

ІМУНОЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Г. М. Курилів

*Івано-Франківський національний медичний університет,
кафедра госпітальної терапії №1 з курсом клінічної імунології;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; e-mail: kuryliv@ukr.net*

Подається огляд літературних даних, присвячених проблемі хронічної серцевої недостатності. Увагу з акцентовано на сучасних механізмах патогенезу серцевої недостатності. Виявлено, що більшість сучасних досліджень пов'язані з імунозапальним механізмом патогенезу, зокрема з активацією системи цитокінів, факторів росту, неоптерину. Ці біологічно активні речовини впливають на ендотеліоцити та кардіоміоцити, ініціюючи порушення їх функції, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, а відтак і серцевої недостатності.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, цитокіни, фактори росту.*

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – це патологічний стан, при якому система кровообігу не здатна забезпечити організм і тканини необхідною для їх нормального функціонування кількістю крові [40]. ХСН є одним із найбільш грізних ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ), що погіршує якість і тривалість життя пацієнтів. Проблема поширеності ХСН зростає не тільки в Україні, але й в усіх розвинутих країнах світу [9]. Це зумовлено тим, що ХСН є завершальним етапом розвитку ССЗ різної етіології. Крім того, використання сучасних діагностичних алгоритмів, дозволяє діагностувати ХСН на ранніх стадіях. А спосіб життя у цивілізованому суспільстві сприяє “омолодженню” та поширенню таких захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), артеріальна гіпертензія (АГ), які передують розвитку ХСН [7, 9]. В країнах з високою тривалістю життя серцева недостатність є однією з основних причин госпіталізації та кардіоваскулярної смертності [60]. Вважають, що в найближчі 50 років саме ХСН стане основною проблемою кардіології, яку необхідно вирішувати суспільству [7], оскільки її поширеність зростає на 40-60%. Окрім цього, система охорони здоров'я витрачає значні кошти на лікування таких хворих, що є причиною відчутних економічних втрат.

Прогноз тривалості життя хворих на серцеву недостатність такий, як і при злоякісних пухлинах: 50% пацієнтів з важкою серцевою недостатністю вмирає за рік. Загалом середній термін виживання при ХСН становить – 1,7 року серед чоловіків та 3,2 роки серед жінок [3].

Численні реєстри і дослідження вже привернули серйозну увагу до даної проблеми [50], що сприятиме ретельному вивченню механізмів розвитку ХСН і удосконаленню принципів лікування.

Досягнення молекулярної біології, генетики та імунології останніх десятиліть вказують на важливу роль імунної активації і системного запалення в новій теорії патогенезу ХСН. Вони є не тільки маркерами прогресування хвороби і негативного прогнозу, але самостійними чинниками високого кардіоваскулярного ризику [9, 11]. Встановлено, що незалежно від етіології ХСН, імунна активація підтримується низкою механізмів, серед яких найважливішими є гіперпродукування цитокінів (ЦТ), підвищення концентрації аутоантитіл і порушення клітинної ланки імунітету [9, 12]. Серед ЦТ важливу роль відіграють зокрема, тумор-некротичний фактор (ТНФ- α); інтерлейкіни (ІЛ) – ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10; клітинні молекули адгезії – VCAM 1, ICAM1, VE-кадгерин; селектини – L-селектин, P-селектин; інтегрини; фактори росту – трансформуючий фактор росту (ТФР β), фактор росту фібробластів, тощо [11, 26, 41]. Активація системи ЦТ у хворих з ІХС ініціюється, очевидно, високою активністю симпато-адреналової системи, яка зумовлена гіпоксією і викликаною нею імунною супресією з посиленням процесів катаболізму [38]. Цікавим є те, що цитокіновий рецептор може одночасно індукувати протилежні за своїм остаточним наслідком сигнальні шляхи, принаймні в деяких клітинах. Баланс та взаємодія ЦТ визначають кінцеву відповідь. Наприклад, ТНФ- α одночасно індукує проапоптичний сигнал через каспазний каскад і антиапоптичний каскад через активацію ядерного фактора транскрипції NF κ B [32]. Результат залежить від взаємодії цих шляхів [10]. Беззаперечною є роль імунозапального пошкодження ендотелію судин, що є ініціюючим, а згодом і потенціюючим предиктором ХСН.

Важливу роль в регуляції судинного гомеостазу відіграє ендотелій. Ендотелій складається із безперервного моношару ендотеліальних клітин довжиною 7 км; площа поверхні ендотелію становить близько 600 м² (площа футбольного поля), кількість клітин – 1×10^{10} . Ендотеліоцити (ЕЦ), безпосередньо контактуючи із кров'ю, першими реагують на хімічні та механічні зміни гомеостазу, що призводить до зміни функції ендотелію, зокрема, антитромбоцитарної, антикоагулянтної, тромболітичної, протизапальної, антиоксидантної. Розвивається дисбаланс між ендотелійрелаксуючими (простациклін, оксид азоту, фактор гіперполяризації, карбонмонооксид, С-тип натрійуретичного пептиду, адренomedулін, гепариноподібні інгібітори росту) та вазоконстрикторними (ендотелін 1, тромбоцитоактивуючий фактор, ангіотензин II, простагландин H, та ін.) факторами, що веде до дисрегуляції ангиогенезу та ремоделювання судин [17, 20, 24, 25, 37, 38]. Основними ініціюючими чинниками дисфункції ендотелію (ДЕ) є гіперхолестеринемія, підвищення кількості ЛПНЩ, збільшення продуктів пероксидного окислення ліпідів, гіпергомоцистеїнемія, надмірна активація симпато-адреналової системи, цитокіновий дисбаланс, цукровий діабет, паління, вік. Паралельно активу-

