

УДК 616.12-009.72-058.84-073

*В.М. Погорєлов, В.В. Брек, В.М. Іванців\*, Н.І. Галагура\*, М.В. Майорова*

*Харківський національний медичний університет*

*\*Дорожня клінічна лікарня станції Харків*

## **ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ЙОГО АНТИАТЕРОГЕННА ТЕРАПІЯ**

У 60 хворих хронічним легеневим серцем, які отримували пентоксифілін (група порівняння) і пентоксифілін з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою (основна група), досліджували внутрішньосерцеву гемодинаміку і скорочувальну функцію міокарда лівого шлуночка, гази крові, функцію зовнішнього дихання, показники ліпідів і ліпопротеїдів, цитокіновий профіль, а також динаміку ендотеліну-1. Після проведеного лікування відзначалося зниження тиску в легеневій артерії, підвищення відсотка фракції викиду й об'єму форсованого видиху за першу секунду. Поліпшення показників гемодинаміки супроводжувалося зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 $\beta$ . Відмічалася тенденція до підвищення інтерлейкіну-4. Зазначені клініко-біохімічні і функціональні зміни позитивно характеризують застосування пентоксифіліну і  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в терапії хворих хронічним легеневим серцем.

**Ключові слова:** *хронічне легеневе серце, пентоксифілін,  $\alpha$ -ліпоєва кислота.*

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) неухильно ведуть до розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС) і його ускладнень. Згідно даних популяційних досліджень, у хворих з ХОЗЛ смертність пов'язана з розвитком атеросклеротичного ушкодження судин. Відомо, що чергове загострення ХОЗЛ супроводжується накопиченням в ендотеліоцитах ліпопротеїнів. Окислені ліпопротеїни приводять до розвитку імунної відповіді, залучаючи клітини запалення, що призводить до змін нормальної добової варіабельності симптомів і погіршення газообміну, що потенційно веде до гіперкапнії, зниження периферичного судинного опору [1–5]. Зниження ефективної циркуляції крові в малому колі кровообігу стимулює продукцію вазоактивних речовин, у тому числі реніну, що підвищують секрецію вазопресину та систолічний тиск у легеневій артерії [4, 6]. Систолічний тиск у легеневій артерії виступає як фактор ризику формування метаболічних, функціональних і структурних змін в судинах хворих ХЛС [2, 6–8]. Дані літератури свідчать, що включення в терапію хворих ХЛС пентоксифіліну супроводжувалось підвищенням рівня оксиду азоту (NO), поліпшенням функцій судин малого кола кровообігу, зниженням рівня систолічного тиску в легеневій артерії.

Пентоксифілін інгібує фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерферон- $\gamma$  у хворих з хронічною серцевою недостатністю [9]. Крім того, у хворих з ХОЗЛ поряд з іншими лікарськими засобами використовують метаболічні лікарські засоби. Таким препаратом є  $\alpha$ -ліпоєва кислота.  $\alpha$ -ліпоєва кислота має антиоксидантні властивості, забезпечує захист клітин від окислювального стресу, знижує рівень тригліцеридів, впливає на рівень глюкози. Все це дало можливість використати її як засіб атеросклеротичної дії в комплексній терапії хворих ХЛС [3, 10, 11].

Метою дослідження була оптимізація лікування хворих ХЛС із застосуванням пентоксифіліну та  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти.

**Матеріал і методи.** У терапевтичному відділенні Дорожньої клінічної лікарні станції Харків у 2012–2014 рр. під спостереженням перебувало 60 хворих ХЛС, середній вік яких складав (62 $\pm$ 2) роки. Всі хворі одержували загальноприйняті лікарські засоби. Хворим 1-ї групи (32 особи) в комплексну терапію додатково включали 2%-вий пентоксифілін, який вводили на 250–500 мл 0,9%-вого розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно в дозі 5–10 мл на добу (група порівняння), хворим 2-ї групи (28 осіб) додатково

© В.М. Погорєлов, В.В. Брек, В.М. Іванців та ін., 2015

до цієї терапії включали  $\alpha$ -ліпоєву кислоту (Еспа-ліпон) внутрішньовенно крапельно в дозі 600 мг, яку вводили на 200 мл 0,9%-вого розчину натрію хлориду N7-10, після чого вони отримували той самий препарат 600 мг внутрішньо протягом двох місяців. Обидві групи хворих ХЛС за статтю, віком, клініко-функціональною формою захворювання згідно клініко-лабораторним даним були ідентичними.

