

**ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ
ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

Н.В. Деміхова;

В.Г. Псарьова, канд. мед. наук;

Н.В. Климанська, канд. мед. наук, доц.;

Сумський державний університет

М.А. Тучинська, канд. мед. наук;

Харківський державний медичний університет

І.В. Вільхова, канд. мед. наук

Львівський національний медичний університет

Хронічну серцеву недостатність (ХСН) у наш час розглядають як синдром, що розвивається у результаті патологічних змін в серці та порушень нейроендокринної регуляції, є комплексом циркуляторних реакцій внаслідок систолічної і діастолічної кардіальної дисфункції [1,2,3]. У 1990 р. В. Levine і співавтори [4] вперше виявили підвищення рівня фактора некрозу пухлин- α (ФНО- α) у сироватці крові хворих з тяжкою серцевою недостатністю і висунули гіпотезу про участь цього цитокіну в розвитку синдрому кардіальної кахексії. Дотепер отримані достатні дані про роль імунної активації та системного запалення у прогресуванні ХСН [5]. Показано [6, 7, 8], що неспецифічна активація макрофагів і моноцитів у плазмі та міжтканинній рідині, що характерно для тяжких розладів мікроциркуляції, є індуктором синтезу прозапальних цитокінів, які обумовлюють виникнення дисфункції лівого шлуночка. У плазмі крові хворих на ХСН, незалежно від її етіології, збільшений вміст прозапальних цитокінів, до яких належать ФНП- α , інтерлейкіни (ІЛ) -1 β , -6. Прозапальні цитокіни визначають процеси патологічного ремоделювання міокарда і судин через регулювання ступеня апоптозу. ФНП- α обумовлює активацію вільнорадикального окислення, що може бути причиною інтенсифікації та посилення процесів апоптозу ендотелію судин та інактивації окису азоту в ендотелії [9, 10, 11, 12]. Продемонстровано негативний інотропний ефект ФНП- α та ІЛ-6 [13, 14]. Встановлено, що концентрація ФНП- α у більшості хворих з серцевою недостатністю ФК І-ІІ значно перевищує таку у здорових осіб і зростає зі збільшенням стадії серцевої недостатності, особливо при розвитку серцевої кахексії [15, 16]. Виявлено лінійну кореляцію між рівнями ІЛ-6 і ФНП- α у крові хворих з дисфункцією лівого шлуночка і з виживаністю хворих з ХСН ІІІ-ІV ФК [17, 18].

Існує припущення, що цитокіни беруть участь у формуванні синдрому ХСН, а дисфункція лівого шлуночка, у свою чергу, може індукувати елевацію рівня цитокінів плазми [19, 20, 21]. У зв'язку з цим становить інтерес вивчення взаємозв'язку між рівнем імунозапальних медіаторів та вмістом нейрогормонів при дисфункції лівого шлуночка.

Існують дані про те, що деякі цитокіни модулюють рівень продукування нейромедіаторів [22, 23, 24], а саме: збільшення концентрації ФНП- α у плазмі крові та розчинних рецепторів до нього негативно корелювало з масою тіла, максимальною витратою кисню і співвідношенням кортизон / дигідроепіандростерон. Це може свідчити про асоціацію елевації ФНП- α з вираженістю катаболічних процесів, що значною мірою визначають тяжкість стану на фінальній стадії серцевої недостатності.

Активація системи цитокінів, головним чином ФНП- α , пояснюється високою активністю симпатoadреналової системи [25, 26]. Про це свідчить той

факт, що на відміну від хворих на ХСН з підвищеним плазмовим рівнем ФНП- α у пацієнтів з ХСН без збільшення рівня ФНП- α активність симпатoadреналової системи була значно нижче [27]. Однак, виявивши на основі даних дослідження SOLVD кореляцію між рівнем норадреналіну і величиною фракції викиду, не знайшли взаємозв'язку рівня норадреналіну і медіаторів запалення [28].