ється транскрипційний фактор NF κ B, який стимулює ендотеліоцити та ряд інших клітин (моноцити, макрофаги, Т-лімфоцити) на експресію ЦТ, факторів росту, молекул адгезії [8, 14, 32]. Щодо останніх, то цікавими є дані про наявність нової строго ендотеліальної молекули адгезії – VE-кадгерину, яка розташована у з'єднаннях між ЕЦ. Він забезпечує цілісність контактів між клітинами, бере участь у процесах судинної проникності та трансудації лейкоцитів. Окрім цього, VE-кадгерин регулює різні клітинні процеси, такі як проліферація, апоптоз і модулює судинні функції рецепторів ендотеліального фактора росту [32]. Деякі вчені розглядають ендотелій як своєрідну ендокринну залозу в організмі людини, до речі, найбільшу за масою (1,5-1,8 кг) [32]. До гуморальних факторів, які регулюють синтез біологічно активних речовин ендотелієм належать брадикінін, ацетилхолін, АДФ, тромбін, серотонін, гістамін, адреналін, норадреналін та ін.

Серед цитокінів, роль яких найбільш активно вивчається сьогодні в кардіології є такі:

ТНФ- α продукується моноцитами, макрофагами, В- і Т-лімфоцитами, ЕЦ. Його експресія індукується продуктами перокисного окислення ліпідів. Характеризується різноманітністю ефектів, які залежать, насамперед, від його концентрації [23]. У невеликих кількостях ТНФ- α викликає експресію адгезивних молекул ICAM-1, VCAM-1, посилює адгезію моноцитів периферичної крові до ЕЦ [19, 49]. Активує респіраторний вибух в нейтрофілах, призводить до посилення кілінгової функції фагоцитуючих клітин. Нещодавно вчені дослідили цікаві функції нейтрофілів: коли останні виявляють ТНФ- α та не можуть відшукати мікробного агента після надходження до тканин, вони виділяють вміст своїх гранул (наприклад, протеїназа, еластаза, катепсин G) у міжклітинний простір, створюючи несприятливі умови для пошкоджуючих агентів *in situ*. Це чинить шкідливий вплив саме на клітини і тканини організму, руйнуючи внутрішньоклітинний матрикс і сприяючи розвитку альтерації та проліферації [49, 55, 58]. Таким чином, створюються ідеальні умови для проатеросклеротичних змін та розвитку ДЕ, а самі нейтрофіли гинуть шляхом апоптозу і знешкодження макрофагами. У високих концентраціях ТНФ- α відомий як кахексин, який зменшує утилізацію жирних кислот [19]. ТНФ- α здатен викликати негативний інотропний ефект [42], посилювати оксидантний стрес кардіоміоцитів (КМЦ), стимулювати апоптоз. Вважають, що ТНФ- α індукує апоптоз, з'єднуючись зі своїм розчинним рецептором, один із ділянок якого подібний за структурою до «домену смерті» апоптозактивуєчого рецептора Fas [21]. Висока концентрація розчинної форми рецептора ТНФ- α є найбільш незалежним предиктором негативного прогнозу при ХСН. Відома здатність ТНФ- α активувати індуковану NOS (i-NOS), яка експресує виділення NO; i-NOS інгібує функцію ендотеліальної NOS, що призводить до зниження виділення активного NO за механізмом зворотного впливу і сприяє активації пресорних механізмів. Натомість, активність i-NOS висока, при цьому продукування NO може в тисячі разів перевищувати

потрібну кількість вазодилататора. Замість очікуваного позитивного ефекту надлишок NO після взаємодії з продуктами пероксидного окислення ліпідів (синглетний кисень, супероксиданіон радикал, перекис водню) перетворюється на агресивний метаболіт – пероксинітрил, який викликає пряму цитотоксичну дію на міокард, ініціює руйнування біліпідного шару, активує процеси інтерстиціального росту і фіброзу, створює умови для прогресування ХСН [9, 17]. У дітей із ХСН, яка розвинулася на фоні дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), зафіксовані підвищені рівні ТНФ- α , що корелює із тривалістю захворювання [42]. Встановлено залежність між рівнем ТНФ- α та стадією ХСН – у хворих із СН II-B рівень туморнекротичного фактору значно вищий, ніж у пацієнтів із СН II-A [9]. Дані результати зіставляються із даними харківських вчених, які дослідили прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТНФ- α та ФК ХСН [11]. За результатами ретроспективного аналізу рівні ФНП- α на десятю добу ІМ були значно вищими в групі хворих, які померли протягом 5 років після початку експерименту, ніж у тих, хто вижив ($P=0,049$) [32]. Негативний вплив ФНП- α на перебіг ІМ в осіб літнього та старечого віку може відбуватися внаслідок погіршення антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові (пригнічення синтезу антитромбіну III, стимуляція синтезу тканинного тромбoplastину, фібриногену), а прогресуюча дилатація порожнини лівого шлуночка (ЛШ) пов'язана з активацією та пошкоджувальною дією металопротеїназ. Активация останніх призводить до розчинення фібрилярного колагену, що оточує та зв'язує КМЦ у волокна. Безперечно, це призводить до деструкції та ремоделювання міокарда [6, 7].

ІЛ-1 β синтезується активованими моноцитами, макрофагами. Він активує клітини у зоні запалення, підвищує продукування ними інших ЦТ. ІЛ-1 β здатний посилювати адгезивність ендотелію, збільшувати прокоагулянтні властивості крові, підвищувати синтез колагену та фібрoneктину [23]. Доведено, що у підлітків з хронічною патологією міокарда (пацієнти із порушенням ритму, кардіоміопатією, міокардіофіброзом) значно підвищувався рівень ІЛ-1 β , а рівні ТНФ- α та ІЛ-6 були підвищені помірно. Обстежені пацієнти мали початкові прояви ХСН. Втім, максимальне значення ІЛ-1 β зафіксоване у дітей із фракцією викиду – менше 45% [49]. Рівень ІЛ-1 β , як і ТНФ- α , корелює із ФК ХСН [11]. Як відомо, ІЛ-1 β відіграє важливу роль в активації системи гемостазу, зокрема в збільшенні вмісту фібриногену та тромбoplastину, у зменшенні рівня тромбомодуліну в ЕЦ, у стимуляції синтезу простагландинів та чинника активації тромбоцитів [44]. Підвищені рівні ІЛ-1 β (у 2 рази), ФНП- α (на 46%) через місяць з початку захворювання зберігалися високими до кінця першого року з моменту гострого ІМ і є маркерами несприятливого прогнозу виживаності в осіб літнього віку [6, 7].