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, систолічний тиск у легеневій артерії – за допомогою доплерЕхоКГ. Вивчали об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>). Стан газового складу крові оцінювали за показниками рСО<sub>2</sub> і рО<sub>2</sub> в артеріальній крові. Вміст загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали за А.Н. Климовим (1999). Рівень ендотеліну-1 і цГМФ, прозапального ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і протизапального ІЛ-4 визначали імуноферментним методом. Отримані дані статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** На тлі проведеної терапії з включенням пентоксифіліну та його комбінації з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою у хворих 1-ї та 2-ї груп спостереження зменшувалися задишка, слабкість, нездужання. Зменшилися кашель і відходження мокротиння, інтенсивність та частота виникнення кардіалгії. Відмічалось збільшення порога перенесення фізичного навантаження. Показники систолічного тиску в легеневій артерії і фракції викиду (ФВ) у хворих ХЛС наведені на рис. 1.

Зниження систолічного тиску в легеневій артерії і збільшення відсотка ФВ відмічалось

в 1-й та 2-й групах відповідно. Все це свідчить, що вказані лікарські засоби опосередковано діють на місцеві тканинні рецептори судин, викликають вазодилатацію та покращення функції бронхів і серця. Тобто зниження систолічного тиску у легеневій артерії і підвищення ФВ створюють умови для відновлення структури і функції бронхів і серця в групах хворих ХЛС, про що свідчать підвищення ОФВ<sub>1</sub> і зміни газового складу крові, які наведені на рис. 2.

Поліпшення клініко-функціональних проявів захворювання хворих ХЛС супроводжувалося змінами стану цГМФ і ендотеліну-1. Підвищення рівня цГМФ у 1-й та 2-й групах спостереження опосередковано супроводжувалося підвищенням ендогенного оксиду азоту, що викликає судинну релаксацію, відповідно якої є зниження рівня систолічного тиску в легеневій артерії (рис. 1 і 3).

До лікування у сироватці крові хворих ХЛС було виявлено підвищення вмісту ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та зниження рівня ІЛ-4, тоді як після лікування мав місце достовірний зворотний напрямок даних показників. Це свідчить, що пентоксифілін та його комбінація з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою пригнічують прозапальну дію цитокінів у хворих ХЛС (рис. 4).

Поряд з цим позитивна клінічна динаміка в 1-й і 2-й групах спостереження під впливом пентоксифіліну та його комбінації з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою супроводжувалась зниженням вмісту ліпідів і ліпопротеїнів у сироватці крові хворих ХЛС (таблиця).

Таким чином, наведені на рисунках та в таблиці цифрові дані свідчать на користь того, що пентоксифілін та його комбінація з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою свій вплив реалізують через