Активнація системи цитокінів супроводжується патохімічними і патоморфологічними змінами з боку різних органів і тканин [29, 30, 31]. Найбільш вірогідною причиною міопатії у хворих на ХСН є імунозапальні реакції, які супроводжуються підвищенням рівня цитокінів, перш за все ФНП- α [32]. Про це свідчить і той факт, що високі рівні цитокінів визначаються у хворих з іншими нозологічними формами, на фоні яких розвивається синдром кахексії з аналогічними клінічними проявами. До розвитку міопатії призводять порушення кровообігу в скелетній мускулатурі, метаболічні і гормональні зміни, які обумовлюють перевагу катаболічних процесів над анаболічними. Основними клінічними проявами міопатії є низька толерантність до фізичного навантаження, швидка втомлюваність і диспное. Між скелетною мускулатурою, судиноруховим і дихальним центрами існують нейрогенні зв'язки, які здійснюються за участю ергорецепторів, розміщених у скелетних м'язах. Їхня стимуляція призводить до змін вентиляції у відповідь на фізичне навантаження і визначає низку циркуляторних змін в результаті підвищення активності симпатoadреналової системи. Таким чином, підвищена активність нейрогуморальної системи стимулює продукцію цитокінів, які мають прозапальну дію, що визначає розвиток патологічних змін у периферичних тканинах. У відповідь на патологічні зміни у скелетній мускулатурі порушується функція ергорецепторів, що проявляється їх надстимуляцією, а це, у свою чергу, призводить до гіперактивації симпатoadреналової системи та замкнення "зачарованого кола" [33, 34].

Доведено, що ФНП- α стимулює процес апоптозу. У здоровому організмі апоптоз сприяє видаленню uszkodжених клітинних структур, відновленню цілісності тканин і має адаптивний характер [35, 36]. Під час розвитку ХСН зменшення кількості життєздатних кардіоміоцитів внаслідок їх апоптозу призводить до зниження скоротливої функції міокарда і прогресування захворювання. На поверхні кардіоміоцитів експресуються так звані „рецептори смерті”, при зв'язуванні з якими ФНП- α індукує процес апоптозу. Крім того, ФНП- α посилює процеси окислювального стресу кардіоміоцитів [37]. Зв'язування ФНП- α з „рецепторами смерті”, активація окислювального стресу запускають каспазний каскад у кардіоміоциті. Фермент цього каскаду (каспаза-3) індукує генетичну програму загибелі клітини [38].

Встановлено, що індукція оксиду азоту у відповідь на ФНП- α , ІЛ-1 β та інтерферон- γ асоціюється з підвищенням апоптозу кардіоміоцитів щура [39]. Відомо, що ФНП- α передає сигнал, який ініціює клітинний апоптоз, за допомогою зв'язування з відповідними ФНП- α -рецепторами (55 і 75 kd), а на кардіоміоцитах виявлено експресію рецепторів обох типів. Індукція ФНП- α -залежного апоптозу кардіоміоцитів асоціюється зі збільшенням концентрації сфінгозину і відбувається також при стимуляції специфічним агоністом ФНП-Р типу I. Крім того, апоптоз кардіоміоцитів при ХСН може бути пов'язаний зі збільшенням концентрації цитозольного кальцію, утворенням вільних кисневих радикалів, які призводять до ішемії та гіпоксії міокарда [40, 41].

Розвиток апоптозу кардіоміоцитів при ХСН було підтверджено при дослідженні міокарда у хворих на ішемічну кардіоміопатію [42]. Інтерес становлять результати дослідження молекул Fas-os-ліганд, які являють собою систему сигнальних молекул апоптозу, а підвищений рівень

розчинних форм Fas-ліганд виявляють при аутоімунних і лімфопроліферативних захворюваннях, для яких характерний розвиток дефектів апоптозу клітин імунної системи.

Декілька унікальних механізмів кардіодепресивної дії було виділено при вивченні ІЛ-1 β , який *in vitro* подавляє транскрипцію генів, що причетні до функціонування вольтажзалежних кальцієвих каналів [43] та індуюють транскрипцію тяжких ланцюгів міозину.

