2).

Выявлено достоверное улучшение общего клинического состояния больных (согласно результатам ШОКС) на 16,7 % в группе больных СД-2 и на 24,4 % во II группе. Подобные изменения зарегистрированы и в отношении динамики показателей МОЖЖ: улучшение КЖ пациентов на 8,7 % и 18,7 % в I и II гр., соответственно.

Применение модуляторов САС привело к положительной динамике других клинико-инструментальных характеристик, более выраженной во II гр. больных (таблица 2). Необходимо отметить, что в I гр. пациентов с нарушением углеводного обмена исходно эти показатели были хуже по сравнению со II гр., что обусловлено повреждающим действием гипергликемии.

Определенные изменения выявлены при оценке динамики серологических показателей (таблица 3). В обеих гр. отмечено исходное повышение ПвЦК ФНО-α, более выраженное в гр. больных СД-2, что не противоречит данным многочисленных РКИ. Интересно отметить, что на фоне терапии положительная динамика отмечена лишь у больных с ХСН и СД-2.

Обращает на себя внимание динамика уровня ИЛ-10, обладающего высокой противовоспалительной активностью, которая была разной в двух исследуемых группах. Более высокий исходный уровень циркулирующего ИЛ-10 в плазме крови регистрировался у больных ХСН + СД-2 по сравнению со II группой. Однако на фоне терапии небивололом в I гр. больных СД-2 отмечена тенденция к снижению противовоспалительной активности

плазмы, а во II гр. больных выявлена достоверная положительная динамика этого показателя.

В ходе исследования отмечена тенденция к улучшению функции эндотелия в целом на фоне проводимой нейрогуморальной коррекции в обеих группах. Выявлена тенденция к снижению уровня ФВ в гр. больных ХСН + СД-2 на 5,3 % и достоверная нормализация этого показателя во II гр. больных без нарушения углеводного обмена на 45,9 %.

Интересные результаты получены относительно изменения уровня NT-proBNP в плазме крови у исследуемых пациентов. Во II гр. больных без сопутствующей гипергликемии отмечена ожидаемая достоверная положительная динамика этого показателя. А в I гр. больных ХСН + СД-2, выявлена, наоборот, тенденция к его увеличению, что свидетельствует о возможном прогрессировании процессов ремоделирования миокарда ЛЖ в условиях повреждающего действия гипергликемии.

Обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования подтверждают патофизиологическую роль иммунных и/или воспалительных нарушений в развитии и прогрессировании ХСН. Необходимо отметить, что в этой работе сравнивали результаты двух независимых РКИ, которые проводились по разным протоколам (разная длительность периода наблюдения, разные, но близкие по значению, средние дозы исследуемого препарата). Вероятно, именно этим можно объяснить некоторые отличия от ожидаемых результатов по динамике основных исследуемых показателей. Однако четко можно выделить определенные схожие тенденции для обеих групп больных. Обращают на себя внимание более высокие исходные значения клинико-функциональных характеристик, инструментальных и гуморальных параметров ремоделирования миокарда, а также маркеров воспаления и ДЭ в I гр. пациентов. Эти наблюдения свидетельствуют о

существенном отрицательном прогностическом значении гипергликемии в течении ХСН.

Повышенные исходные уровни ФНО-α регистрировались у всех больных ХСН в двух исследуемых группах. Тенденция к увеличению концентрации этого ПвЦК сохранялась на фоне нейрогуморальной моделирующей терапии во II гр. больных, несмотря на то, что клинко-функциональное состояние пациентов достоверно улучшалось. Вероятно, этому способствовали меньший срок фармакологической коррекции и наличие других сопутствующих состояний, приводящих к активации цитокинового звена воспаления у этих пациентов. Таким образом, очевидно, что этот показатель, вероятно, не является референтным для ХСН, т. к. экспрессия его зависит от большого количества молекулярных взаимодействий в плазме крови.

Обращает на себя внимание существенная разница в исходных концентрациях ИЛ-10, которые были более высокими в гр. больных ХСН + СД-2. На фоне терапии небивололом в этой гр. уровень ИЛ-10 значимо снижался, т. е. уменьшалась противовоспалительная активность плазмы, по сравнению со II гр. больных без сопутствующей гипергликемией. Подобные различия, возможно, обусловлены плейотропными эффектами сопутствующей гипогликемической терапии.