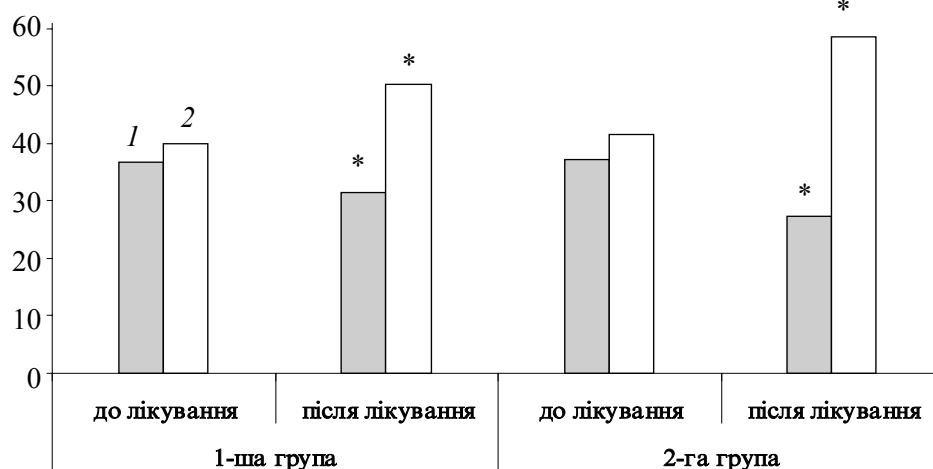


Рис. 1. Показники систолічного тиску в легеневій артерії, мм рт. ст. (1) і ФВ ЛПШ, % (2) у хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну (зліва) та його комбінації з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою (справа). \* $p < 0,05$

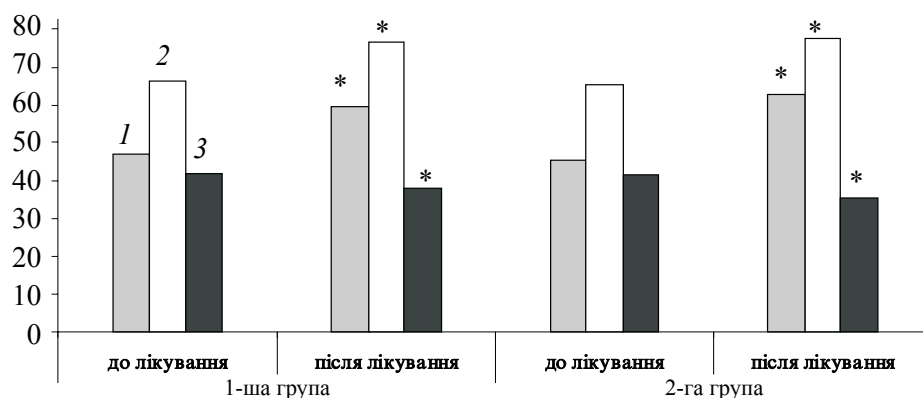


Рис. 2. Показники  $ОФВ_1$ , % (1) і газового складу крові:  $PO_2$ , мм рт. ст. (2) і  $PCO_2$ , мм рт. ст. (3) у хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну (зліва) та його комбінації з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою (справа). \*  $p < 0,05$

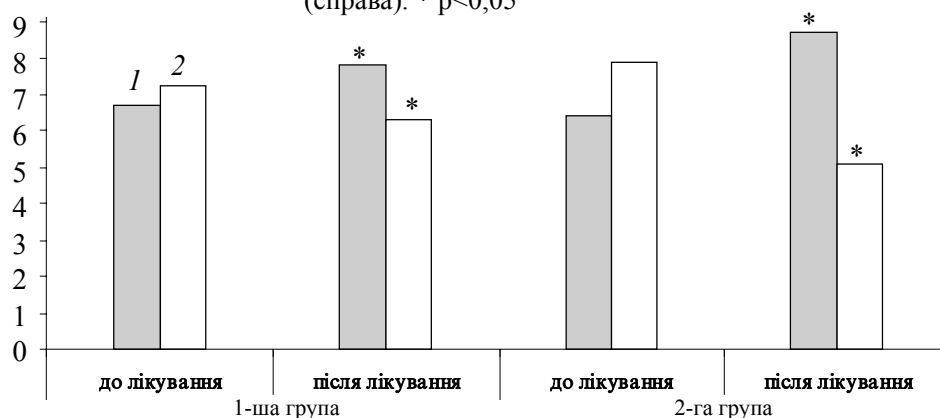


Рис. 3. Зміни стану цГМФ, нмоль/л (1) і ендотеліну-1, пг/мол (2) у сироватці крові хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну (зліва) та його комбінації з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою (справа). \*  $p < 0,05$