В організмі людини ФНП- α синтезується у вигляді мономера, який біологічно не активний. На тканинному рівні проявляє активність гомотример ФНП- α . Молекула ФНП- α містить на своїй поверхні ділянки для зв'язування з тканинними рецепторами двох типів (T₁ і T₂), взаємодія з якими активує фактори транскрипції (NF- κ B, AP-1) - регулятори генів широкого спектра медіаторів. До них належать прозапальні медіатори, такі, як ІЛ-1, ІЛ-6, простагландини, фактор активації тромбоцитів, фактори росту, адреналін. Шляхом протеолізу отримані фрагменти цих рецепторів, здатних до зв'язування з ділянками ФНП- α -гомотримера, що пригнічує його біологічну активність [44].

Згідно із сучасними уявленнями цитокини, які мають патолофізіологічне значення у розвитку ХСН, умовно поділяють на 2 основних класи: вазоконстрикторні цитокини, до яких належать ендотелін-1 і великий ендотелін, та вазодепресорні „прозапальні” цитокини, такі, як ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, які, однак, мають певні антизапальні ефекти [45].

Хоча механізм реалізації гемодинамічного і клінічного впливів прозапальних цитокінів при серцевій недостатності до кінця не з'ясований, очевидно, що цей вплив складається принаймні крайній мірі з чотирьох ключових складових [46]: негативної інотропної дії, ремоделювання серця, порушення ендотеліязалежної дилатації артеріол, підсилення процесу апоптозу кардіоміоцитів.

Молекулярні механізми, що лежать в основі індукованих цитокінами порушень скоротливої здатності та ремоделювання міокарда, до кінця не з'ясовані. Вважають, що один з них визначається синергічною активністю цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та інтерферону- γ) стосовно експресії так званої „індукованої” форми синтетази окису азоту (NOS2) у кардіоміоцитах і ендотеліальних клітинах мікросудин міокарда [47]. При цьому ФНП- α має здатність підвищувати утворення кофакторів, необхідних для максимальної активації NOS1, у першу чергу тетрагідробіоптерину. Іншою точкою дії цитокінів може бути остеопонтин - мультифункціональний фосфопротеїн позаклітинного матриксу (містить *Arg - Gly - Asp* - послідовність, характерну для білків сімейства інтегринів). Остеопонтин бере участь в утворенні окису азоту, а його цитокініндукована експресія виявлена у кардіоміоцитах [48].

При ХСН рівень толерантності до фізичного навантаження пов'язаний з концентрацією деяких цитокінів. ФНП- α -залежна експресія NOS1 в ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах судинної стінки поєднана зі зниженням експресії „конститутивної форми” окису азоту й активацією ортосимпатичної системи та РААС, має суттєве значення у розвитку зниження толерантності до фізичного навантаження, яку пов'язують з ослабленням здатності судин до дилатації у відповідь на фізіологічні стимули та зниженням сили і витривалості скелетної мускулатури [49]. Знайдено позитивну кореляцію між підвищенням рівня ФНП- α і ендотеліязалежною вазодилатацією і відповіддю судин на введення ацетилхоліну та нітрогліцерину [50].

Прозапальні цитокини можуть модулювати функції серцево-судинної системи різними механізмами. Такі цитокини, як ФНП- α та ІЛ-1 β , подавляють скоротливість міокарда. Це може бути обумовлено блокуванням β -адренергічних сигналів, збільшенням вмісту окису азоту в

серці або змінами гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію [51, 52]. ФНП- α та ІЛ-1 β можуть також викликати структурні зміни в міокарді у пацієнтів з ХСН, такі, як гіпертрофія кардіоміоцитів та інтерстиціальний фіброз [53]. Крім того, ФНО- α та ІЛ-1 β сприяють апоптозу кардіоміоцитів, а також активують металопротеїнази та порушують експресію їх інгібіторів, можливо, сприяючи ремоделюванню серця [54].