ІЛ6 – це циркулюючий ЦТ, який синтезуються ендотеліоцитами, ГМК, макрофагами, Т- і В-лімфоцитами [23]. Він є самостійним маркером ДЕ, а його концентрація корелює відповідно до стадії ХСН. Окрім цього, ІЛ-6 залучає печінку до патологічного процесу, що проявляється

підвищенням рівня СРП і перебудовою метаболізму. ІЛ-6 веде до збільшення кількості і активності тромбоцитів, стимулює моноцити і сприяє їх міграції в стінку судини. Відомо, що в популяції із генетичною недостатністю ІЛ-6 спостерігається зниження ризику ІХС, ІМ, а також серцевої недостатності. ІЛ-6 здатен викликати апоптоз клітин, в тому числі і апоптоз КМЦ [9]. Проспективні дослідження свідчать, що високий рівень ІЛ 6 в плазмі крові є достовірним і незалежним предиктором розвитку ІМ у здорових людей, а також предиктором смертності у людей похилого віку. Високий рівень ІЛ-6 характерний для хворих із ускладненим перебігом гострого коронарного синдрому. За несприятливого перебігу (смерть, реінфаркт) концентрація ІЛ-6 у гострому періоді захворювання у 2,25 рази вища, ніж за неускладненого перебігу ІМ [6,7]. Крім того, рівень ІЛ-6 у хворих з гострим ІМ прямо корелює із рівнем С-реактивного протеїну, а рівень ТНФ- α корелює із площею некрозу міокарда та ступенем дисфункції ЛШ [36, 44]. Встановлено, що відсутність зниження рівня С-реактивного білка на десяту добу ІМ менше, ніж на 6 мг/л пов'язана зі зростанням ризику кардіальної смерті. При цьому прогностичне значення не залежало від віку хворих, наявності післяінфарктного кардіосклерозу в анамнезі, симптомів ХСН та від характеристик ІМ [32]. Підвищення рівнів СРП та ІЛ-6 у 1-у добу ІМ із зубцем Q та ФВ менше 45% описано у роботах Амосової К.М. та співавт. [4]. Вона відзначає, що підтвердженням цього може бути кореляція обох маркерів запалення із ФВ ЛШ. Російські вчені репрезентують дослідження, які вказують на підвищений рівень ІЛ-6 у хворих з систолічною дисфункцією ЛШ в порівнянні із хворими із збереженою систолічною функцією ЛШ. Однак у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-6, NT-proBNP і ФВ ЛШ, а також між NT-proBNP, ІЛ-6 і результатом 6-хвилинного тесту [14]. З такими даними збігаються результати досліджень, в яких доведений зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та ФВ ЛШ [12].

Результати досліджень останніх десятиліть дають підстави стверджувати, що стрес є незалежним фактором ризику і прогресування ССЗ. При цьому спостерігають учетверо підвищений рівень ІЛ 6 в людей, які перебувають у стані хронічного стресу [61, 62].

ІЛ-2 – ключовий фактор розвитку специфічної імунної відповіді, який сприяє проліферації та диференціації Т- і В-лимфоцитів і цитотоксичних клітин. Він відноситься до «пізніх» ЦТ. Вважають, що при ІХС провокувати його експресію можуть модифіковані ліпопротеїди, які володіють властивостями антигенів [38]. У хворих із стабільною стенокардією виявлено різке підвищення ІЛ-2 та ІЛ 8, при цьому у хворих з ІМ дані ІЛ підвищені на порядок нижче [30]. Рівень розчинного рецептора ІЛ 2 збільшений у хворих з ІМ. Розвиток ранньої постінфарктної стенокардії асоціюється з підвищенням ІЛ-2 та ІЛ-4 на 2-3 добу, а також фібриногену на першу добу ІМ, що вказує на важливу роль системного запалення у розвитку цього ускладнення [3]. Ці дані корелюють з результатами досліджень російських вчених, які також встановили закономір-

ність, що рівні ІЛ-2, ІЛ-8 стабільно підвищені у хворих на стенокардію і знижені у хворих із гострим коронарним синдромом [27]. Цитокиновий профіль у пацієнтів з фібриляцією передсердь характеризується підвищенням концентрації ТНФ- α та ІЛ-8, рівні яких корелюють з тривалістю пароксизмів. Існує зв'язок між вираженістю ремоделювання ЛШ у пацієнтів з пароксизмальною та персистою формами фібриляції передсердь і ступенем підвищення концентрації ТНФ- α та ІЛ-8 [47].

Підвищення рівнів ЦТ деякі науковці оцінювали неоднозначно і пов'язували дане явище із персистенцією інфекції, зокрема внутрішньоклітинної. Але роботи під керівництвом Лутая М.І, Пархоменка О.Н. свідчать, що цитокінопродукуюча активність у всіх хворих з коронарним синдромом характеризується підвищенням рівня ІЛ-6, ТНФ- α незалежно від наявності інфекції. Дані вчені вказують на те, що при цьому не спостерігається підвищення рівня ІЛ-10, а от активність γ -інтерферону була дуже низькою. Однак, хронічна інфекція, зокрема внутріклітинний паразит *Chlamidia pneumoniae*, може первинно колонізувати ЕЦ та сприяти прогресуванню ДЕ [48].