Согласно полученным результатам, можно предположить, что уровни ФНО-α и ИЛ-10 не являются удачными критериями оценки функционального состояния миокарда и определения прогноза больных ХСН I-III ФК + СД-2 в стабильном компенсированном состоянии, т. к. их значения не отражают улучшение клинического состояния пациентов. Возможно, клиническое улучшение на фоне терапии происходит быстрее, чем регресс патологических изменений на уровне иммунологических изменений.

В ходе исследования отмечена достоверная положительная динамика содержания фВ в обеих гр., более выражена у пациентов II группы. Подобный результат является хорошим прогностическим признаком, позволяющим судить об улучшении функционального состояния эндотелия. В свою очередь, вероятно, для коррекции многолет-

них нейрогуморальных изменений у больных с сопутствующей гипергликемией необходим более длительный срок фармакологической коррекции.

Обращает на себя внимание тенденция к повышению уровня NT-proBNP после терапии небивололом на фоне объективного достоверного улучшения клинко-функционального статуса пациентов. Однако эти данные недостоверны и требуют верификации посредством увеличения выборки.

Анализ исходного содержания фВ и NT-proBNP подтвердили свою значимость в качестве биомаркеров ДЭ и ХСН у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Полученные результаты позволяют судить о физиологических механизмах, приводящих к улучшению клинко-гемодинамических показателей, и их динамика совпадает с изменениями клинического состояния.

Таким образом, применение небиволола в составе комплексной терапии ХСН, помимо улучшения клинического состояния больных, ингибирует иммунновоспалительные реакции и уменьшает ДЭ. Вероятно, это связано с дополнительными плейотропными эффектами препарата. Необходимо отметить более выраженное положительное влияние небиволола на клиническое состояние больных, показатели внутрисердечной гемодинамики, процессы ремоделирования миокарда и активацию выработки противовоспалительного ЦК у больных ХСН без сопутствующего нарушения углеводного обмена.

Заключение

Гипергликемия вносит отрицательный вклад в подавление противовоспалительной защиты, течение и прогноз больных ХСН, о чем свидетельствуют более высокие исходные уровни практически всех клинко-гемодинамических показателей, маркеров воспаления и ДЭ в этой группе. Вероятно, дополнительные свойства небиволола в виде модулирующего действия на синтез эндогенного NO и уменьшение выраженности иммунновоспалительных процессов определяют его клиническую эффективность и способность улучшать прогноз пациентов с ХСН + СД-2 и, тем более, у больных с ХСН без нарушения углеводного обмена.

Литература

1. Czuriga I. Chronic heart failure — the epidemic of the 21st century. *Orv Hetil* 2005; 146 (20 Suppl): 1075-87.
2. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119: e391-479.
3. Какорин С.В., Карамышев Д.В., Мкртумян А.М. острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сердце* 2010; 52(2): 97-101.
4. Carg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
5. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. *Кардиология СНГ* 2006; 4: 267-70.
6. Pye M, Rae AP, Cobbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J* 1990; 63: 228-30.
7. Keith M, Geranmayegan A, Sole M, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *JACC* 1998; 31: 1352-6.

8. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? Серд недостат 2000; 4: 16-21.
9. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation 2006; 114(25): 2850-70.
10. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. Am J Cardiol 2005; 95 (11A): 38C-40.
11. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Москва "ГЕОТАР-МЕДИА" 2010; 331 с.
12. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72: 3666-70.
13. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323: 236-41.
14. Teasta M, Yeh M, Lee P, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. JACC 1996; 28: 964-71.
15. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD. JACC 1996; 27: 1201-6.
16. Anker SD, Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart 2004; 90: 464-70.
17. Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Дзидзария М.И. Синдром инсулинорезистентности и ХСН — нерешенная проблема. Серд недостат 2009; 53 (3):177-82.
18. Галактионов В. Г. Иммунология 2004. Москва "Академия" 2004; 520 с.
19. Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, et al. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. JACC 2004; 44: 44-9.
20. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И. и др. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий. Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины. Киев 2003.
21. Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на пероксидное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС и ХСН. Серд недостат 2006; 1(7):14-6.

Поступила 20/10-2010