Можна вважати, що параметри імунної активації є прогностичними маркерами ХСН. Персистувальна імунна активація при ХСН трапляється незалежно від етіології ХСН [55], можливо, становлячи кінцевий загальний патогенетичний шлях цього синдрому. Результати деяких досліджень показали прямий зв'язок між підвищеними плазмовими рівнями прозапальних цитокінів і змінами функціонального класу і стану серця (фракцією викиду лівого шлуночка) [56]. Важливим є те, що ці запальні медіатори несуть важливу прогностичну інформацію про пацієнтів з ХСН. Наприклад, у дослідженні SOLVD у хворих з плазмовим рівнем ФНП- α менше 6,5 пг/мл прогноз був кращим, ніж у пацієнтів з більш високим рівнем [28]. Більше того, за даними, отриманими у великій популяції пацієнтів з ХСН (за даними дослідження VEST), циркулюючі рівні прозапальних цитокінів (ФНП- α і ІЛ-6) і цитокінові рецептори (розчинні рецептори ФНП) є незалежними предикторами смертності у пацієнтів з вираженою ХСН. Ці клінічні дані підтверджують те, що підвищені рівні цитокінів при ХСН відображають важливі патогенетичні механізми у таких пацієнтів [57, 58].

Таблиця 1 - Концентрація цитокінів у хворих з ішемічною хворобою серця, ускладненою ХСН, залежно від функціонального класу ХСН ($M \pm m$)

ФК ХСН	ФНП- α , пг/мл	ІЛ-8, пг/мл	ІЛ-4, пг/мл
I	132,6 \pm 21,2*	104,3 \pm 20,5*	32,8 \pm 3,36**
II	171,4 \pm 27,1*	115,8 \pm 16,5*	37,8 \pm 3,56*
III	258,3 \pm 30,5**	137,8 \pm 62,0*	47,3 \pm 5,34*
IV	96,1 \pm 22,4*	157,3 \pm 39,6*	58,4 \pm 6,22
Контрольна група, n=15	25,3 \pm 4,6	24,3 \pm 4,0	32,8 \pm 8,4

Примітка. Різниця статистично достовірна при $p < 0,01^*$, $p < 0,05^{**}$ порівняно з контролем; $p < 0,05$ - порівняно з II ФК ХСН

Аналізуючи отримані нами дані, а саме: зміни показників цитокінів залежно від ФК ХСН (див. Таблицю 1), необхідно відзначити поступове зростання вмісту ІЛ-8 та ІЛ-4, починаючи з I ФК ХСН до IV ФК. Збільшення вмісту ФНП- α є максимально вираженим у хворих з ХСН III ФК (258,3 \pm 30,5 пг/мл), достовірно знижуючись при II і I ФК (II ФК - 171,4 \pm 27,1; I ФК - (132,6 \pm 21,2) пг/мл, $p < 0,05$), залишаючись вищим за норму порівняно з контрольною групою ((25,3 \pm 4,6) пг/мл, $p < 0,01$). У пацієнтів з IV ФК ХСН концентрація ФНП- α ((96,1 \pm 22,4) пг/мл) була нижчою, ніж у хворих з III ФК, достовірно перевищуючи показник контрольної групи ((25,3 \pm 4,6) пг/мл, $p < 0,05$).

Вміст ІЛ-8 та ІЛ-4 найбільш підвищений у хворих з тяжким IV ФК ХСН і поступово знижується до I ФК, що свідчить про їх участь у патогенезі ХСН. У групі хворих з IV ФК ХСН виявлено достовірне збільшення ІЛ-8 та ІЛ-4 відповідно у 4,79 разу та 2,44 разу ((157,3 \pm 39,6) і (58,4 \pm 62,2) пг/мл) порівняно з показником у контрольній групі ((32,8 \pm 8,4) і (23,9 \pm 2,32) пг/мл, $p < 0,01$).

Таким чином, аналізуючи вміст цитокінів ФНП- α , ІЛ-8, ІЛ-4, слід звернути увагу на достатній чіткий позитивний зв'язок між їх концентрацією та ФК ХСН.