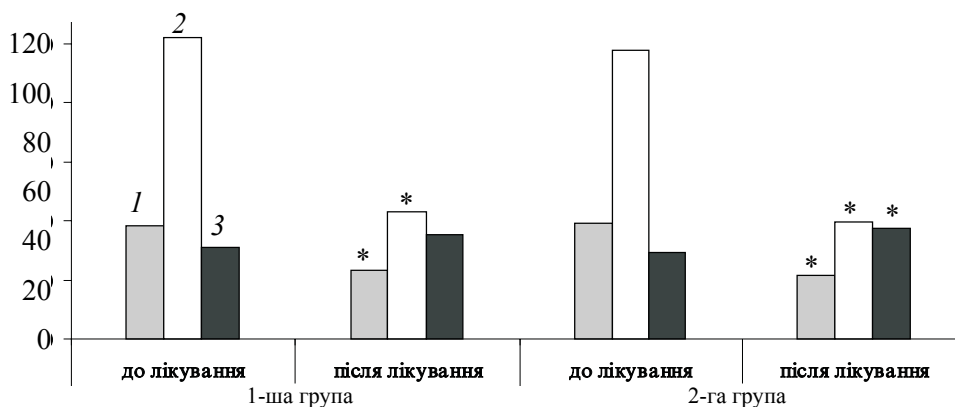


Рис. 4. Зміни профілю цитокінів у сироватці крові хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну (зліва) та його комбінації з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою (справа):  
1 – ІЛ-1В, пг/мл; 2 – ФНП- $\alpha$ , пг/мл; 3 – ІЛ-4, пг/мл. \*  $p < 0,05$

Вміст ліпідів і ліпопротеїнів у сироватці крові хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну і  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, ( $M \pm m$ ) ммоль/л

Показник	1-ша група (n=32)		2-га група (n=28)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний ХС	5,85±0,23	5,69±0,19	5,90±0,21	5,43±0,17
Тригліцериди	2,13±0,17	1,49±0,09	2,12±0,19	1,37±0,11
ХС ЛПНЦ	3,71±0,22	3,13±0,16	3,69±0,17	2,99±0,15
ХС ЛПДНЦ	0,89±0,05	0,51±0,02	0,91±0,06	0,33±0,07
ХС ЛПВЦ	1,13±0,02	1,17±0,04	1,01±0,03	1,28±0,03

Примітка. \*  $p < 0,05$  – відмінності вірогідні в порівнянні з даними до лікування.

механізм судинної релаксації, зниження ендотеліальної дисфункції і прозапальної дії цитокінів та підсилення гіполіпідемічної дії у хворих ХЛС.

### Висновки

1. Застосування пентоксифіліну та його комбінації з  $\alpha$ -ліпоевою кислотою в терапії хворих хронічним легенеvim серцем супроводжувалося поліпшенням показників газового складу крові та зовнішнього дихання, зниженням клінічних проявів захворювання.

2. Комплексна терапія хворих хронічним легенеvim серцем з включенням пентоксифіліну і  $\alpha$ -ліпоевої кислоти супроводжувалась зниженням систолічного тиску в легенеvій артерії, що сприяло покращенню показників

внутрішньосерцевої гемодинаміки, зниженню активності запального процесу та поліпшенню кровообігу в малому колі кровообігу.

3. Позитивні клініко-гуморальні та функціональні зміни позитивно характеризують застосування пентоксифіліну та його комбінації з  $\alpha$ -ліпоевою кислотою у хворих хронічним легенеvim серцем як засіб антиатерогенної дії.

**Перспективність дослідження.** Значені позитивні зміни дають можливість розширити спектр терапії хворих ХЛС, тобто подальші дослідження будуть ґрунтуватись на підборі оптимальної дози цих лікарських засобів у хворих хронічним легенеvim серцем з серцевою недостатністю.