Встановлено, що рівні γ -інтерферону, ІЛ-6, ІЛ-8 взаємопов'язані з кількістю стенозованих коронарних артерій. Найвищі показники зафіксовані у пацієнтів з ураженням трьох і більше артерій. При ознаках нестабільності атеросклеротичних бляшок показники прозапальних ЦТ були максимальними. Значення протизапальних ЦТ (ІЛ-4, ІЛ-10) мають обернену залежність: з ростом кількості стенозованих артерій їх рівні зменшуються [55 60].

При метаболічному синдромі спостерігається прогресивне погіршення обміну речовин [28]. Паралельно збільшуються рівні ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α , ендотеліну-1. У таких хворих виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ендотеліну-1 та ТНФ- α , що підтверджує важливу роль даного ЦТ у розвитку ДЕ [32]. Експресія ТНФ- α найбільше виражена в адипоцитах вісцеральної жирової клітковини [46, 47]. Поєднання ІХС та цукрового діабету II типу супроводжується підвищенням в плазмі прозапальних ЦТ ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ТНФ- α , ІФН- γ , які корелюють із тривалістю цукрового діабету [24]. Існує думка про позитивний зв'язок між компонентами метаболічного синдрому (МС) та маркерами запалення. Справді, в дослідженнях доведено, що збільшення кількості компонентів МС у жінок з артеріальною гіпертензією асоціюється з підвищенням рівнів ТНФ- α , ІЛ-6, СРП та зниженням ІЛ-4. Простежується вірогідне підвищення рівнів ТНФ- α , ІЛ-6, СРП та зниження ІЛ-4 у періоді після менопаузи порівняно з пацієнтками без ознак менопаузальних порушень. Отже, імунне запалення може відігравати важливу роль у патогенезі менопаузального МС [37].

Виявлено високий рівень ІЛ-6 у дітей із ХСН, яка розвинулася на фоні ДКМП. Він корелює із тривалістю хвороби та стадією СН. Зниження рівня ІЛ-6 у дітей із СН I стадії розглядають як компенсаторний фактор, який забезпечує адаптацію серця до гіпоксії [49]. У пацієнтів із супутньою патологією, зокрема, хронічним обструктивним захворюван-

ням легень (ХОЗЛ) спостерігається підвищення ІЛ-6 у 2, ТНФ- α – у 2,2 рази порівняно із пацієнтами без нього. Вміст протизапального ІЛ-10 був нижчим, порівняно з цим показником у здорових. Протизапальні ЦТ, зокрема ІЛ-4, ІЛ-10 беруть участь в зменшенні імунної відповіді, інгібуючи секрецію прозапальних ЦТ, регулюючи у такий спосіб ушкодження тканин.

ІЛ-10 традиційно визнаний протизапальним ЦТ, який продукується переважно Т-хелперами 2 типу і збалансовує імунозапальні реакції, спрямовуючи їх з клітинних на гуморальні. В патології серцево-судинної системи цьому ЦТ також відводиться певна роль. При атеросклерозі ІЛ-10 здатний зменшувати реакцію імунної системи шляхом пригнічення вироблення продуктів окиснення та послаблення реакції Т-лімфоцитів на дію антигенів. ІЛ 10 здатний значно підсилювати експресію рецептора для фактора активації тромбоцитів (platelet-activating factor receptor) лейкоцитами. Він пригнічує взаємодію моноцитів з ендотелієм, зумовлену модифікованими ЛПНЩ, а також перешкоджає розвитку процесів апоптозу [60]. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між протизапальним ІЛ-10 та прозапальним ІЛ-6, підтверджує той факт, що рівень ІЛ-10 опосередковано характеризує вираженість імунного запалення у хворих на ХСН із супутнім ХОЗЛ [16]. У цих хворих рівень ІЛ-10 був вірогідно нижчим у порівнянні зі здоровими. Характерним є те, що рівень ІЛ-10 у хворих на ІХС значно підвищений у пацієнтів II ФК, однак достовірно нижчий у хворих на ХСН III ФК. Це свідчить про гіперактивацію імунної системи у хворих з ХСН II ФК та наявність дисбалансу в системі про- та антизапальних ЦТ у хворих з ХСН III ФК [19].

Результати вивчення іншого протизапального цитокіна – ІЛ-4 при захворюваннях серцево-судинної системи також є достатньо висвітлено в літературі. ІЛ-4 – продукується Т-хелперами 2 типу, пригнічуючи продукування ІЛ-1, ТНФ- α , ІЛ-6, ІЛ-8. Відома властивість ІЛ 4 сприяти посиленню адгезії моноцитів до клітин ендотелію без активації молекул адгезії ICAM-, VCAM-1 [42].

Досліджено, що активація прозапальних ЦТ супроводжується підвищенням рівнів протизапальних, зокрема ІЛ-4 у хворих із ХСН III ФК, тоді як хворі із ХСН II ФК мали майже незмінені його показники. Тобто, підвищення ІЛ-4 корелює із важкістю ХСН, а також виявлена позитивна кореляція між ІЛ-4, ІЛ-1 β та ТНФ- α [15].