Тісний зв'язок імунних запальних реакцій і активності симпатоадреналової системи визначає необхідність застосування у хворих з ХСН β -адреноблокаторів і потребує детальних клінічних випробувань цих препаратів у хворих з підвищеним рівнем ФНП- α у плазмі крові. Додавання бісопрололу фумарату до традиційної терапії хворих на ХСН з підвищеним рівнем ФНП- α у плазмі крові дозволило досягти значної позитивної динаміки клінічного статусу пацієнтів, включаючи зниження ФК серцевої недостатності за NYHA на 35,42%, збільшення маси тіла на 2,5%, покращання морфофункціональних параметрів серця (зниження КСО і КДО на 16,59% і 8,29% відповідно, збільшення ФВ ЛШ) та підвищення толерантності до фізичного навантаження (збільшення загального обсягу виконаної роботи і максимального часу навантаження на 295,63 і 178,13%) [59]. При цьому паралельно спостерігали зниження рівня ФНП- α у плазмі крові на 30,92%, що підтверджує роль системи цитокінів у патогенезі ХСН і свідчить про ефективність застосування бісопрололу фумарату як модулятора нейрогуморальної активності.

Відомо про дозозалежний ефект еналаприлу стосовно редукції надлишкового рівня цитокінів у крові хворих з дисфункцією ЛШ [60]. Великі дози еналаприлу (40 мг на добу) значно ефективніше, ніж низькі (15 мг на добу), знижують активність ІЛ-6 протягом 6 тижнів терапії. Однак, незважаючи на тривале застосування високих доз еналаприлу, у хворих персистували ознаки імунної активації, асоційовані з високим титром ФНП- α , ІЛ-8, розчинних адгезивних молекул.

Існують дані про вплив традиційних серцево-судинних лікарських засобів на імунну активацію, яка спостерігається при ХСН. У багатоцентровому дослідженні PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) під впливом антагоніста кальцію амлодипіну рівень ІЛ-6 знижувався, що опосередковує позитивний ефект цього агента відносно смертності пацієнтів з кардіоміопатією. Однак амлодипін не впливав на рівні ФНП- α . Високі дози інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) еналаприлу викликають значне зниження біоактивності ІЛ-6, асоційоване зі зниженням товщини стінки лівого шлуночка [61]. Таким чином, важливим антигіпертрофічним механізмом впливу інгібіторів АПФ на міокард може бути зниження рівня ІЛ-6, можливо, комбіноване з погіршенням сигнальної трансдукції ІЛ-6. Але, за винятком позитивного ефекту на ІЛ-6, всі інші імунологічні параметри були значно підвищені у пацієнтів з ХСН і залишалися незмінними під час лікування еналаприлом.

Інгібітори АПФ можуть попереджувати активацію ядерного фактора κ B і експресію МХП-1, а також знижувати інфільтрацію макрофагами як при експериментальному, так і при клінічному атеросклерозі. Крім того, комбінація інгібітора АПФ і антагоніста рецепторів ангіотензину II знижує серцеву інфільтрацію макрофагів після гострого інфаркту міокарда у щурів [62].

Адренергічна стимуляція модулює продукцію цитокінів у різних субпопуляціях лімфоцитів і моноцитів. У щурів адренергічна активація збільшує експресію прозапальних цитокінів у міокарді (ФНП- α та ІЛ-1 β), яка зменшувалася під впливом метопрололу. Однак у пацієнтів з кардіоміопатією спостерігали деякий супресивний ефект адреноблокаторів на плазмовий рівень як прозапальних (ФНП- α), так і антизапальних (ІЛ-10) цитокінів. При тривалому лікуванні метопрололом не відзначено значного впливу на вміст цитокінів у

порівнянні з плацебо у хворих з ХСН [63]. Тому досі залишається відкритим питання, чи може блокада β -рецепторів змінити співвідношення цитокінів.