### Література

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
2. Корж А.Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких / А.Н. Корж // *Внутрішня медицина*. – 2009. – № 3 (15). – С. 50–56.
3. Антиатерогенна терапія хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень / В.Н. Погорелов, В.В. Брек, Л.П. Балагова, С.В. Денисова // *Архів клінічної та експериментальної медицини*. – 2012. – Т. 21, № 1. – С. 86–88.
4. Сиренко Ю.Н. Легочная гипертензия. Классификация. Патогенез. Клиника. Диагностика / Ю.Н. Сиренко // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 2 (4). – С. 7–15.
5. Фещенко Ю.И. Новая редакция руководства глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких [GOLD] / Ю.И. Фещенко // *Здоров'я України*. – 2012. – № 2 (18). – С. 10–11.
6. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension / Н. Chen, Т. De Marco, Е.А. Kobashigawa, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 608–616.
7. Коноплева Л.Ф. Хроническое легочное сердце: дискуссия продолжается / Л.Ф. Коноплева // *Здоров'я України*. Темат. номер «Кардиология. Ревматология». – 2011. – № 6. – С. 20–21.
8. Наксонов Е.Л. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы / Е. Л. Наксонов // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 36–38.
9. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалева // *Серцева недостатність*. – 2011. – № 2. – С. 93–100.
10. Жуков В.І. Застосування альфа-ліпоевої кислоти у комплексній терапії вертеброгенної нейрокомпресійної радикулоїшемії / В.І. Жуков, В.В. Погорелов, О.Є. Марченко // *Вісник наукових досліджень*. – 2011. – № 2. – С. 53–55.
11. Козачок Н.Н. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в клинической практике / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // *Мистецтво лікування*. – 2003. – № 5. – С. 75–77.

### **В.Н. Погорелов, В.В. Брек, В.Н. Иванцев, Н.И. Галагура, М.В. Майорова** **ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ И ЕГО АНТИАТЕРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ**

У 60 больных хроническим легочным сердцем, получавших пентоксифиллин (группа сравнения) и пентоксифиллин с  $\alpha$ -липоевой кислотой (основная группа), исследовали внутрисердечную гемодинамику и сократительную функцию миокарда левого желудочка, газы крови, функцию внешнего дыхания, показатели липидов и липопротеинов, цитокиновый профиль, а также динамику эндотелина-1. После проведенного лечения отмечалось снижение давления в легочной артерии,

повышение процента фракции выброса и объема форсированного выдоха за первую секунду. Улучшение показателей гемодинамики сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 $\beta$ . Отмечалась тенденция к повышению уровня интерлейкина-4. Полученные клинико-биохимические и функциональные изменения положительно характеризуют применения пентоксифиллина и  $\alpha$ -липовой кислоты в терапии больных хроническим легочным сердцем.

**Ключевые слова:** хроническое легочное сердце, пентоксифиллин,  $\alpha$ -липовая кислота.

***V.N. Pogorelov, V.V. Brek, V.M. Ivantsiv, N.I. Galagura, M.V. Mayorova***

**CHRONIC PULMONARY HEART AND ITS ANTIATHEROGENIC THERAPY**

The study involved 60 patients with chronic pulmonary heart treated by pentoxifylline (group of comparison) and pentoxifylline in combination with  $\alpha$ -lipoic acid (main group). Studied rates of intracardiac hemodynamics and myocardial contractility of the left ventricle, gas composition of the blood, ventilation lung function, rates lipids and lipoproteins, cytokine profile, and changes of endothelin-1. After the treatment, there was a decrease in pulmonary artery pressure, increase percent of ejection fraction, and increase in the volume forced expiratory for the first second. Improve of hemodynamic performance was accompanied by a decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1 $\beta$ . There was a trend to increase of interleukin-4. Received clinical and laboratory improvement makes positive characteristic of using of pentoxifylline and  $\alpha$ -lipoic acid in therapy of chronic pulmonary heart.

**Key words:** chronic pulmonary heart, pentoxifylline,  $\alpha$ -lipoic acid.

*Поступила 12.02.15*