Сучасні дослідження привернули увагу до функцій факторів росту та їхньої ролі в патогенезі атеросклерозу та ДЕ. Зокрема ТФР- β вважається одним із основних протизапальних ЦТ при атерогенезі і основним пептидним ростовим фактором, який регулює продукування сполучної тканини [11]. Унікальність даного фактора росту полягає в його плейотропній природі дій: в залежності від типу клітин він може проявляти про- або антиапоптотичні властивості. Крім того, ТФР- β може приймати участь в регуляції запальних процесів, в тому числі і судинної стінки [10, 33]. Його дія реалізується щонайменше двома механізмами: стиму-

ляцією синтезу колагену ГМК та інгібуванням активації ефекторних Т-лімфоцитів [28]. ТФР- β дозозалежним способом посилює рівень експресії мРНК гена eNOS [24]. Показано, що ТФР- β -вмісні екстракти з різних ділянок серця стимулюють ріст КМЦ, причому найбільше цього ЦТ міститься у КМЦ передсердя. За умови гіпоксії (протягом 48 год) спостерігали апоптичну загибель культивованих КМЦ щура, а наступна реоксигенація (протягом 3 год) сприяла збільшенню кількості апоптотичних клітин. Попередня інкубація КМЦ у присутності ТФР- β запобігала їх загибелі від гіпоксії/реоксигенації. ТФР- β бере участь у відновленні скоротливої функції серця. Встановлено підвищення рівня циркулюючого ТФР- β у хворих з есенціальною АГ, яке корелювало з маркером активності синтезу колагену типу I в сироватці крові [6]. У таких хворих ТФР- β може сприяти підвищенню маси міокарда за рахунок збільшення поперечних розмірів його порожнин і товщини стінок ЛШ у хворих [11].

Сучасні дослідження ХСН не обходяться без визначення нейропептидів, зокрема NT-proBNP, та кореляції рівня з відповідними клінічними ознаками та спектром ЦТ. Визначення концентрації в плазмі деяких натрійуретичних пептидів або їхніх прекурсорів (BNP і NT-proBNP) допомагає діагностувати СН. Нормальний їх рівень у нелікованих пацієнтів ставить під сумнів діагноз СН. Ці показники мають також значну прогностичну цінність, в той час як їхнє значення для моніторингу лікування ще не визначене. Хоча у випадку нормальної систолічної функції їх діагностичний потенціал не доведений, – зростає кількість доказів того, що підвищення їх рівня може вказувати на діастолічну дисфункцію. Концентрація цих пептидів може зростати при різних ураженнях серця: гіпертрофії лівого шлуночка, патології клапанів, гострій чи хронічній ішемії та гіпертензії, емболії легеневої артерії. В сучасній клінічній практиці визначення BNP і NT-proBNP дозволяє виключити серйозну серцеву патологію, особливо при первинному звертанні хворого, але також і при повторному (зокрема, при невідкладних станах).

Рядом авторів показано, що не виявлено достовірної різниці між рівнями NT-proBNP у хворих із систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ, не виявлено і достовірного зв'язку між рівнями NT-proBNP та ФВ, проте наявна позитивна кореляція між ударним об'ємом та рівнем даного пептиду [41]. Проте, такі результати протирічать дослідженням британських вчених, які доводять, що пацієнти з діастолічною серцевою недостатністю мають значно нижчі середні рівні NT-proBNP, в порівнянні з пацієнтами із систолічною СН, при тому що обидві групи пацієнтів мають однакову симптоматику та однакові результати 6-хвилинного тесту [53].

Неоптерин – це 2-аміно-4-гідрокси-6-(D-еритро-1',2',3'-тригідроксипріпіл)-птерин – похідної гуанозинтрифосфату, що продукується макрофагами та клітинами судинного ендотелію при активації останніх γ -ІФН. Відіграє важливу роль в атерогенезі та дестабілізації бляшки, прогресуванні ІХС [20, 22, 25]. Патогенетичні механізми пов'язані із синергічною ТНФ- α в КМЦ та ЕЦ мікросудин міокарда, що суттєво

знижує скоротливу здатність міокарда. У клітинах коронарного ендотелію неоптерин має здатність спричиняти клітинний апоптоз [3] та індукувати проатеротромботичний фенотип [2].

У хворих на ізольовану ІХС спостерігали зростання середнього вмісту неоптерину порівняно з нормою (на 109,8 %, $P < 0,05$). Концентрація цього запального медіатора в сироватці крові була максимальною в групі хворих з поєднанням ІХС та ХОЗЛ і достовірно ($P < 0,001$) відрізнялася від такої в осіб контрольної групи і хворих з ізольованою ІХС. Значне підвищення рівня неоптерину може свідчити про поєднання системного і місцевого запалення у цієї категорії хворих. При лікуванні метопрололом ретардом рівні ІЛ 10 та ТНФ α не змінилися, а рівні ІЛ6 і неоптерину знизилися достовірно [2]. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між протизапальним ІЛ-10 та прозапальним ІЛ-6, підтверджує той факт, що рівень ІЛ-10 опосередковано характеризує вираженість імунного запалення [20, 25]. Підвищений вміст неоптерину сироватки крові корелює із сумарною депресією сегмента ST ($r = 0,3$, $p < 0,05$) на електрокардіограмі спокою, визначеними під час проби із дозованими фізичними навантаженнями [22]. Зниження рівня неоптерину сироватки крові асоціюється зі зростанням показників працездатності [25].

Лікування. Як бачимо, за останні десятиліття імунозалежні механізми розвитку патології серцево-судинної системи залишалися в центрі уваги вчених. Наступним важливим кроком є вивчення впливу базової терапії на імунні ланки патогенезу даної групи захворювань та пошук нових препаратів з імуномодуючими та ендотелійпротективними механізмами дії. В літературі є достатньо публікацій з даного питання, проте однозначних висновків на разі ще не зроблено. Доведено, що *інгібітори АПФ* можуть попереджувати експресію NF κ B [67]. Встановлено, що у хворих із СН II-III ФК 6-тижнева терапія інгібітором АПФ еналаприлом в дозі 20 мг на добу не викликала достовірного зниження рівня ФНП- α , в той же час як рівні ІЛ-6 та С-реактивного білка достовірно знижувалися [15]. В інших дослідженнях доведено, що високі дози еналаприлу також знижують рівень ІЛ-6, однак інші імунологічні параметри залишалися незмінними [23]. Встановлено здатність периндоприлу відновлювати функцію ендотелію, пригнічувати активність системного запалення, інтенсивність оксидантного стресу, вираженість атерогенної модифікації ліпопротеїнів крові. В дослідженні PREAMI позитивний вплив ІАПФ периндоприлу на віддалений прогноз хворих на ІМ похилого віку пов'язують, головним чином, із затриманням процесів надмірного патологічного післяінфарктного ремоделювання серця, що є одним з основних механізмів розвитку ХСН [8, 9]. Комбінація інгібітора АПФ та антагоніста рецепторів до ангіотензину II знижує інфільтрацію міокарда при гострому ІМ у щурів [50].