Таким чином, активація системи цитокінів у пацієнтів з ХСН є маркером прогресування захворювання із залученням у патогенез нових складових, включаючи нейрогуморальну та імунну системи, що потребує особливої фармакотерапевтичної тактики ведення цих хворих.

SUMMARY

In scientific works basic positions about role of neurohumoral regulative systems and cytokines were reflected. Significance of activation of cytokines` system in clinics of chronic heart failure is formulated in positions based on world literature data. We must remember it for treatment of chronic cardiac failure patients.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lechat P. Prevention of heart failure progression: current approaches // European Heart Journal.-1998.-Vol.19 (Suppl. B).-P.B12-B18.
2. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика. - 2000. - № 2. - С. 7-12.
3. Carg R., Yiauf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA. - 1995. - Vol. 273. - P.1450-1476.
4. Levine R., Kalman J., Mayer L. Elevated circulating levels of tumour necrosis factor in congestive heart failure // N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 323. - P. 236-241.
5. Визир В.А., Березин А.Е. Иммунологические механизмы формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Запорожский мед. журн. - 2000. - №1 (2, 3). - С. 38-44.
6. Cline C.M., Willenheimer R.B., Erhardt L.R. et al. Healthy related quality of life in elderly patients with heart failure // Scand. Cardiovasc. J. - 1999.- Vol. 33, № 5. - P.278-285.
7. Klungel O.H., Seidell J.C., de Boer A. Assessment of control of hypertension in the population // J. Hypertens. - 1998. - Vol. 16. - P. 395-396.
8. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей- α . Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии // Імунологія та алергологія.-2002.-№4.- С.64-66.
9. Cook S.A., Poole-Wilson P.A. Cardiac myocyte apoptosis // Eur. Heart. J. - 1999. - Vol. 81. - P. 137-144.
10. Ляшенко А.А. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста // Клиническая геронтология.-2003.-№3.-С.45-54.
11. Bella J.N., Palmieri V., Kitzman D.W., Liu J.E. et al. Gender difference in diastolic function in hypertension // Amer. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 89, №1. - P. 1052-1056.
12. Buttke, Sandstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis // Immunol. Today. - 1994.-Vol. 15.-P.7-10.
13. Vachetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation // Eur. Heart J. - 1998. - Vol. 19. - P. 681-682.
14. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунологический и дисметаболический синдром // Укр. терапевт. журн.- 2001. - № 1. - С. 17-20.
15. Mohler E.R., Sorenson L.C., Ghai J.K. et al. Action of amlodipine on cytokine levels: the PRAISE heart failure trail / CD 46th Annual Scientific Session, March 16-19, 1997. Anaheim, California, USA. - 1997. - Abstr. - P. 1011-1148.
16. Tsumamoto T., Hisanada T., Wada A. et al. Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure / Circulation. - 1994. - Vol. 90. - P. 1-381.
17. Ponikowski P., Piepoli M., Chua T.P. et al. The impact of cachexia on cardiorespiratory reflex in chronic heart failure / Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 20. - P. 1667-1675.
18. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Сердечная недостаточность. - 2000. - № 4. - С. 139-143.
19. Robb Macallan W., Schneider M.R. Death by design // Circ. Res. -1997.-Vol. 81.-P. 137-144.
20. Meldrum D.R. Tumour necrosis factor in the heart // Amer. J. Physiol. - 1998. - Vol. 274. - P.577-595.
21. Kan H., Finkel M.S. Interactions between cytokines and neurohumoral system in the failing heart // Heart Fail. Rev. - 2001. - Vol. 6 (2). - P. 119-127.
22. Kjaer A., Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives // Clinical Physiology. - 2001. -Vol. 21 (6). - P. 661-672.

23. Lindpainter K., Ganten D. Tissue renin-angiotensin system and their modulation: The heart as a paradigm for new aspects of converting enzyme inhibition // *Cardiology*. - 1991. - Vol. 79, Suppl. 1. - P. 32-44.
24. Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности // *Український кардіологічний журнал*.-2002.-№2.-С.42-44.
25. Murdoch D.R., McMurray J. Cardiac cachexia - lean and mean // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 1609-1611.
26. McMurray J., Abdullah I., Dargie H.J. et al. Increased concentrations of tumour necrosis factor in cachectic patients with chronic heart failure / *Brit.Heart J.* - 1991. - Vol. 66. - P. 356-358.
27. Гончарова О.С. Стан системи цитокінів у хворих з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю // *Медичні перспективи*.-2002.-Том VIII, №2.-С.44-47.
28. 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 // *J. Amer. Coll. Cardiol.*-1996. - Vol. 27. - P. 1201 -1206.
29. Казмірчук В., Мальцев Д. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету // *Ліки України*.-2004.-№2.-С.15-18.
30. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // *Кардиология*.-1999.-С.66-70.
31. Ольбинская Л. Патогенез хронической сердечной недостаточности // *Врач*.-2002.-№12.-С.11-15.
32. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // *Клиническая медицина*.-2004.-№5.-С.4-7.
33. Teasta M., Yen 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 // *J. Am. Coll. Cardiol.*-1996.-Vol. 28, №4.-P.964-971.
34. Tendera M., Wysocki H. TNF- α in patients with chronic heart failure is not only a proinflammatory cytokine // *Europ. Heart J.*- 1999.- Vol. 20, №20.-P.1445-1446.
35. Goldberg U., Kako Y., Lutz E.P. Responses to eating lipoproteins, lipolytic products and atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2000. - Vol. 11, № 3. - P. 235-241.
36. Hayakawa H., Raij L. Relationship between hypercholesterolemia, endothelial dysfunction and hypertension // *J. Hypertens.*- 1999.- Vol.17, № 5.- P. 611-619.
37. Серик С.А., Волков В.И., Саламех Х.Н. Система цитокинов при хронической сердечной недостаточности – новая терапевтическая мишень? // *Український терапевтичний журнал*.-2002.-Том 4, №2.-С.14-18.
38. Walston J., Seibert M., Yen C. et al. Tumor necrosis factor- α -238 and -308 polymorphisms do not associate with traits related to obesity and insulin resistance // *Diabetes*.-1999.- Vol.48, October.-P.2096-2098.
39. Harada E., Nakagawa O., Nakagawa M. et al. Induction of BNP production by interleukin-1 β in myocyte-nonmyocyte mix culture / *Europ. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. A170.
40. Серкова В.К., Майко Е.В. Цитокины и сердечная недостаточность // *Діагностика і лікування*.-2004.-№1.-С.55-57.
41. Eltzhig H.K., Collard C.D. Vascular ischaemia and reperfusion injury // *British Medical Bulletin*. - 2005. - Vol.70. - P. 71-86.
42. Ohtsuka T., Hamada M., Saeki H. et al. Comparison of effects of carvedilol and metoprolol on cytokine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*.-2002.-Vol.89, April 15.-P.996-998.
43. Patti G., Sciascio G., D'Ambrosio A. et al. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *The American Journal of Cardiology*.-2002.-Vol.89, February 15.-P.372-376.
44. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // *J. Amer.Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P.537-544.
45. Liu L., Zhao S.P. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy // *Int. J. Cardiol.*-1999.-Vol.69, №1.-P.77-82.
46. McTiernan C.F., Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of congestive heart failure // *Curr. Cardiol. Rep.*-2000.-Vol.2, №3.-P.189-197.
47. Sanders D.B., Larson D.F., Hunter K. et al. Comparison of tumor necrosis factor-alpha effect on the expression of iNOS in macrophage and cardiac myocytes // *Perfusion*.-2001.- Vol. 16, №1.-P.67-74.
48. Ferdinandy P., Danial H., Ambrus I. et al. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure // *Circ. Res.*-2000.-Vol.487, №3.-P.241-247.
49. Aukrust P., Ueland T., Muller F. et al. Elevated circulating levels and C-C chemokines in patients with congestive heart failure / *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 1136-1143.
50. Hoffman R., Hanrath P. From systole to diastole: will the detection of regional diastolic dysfunction allow recognition of coronary artery disease at an earlier stage // *European Heart Journal*.-1999.-Vol.20.-P.476-477.
51. Jessup M., Brozena S. Heart failure // *The New England Journal of Medicine*.-2003.- Vol. 348.-P.2007-2018.