У багатьох дослідженнях описано позитивний вплив β -блокаторів на симпатoadреналову та цитокинову активацію [57]. Доведено, що бісопролол зменшує рівень ТНФ- α на 15,8%, ІЛ-1 β – на 11,9%, ІЛ-6 – на 30,3% [24]. При застосуванні бісопрололу в лікуванні пацієнтів з ІХС та

ХСН достовірно зменшуються рівні прозапальних ЦТ та протизапального ЦТ ІЛ-10 в сироватці крові у хворих з ХСН ІІ ФК, а отже пригнічується гіперактивація імунної системи, яка є важливим компонентом патогенезу ХСН. Застосування бісопрололу достовірно зменшує рівні прозапальних ЦТ – ФНП-а та ІЛ-1b та запобігає зниженню рівня протизапального ЦТ ІЛ-10 і прогресуванню дисбалансу в системі ЦТ, характерного для хворих з ХСН ІІІ функціонального класу [18]. При порівнянні імунорегуючої дії метопрололу та бісопрололу у хворих з ІМ доведено істотніший вплив бісопрололу на зменшення активності системного запалення. Однак, застосування даних β -блокаторів не призводило до зниження ЦТ та СРП до меж норми [4]. У хворих з постінфарктною дисфункцією після терапії карведілом (25 мг/д протягом 6 місяців) достовірно зменшуються рівні прозапальних ЦТ. Виявлено найбільше зниження ТНФ- α , в той час як рівні ІЛ1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 знизились помірно [43]. Деякі експериментальні дослідження показали, що важливими механізмами зниження ендотеліальної дисфункції під впливом блокаторів є підвищення антиоксидантної активності та зменшення продукування ендотеліну-1. Дані ефекти найкраще описані при використанні карведілолу та небіволулу [44, 61].

У пацієнтів із стабільною стенокардією ІІ-ІV класу, котрі отримували системну ензимотерапію протягом одного місяця, знижувались рівні прозапальних ЦТ [30].

В ряді досліджень демонструється зниження рівнів ушкоджуючих факторів (СРП, NT-проBNP, γ -ІФН, ІЛ-8, ІЛ-8, рІЛ-2R, ендотеліну1 у хворих з ДКМП) на фоні терапії *статинами*, що сприяло покращенню клінічного перебігу хвороби [9, 60]. При цьому результати двох великих рандомізованих досліджень (GISS, CORONA) не дали обнадійливих результатів ефективності застосування статинів при ХСН ішемічного та неішемічного генезу.

У іншому багатоцентровому дослідженні PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) під впливом *антагоніста кальцію* амлодипіну знижувався ІЛ-6, але не впливав на рівень ТНФ- α .

На початку 2008 року американські вчені в журналі The Lancet представили цікаву інформацію про перспективне застосування *імунотуляторів* у хворих на ХСН [61].

Однак, незважаючи на високу зацікавленість цієї проблемою науковців та практичних лікарів, а також велику кількість проведених досліджень, існує багато нерозв'язаних проблем та гострих кутів при лікуванні хворих на ХСН. Вони є приводом для нових наукових гіпотез, розробок, досягнень для ефективного лікування пацієнтів і покращення якості їх життя.

Література

1. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы / Ф.Т.Агеев, А.Г.Овчинников, В.М.Сербул, Ю.Н.Беленков // Сердечная Недостаточность. – 2008. – № 1. – С. 16-24

2. Зміни показників імунного запалення у хворих з ішемічною хворобою серця та при її поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом тривалого лікування метопрололом ретардом / К.М.Амосова і співавт. // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №2.
3. Особливості клініки, змін електрокардіографії та морфофункціонального стану серця у хворих із первинною правопорушковою недостатністю внаслідок перевантаження опором, що верифікована за вмістом NT-proBNP у сироватці крові / К.М.Амосова, О.О.Гонза, Ю.В.Руденко, Г.В.Мостбауер // Український медичний часопис. – 2008. – № 6. – С. 105-110.
4. Амосова К.М. Показники системного імунного запалення у хворих з гострим інфарктом міокарда, ускладненим ранньою постінфарктною стенокардією / К.М.Амосова, В.В.Чоп'як, О.І.Рокита // Український медичний часопис. – 2005. – № 3. – С. 90-92.
5. Порівняння впливу біспрололу та метопрололу на показники системного імунного запалення та передсердний натрійуретичний фактор у хворих на інфаркт міокарда із зубцем Q з фракцією викиду менше 45% / [К.М.Амосова, А.Б.Безродний, І.В.Прудкий та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №3. – С. 18-23.
6. Бабак О.Я. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, В.Д. Немцова, Ю.Н. Шапошникова // Український терапевтичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 4-9.
7. Батушкін В.В. Перебіг післяінфарктної серцевої недостатності залежно від ступеня дилатації порожнини лівого шлуночка та вираженості системного запалення у хворих літнього віку / В.В. Батушкін // Буковинський медичний вісник. – 2008. – № 4. – Т. 12. – С. 54-59.
8. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий // Внутрішня медицина. – 2008. – № 2.
9. Біла Н.В. Роль трансформуючого фактора росту- β 1 у формуванні структурних змін міокарда при артеріальній гіпертензії / Н.В.Біла // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 3. – С. 8.
10. Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 6-16.
11. Боднар І.А. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста- β на ранних стадиях диабетической нефропатии / И.А. Боднар, В.В. Климонтов, А.П. Надеев // Терапевтический архив. – 2008. – № 1. – С. 52-56.
12. Визир В.А. Значение активации системы натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности. От перспективных возможностей к реальной необходимости / В.А. Визир, А.Е. Березин // Український медичний часопис. – 2004. – №4. – С. 70-77.

13. Візір В.А. Метаболічні аспекти та прозапальна активація у хворих з ХСН / В.А.Візір, А.Е.Березін // Український кардіологічний журнал. – 2008. – Дод.2. – С. 163-173.
14. Владимірова Е.Б. Роль ростових факторів в регуляції кроветворення / Е.Б.Владимірова, А.Г.Румянцев // Гематологія і трансфузіологія. – 2000. – № 6. – С. 4-8.
15. Волкова С. Ю. Диагностические возможности ряда нейрогуморальных медиаторов в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью / С.Ю.Волкова // Сердечная Недостаточность. – 2009. – № 1.–С. 24-30.
16. Волков В. И. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности / В.И.Волков., Х.Н.Саламех, С.А.Серик // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 2. – С. 42-44.
17. Гіперреактивний тип імунної відповіді у хворих на стабільну стенокардію / О.В.Волошина, О.М.Ломаковський, М.І.Лутай, Т.І.Гавриленко // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №5.
18. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром / Л.Г.Воронков // Український терапевтичний журнал. – 2001. – Т.3., №1. – С. 7-10.
19. Дзяк Г.В. Застосування селективного бета-адреноблокатора біспрололу в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю / Г.В.Дзяк, О.С.Гончарова. – 2005. Кур. Бан сеть
20. Імунопатологічні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності / Н.В.Деміхова і співавт. // Вісник СумДУ. – 2006. – № 8. – С. 101-108.
21. Дегтярева О.В. Маркеры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом / О.В. Дегтярева // Укр. терапевт. журнал. – 2007. – № 3. – С. 25-27.
22. Дынник О.Б. Апоптоз кардиомиоцитов, цитокины и ремоделирование миокарда на фоне развития хронической сердечной недостаточности./ О.Б. Дынник // Ліки. – 2005. – № 1. – С. 3-9.
23. Дінова О.П. Вміст неоптерину крові та зміни клінічно-функціонального статусу і показників стрес-тесту у хворих на ішемічну хворобу серця. / О.П.Дінова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – № 1. – Т. 8. – С. 16-21.
24. Драннік Г.М. Клінічна імунологія та алергологія / Георгій Драннік. – К.: Здоров'я, 2006. – 886 с.
25. Князева Л.А. Провоспалительные цитокины и эндотелиальная дисфункция у больных ИБС на фоне сахарного диабета типа 2 / Л.А. Князева // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2005. – №3. – С. 175-177.
26. Роль неоптерина в прогнозировании сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда / [Н.П. Копица, Е.И. Литвин, О.В. Петюнина и др.] // Укр. терапевт. журнал. – 2006. – № 4. – С. 19-21.

27. Кремнева Л.В. Молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности / Л.В Кремнева, О.В Абатурова // Клиническая медицина. – 2003. – №2. – С. 4-7.
28. Кузьминова Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н.В. Кузьминова, В.К. Серкова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 28.
29. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС / [Н. Б. Кухтина, Т.И. Арефьева, А.М. Арефьева и др] // Терапевтической архив. – 2008. – № 4. – С. 63-69.
30. Лутай М.І., Корекція дисфункції ендотелію на фоні застосування карведилолу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / М.І. Лутай, Л.С. Мхітарян, В.А. Слобідський // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 4. – С. 34-38.
31. Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-2, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина2 в крови у больных ишемической болезнью сердца различных вариантов / В.И. Мазуров, С.В.Стволов, Н.Э. Линецкая, И.А.Балдуева // Терапевтический архив. – 2001. – № 12. – С. 14-17.
32. Гіпертрофія лівого шлуночка із порушеннями вуглеводного обміну на тлі метаболічного синдрому / О.І.Мітченко, Г.Б. Каспрук, В.Ю. Романов, Т.В. Беляєва // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 82-89.
33. Мкртумян А. М. Показатели вазорегулирующей функции эндотелия у больных с метаболическим синдромом / А. М.Мкртумян., Е. В. Бирюкова, Н.В. Маркина // Сердечная Недостаточность. – 2009. – № 4. – С. 173-178.
34. Трансформирующий фактор- β и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни / О.М. Моисеева и соавт. // Артериальная гипертензия. – 2004. – №1, т. 9. – С. 14-16.
35. Мойбенко А.А. Роль оксида азота в рефлекторной саморегуляции кровообращения / А.А. Мойбенко, В.Б. Павлюченко // Досягнення біології та медицини. – 2003. – №1. – С. 72-77.
36. Функціональний стан ендотелію при ішемічній хворобі серця в умовах стабільної стенокардії напруги різної вираженості / Л.С. Мхітарян і співавт. // Журнал академії медичних наук України. – 2008. – № 1. – С. 159-164.
37. Виділення хворих з високим ризиком розвитку ускладнень при тривалому спостереженні після гострого інфаркту міокарда: значення маркерів системного запалення / Пархоменко О.М. і співавт. // Український кардіологічний журнал.– 2008. – №4.
38. Окислительная модификация белков у больных ишемической болезнью сердца на фоне физической реабилитации / О.С.Полянская, И.Ф.Мещишен, Т.В.Куртян, Т.Н.Амелина // Буковинський медичний вісник. – 2008. – № 4. – С. 54-59.