52. Koh K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability // *Cardiovasc. Res.*-2000.-№ 47.-P.648-657.
53. Clark A.L., Anker S.D., Kenep M. et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting // *Europ. Heart J.* - 1997. - Vol. 18. - P. 295-299.
54. Sharpe N., Doughty R.N. Left ventricular remodelling and improved long-term outcomes in chronic heart failure // *European Heart Journal.*-1998.-Vol.19 (Suppl. B).-P.B36-B39.
55. Klungel O.H., Seidell J.C., de Boer A. Assessment of control of hypertension in the population // *J. Hypertens.* - 1998. - Vol. 16. - P. 395-396.
56. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Physiological Reviews.* - 1999. - Vol. 79, № 1. - P. 215-262.
57. Lefter A., Scalia R., Lefter D. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease // *Cardiovasc. Res.*-2000.-№ 49.-P.281-287.
58. Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С. Концентрация рецепторов P55 альфа-фактора некроза опухоли при хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Здравоохранение.*-2003.-№1.-С.15-17.
59. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б., Маркин С.С. Фактор некроза опухолей в плазме крови и морфофункциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца. Динамика под влиянием лечения // *Терапевтический архив.* - 2003.-№2.-С.54-58.
60. Gullestad L., Aukrust P., Ueland T. et al. Effect of high and low dose enalapril therapy on cytokines levels in heart failure // *Eur. Heart. J.*-1998. - Vol. 19.-P.A468.
61. Brown M.J., Vaughan D.E. Angiotensin - Converting Enzyme Inhibitors // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 1411-1420.
62. Blaxall B.C., Miano J.M., Berk B.C. Angiotensin II: A devious Activator of Mineralocorticoid Receptor-Dependent Gene Expression // *Circulation Research.* - 2005. - Vol.96. - P. 610-611. Braunwald E. ACE-inhibitors - a cornerstone of treatment of heart failure // *The New England Journal of Medicine.* - 1991.-Vol. 325. - P. 351-353.
63. Bonet S., Agusti A., Arnau J.M. et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 621-627.

Надійшла до редакції 20 вересня 2006 р.

УДК 616.12-0.08.46-0.3612-0.85.22

АНТИГОМОТОКСИЧНІ ПРЕПАРАТИ-АКТУАЛЬНІ ЗАСОБИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Л.Б. Винниченко, канд. мед. наук; О.В. Псарьова, магістр
Сумський державний університет

Існування стійкої тенденції до переходу захворювань серцево-судинної системи в хронічну серцеву недостатність зумовлює необхідність впровадження в практику альтернативних терапевтичних засобів. Одним із яких є використання антигомотоксичних препаратів - Ubichinon compositum, Galium-Heel, Angio-Injeel, Cor compositum, Cralonin. У статті представлено огляд літератури щодо досвіду використання біологічних препаратів у практичній кардіології. Використання антигомотоксичних препаратів безпечно в усіх вікових групах. Препарати не викликають побічних ефектів та не мають протипоказань, що підтверджено численними клінічними дослідженнями. Біологічні препарати можуть призначатися разом із синтетичними медикаментозними засобами, доза яких значно зменшується. Подібний підхід дозволяє досягти більш вираженого терапевтичного ефекту, зменшуючи при цьому ризик виникнення побічної дії алопатичного лікування.

ВСТУП

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – патофізіологічний синдром, який розвивається внаслідок різних захворювань серцево-судинної системи.

Від 0,4% до 2% дорослого населення страждають на серцеву недостатність (СН), а серед осіб у віці старших від 75 років її