39. Состояние иммунной системы у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от инфицирования *Chl. Pneumoniae* / Н.А. Рыжкова, Т.И. Гавриленко, Л.В. Якушко [и др.] // Украинський кардіологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 12-17.
40. Савченкова Л.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: эволюция представлений (обзор литературы) / Л.В. Савченкова, Н.П. Белоусова, Т.В. Афонина // Журнал АМНУ. – 2007. – Т. 13, 32. – С. 216-229.
41. Середюк Н.М. Госпітальна терапія / Н.М. Середюк, Є.М. Нейко, І.П. Вакалюк. – К.: 2003. – 1776 с.
42. Соломахина Н. И. Систолическая и диастолическая ХСН: взаимосвязь NT-проBNP с тяжестью клинических проявлений и нарушениями кардиогемодинамики / Н.И. Соломахина // Сердечная недостаточность. – 2008. – № 1. – С. 15-21.
43. Изменения свойств эндотелиальных клеток линии E.A.hy 926 под влиянием фактора некроза опухоли α , интерферона γ , и интерлейкина-4 / Э.Ф. Старикова, И.С. Фрейдлин, Д.И. Соколов, С.Ф. Сельков // Клеточная иммунология. – 2005. – № 2. – С. 83-87.
44. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца / А.Т. Тепляков, М.М. Дибиров, Л.А. Бодлотская [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 9. – С. 50– 57.
45. Особливості ендотеліальної дисфункції у хворих у ранній післяінфарктний період на тлі терапії периндоприлом / Л.П. Терешкевич, В.О. Шумаков, І.Е. Малиновська, В.В. Талаєва, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 4.
46. Топчий И.И. Нейтрофилы и моноциты при повреждении сосудистого эндотелия как звенья единой патогенетической цепи в развитии хронической болезни почек и атеросклероза / И.И. Топчий // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5-6.
47. Топчий И.И. Взаимодействие макрофагов, тромбоцитов и клеток эндотелия как зеркало эволюции представлений об атерогенезе в кардионефрологии / И.И. Топчий // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 9-16.
48. Целуйко В.И. Особенности цитокинового профиля у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ИБС и сердечной недостаточности // В.И. Целуйко, Т.А. Лозовая // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 18-23.
49. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании / И.М. Фуштей, С.Л. Подсевакина, О.В. Ткаченко, А.И. Паламарчук // Внутрішня медицина. – 2007. – № 4.
50. Особенности энергетического обмена клетки и цитокинового статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью /

- Ю.В.Шматкова, Т.В. Бершова, Е.И. Басаргина, М.И. Баканов // Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 17-21.
51. Blaxall В.С. Angiotensin II: A devious Activator of ineralocorticoid Receptor-Dependent Gene Expression / В.С.Blaxall, J.M.Miano, В.С.Berk // *Circulation Research*. – 2005. – Vol.96. – P. 610-51.
52. Braunwald E. ACE-inhibitors – a cornerstone of treatment of heart failure / E.Braunwald // *The New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 325. – P. 351-353.
53. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction / Costello-L.C.Boerrigter, G.Boerrigter, M.M.Redfield et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – № 47(2). – С. 345-353.
54. Ingle L. Perception of symptoms is out of proportion to cardiac pathology in patients with “diastolic heart failure” / L.Ingle, JGF Cleland, AL Clark // *Heart*. – 2008. – №94. – С. 748-753
55. Edes I. Effects of inflammation on left ventricular function in elderly patients with chronic heartfailure / I.Edes, Z.Gassior, K.Wita // *Eur. J. Heart Failure*. – 2005. – Vol. 26, № 7. – P. 631-639.
56. Chronic heart failure and the immune system / Mari, Daniela; Berardino, Federica; Cugno, Massimo// *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, Volume 23, Number 3, December 2002 , pp. 325-340(16)
57. The prevalence and impact of anergia (lack of energy) in subjects with heart failure and its associations with actigraphy / Maurer MS, Cuddihy P, Weisenberg J, Delisle S, Strong BM, Gao Q, Kachnowski S, Howell J. // *J Card Fail*. – 2009 Mar. – №15(2). – С. 145-51. Epub 2008 Dec 6.
58. Meta analysis: beta-blocker dose,heart rate reduction and death in patients with heart failure / FA.McAlister, N.Wiebe, J.A.Ezekowitz, A.A.Leung, P.W.Armstrong // *Ann Intern Med*. – 2009. – Jun 2; 150 (11). – P. 784-794.
59. Shaw Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure / M.Steven, Mohamed K/H. Shah, Simon G. Williams and James E. Fielders // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – №11(2). – P.113-118.
60. Time-course of changes in the levels of interleukin 6 in acutely decompensated heart failure / H.Suzuki, R.Sato, T.Sato et al. / *Int J Cardiol*. – 2005. – №100 (3). – P. 415-420.
61. Interleukin-10 improves left ventricular function in rats with heart failure ubsequent to myocardial infarction / C.Stumpf, K.Seybold, S.Petzi et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2008. – №10 (8). – P. 733-739.
62. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial / G.Torre-Amione, SD. Anker, RC.Bourge et al. // *The Lancet*. January 21, 2008; 371(9608): 228- 236.

63. Zile MR, LeWinter MM: Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: A renewed consensus on diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 49:982-985, 2007.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 4.10.2009 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Яцишиним Р.І.*

**THE IMMUNOLOGICALLY DEPENDENT PRINCIPLES OF THE
PATHOGENESIS OF THE CHRONIC HEART FAILURE
(OVERVIEW OF LITERATURE).**

H. M. Kuryliv

*Ivano-Frankivsk national medical university;
department of hospital therapy №1 with the course of clinical immunology;
76000, Ivano-Frankivsk, st. Galich, 2; e-mail: kuryliv@ukr.net*

The state represents the review of literature, devoted to the problem of chronic heart failure. The attention was attracted to the modern ways of pathogenesis of the chronic heart failure. It was deduced that the majority of investigations were connected with immune-inflammatory mechanisms, especially the activation of cytokines, factors of growth, neopterin. These substances influence on the endothelial cells and cardiomyocytes, beginning the development of the endothelial dysfunction and then the chronic heart failure.

Key words: *chronic heart failure, cytokines, factors of growth.*