

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.46-036.12-092:612.017.1

*Т.Н. Амбросова**Харьковский национальный медицинский университет***РОЛЬ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Представлены основные патогенетические модели формирования хронической сердечной недостаточности. Рассмотрены концепция и значение активации провоспалительных цитокинов в формировании сердечной недостаточности. Освещены вопросы формирования цитокин-индуцированной дисфункции эндотелия, механизмов апоптоза кардиомиоцитов, ремоделирования миокарда. Рассмотрены патогенетические основы применения β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, цитокины, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, β -блокаторы.*

За последние десятилетия концептуальная модель патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) и, следовательно, подход к лечению претерпели значительные изменения. В 50-х гг. XX ст. сформировалась кардиальная модель, согласно которой причиной ХСН считались гемодинамические расстройства, связанные со снижением сократимости миокарда. В связи с этим назначались сердечные гликозиды, обладающие положительной инотропной стимуляцией. В 60-х гг. господствовала кардиоренальная модель, согласно которой причиной ХСН рассматривались нарушения функций сердца и почек и был сформирован принцип двойственной терапии с использованием комбинации гликозиды+диуретик. Семидесятые годы характеризовались созданием циркуляторной модели (причинами ХСН рассматривались нарушения функций сердца и периферических сосудов), а с целью коррекции этих нарушений применялись гликозиды+периферические вазодилататоры. Восьмидесятые ознаменовались созданием нейрогуморальной модели патогенеза ХСН,

© Т.Н. Амбросова, 2013

согласно которой основной причиной ХСН рассматривалась гиперактивация нейрогуморальных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadrenalовой (САС), что способствовало внедрению в практику лечения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). В 90-х укрепилась миокардиальная модель: причиной ХСН рассматривались гемодинамические расстройства, изменения миокарда под влиянием нейроэндокринных систем (РААС и САС) и был сформулирован принцип «тройственной терапии»: ИАПФ+гликозиды+диуретики. Схематически лечение ХСН предполагает положительную инотропную стимуляцию (повышение сократимости миокарда) и разгрузку сердца (объёмную, гемодинамическую, нейрогуморальную).

Исследования последних лет показали, что, несмотря на применение основных трёх групп препаратов (ИАПФ, диуретиков и гликозидов), годовая смертность остаётся высокой (16–33 %). Именно поэтому 90-е стали временем становления новых подходов к лечению ХСН и поиска четвёртого компо-

нента в комплексном лечении. Выбор β -адреноблокаторов обусловлен тем, что, во-первых, препараты этой группы подавляют патологическую нейрогуморальную активацию, во-вторых, пересмотрены позиции отрицательного инотропного эффекта β -адреноблокаторов.

Обоснование теории «кардиомиопатии перегрузки и кардиомиопатии потребления» при ХСН подвело базу под изменения принципов лечения ХСН. Схематически это представляется следующим образом: часть кардиомиоцитов не способна сокращаться, в результате в миокарде начинаются процессы, направленные на сохранение основной функции сердца (перекачивание крови и снабжение тканей кислородом). Под влиянием активации РААС и САС происходит ремоделирование миокарда – гипертрофия кардиомиоцитов и повышение пейсмекерной активности. Это требует избыточной доставки кислорода, адекватность доставки уменьшается и развивается гипоксия миокарда. В условиях гипоксии развивается защитно-приспособительный механизм – «гибернация», когда часть кардиомиоцитов перестаёт сокращаться и реагировать на внешние стимулы, тем самым потребляя минимум энергии и кислорода, сохраняя их для «живых» активных кардиомиоцитов. В конечном итоге уменьшается количество активных работоспособных кардиомиоцитов.

Основным противопоказанием применения β -адреноблокаторов при ХСН ранее рассматривался их отрицательный инотропный эффект. Однако эти позиции были пересмотрены через призму изложенной теории «кардиомиопатии перегрузки и потребления». Последовательная цепочка отрицательного инотропного эффекта при ХСН представлена такими этапами: снижение сократимости «живых» кардиомиоцитов; уменьшение сердечного выброса; снижение потребления энергии и O_2 ; уменьшение переполнения кальцием кардиомиоцитов, снижение повреждения мембран, снижение электрической нестабильности (опасность аритмий), улучшение диастолического расслабления; нормализация соотношения доставка O_2 /потребление O_2 ; увеличение зоны «живых» кардиомиоцитов; прирост сердечного выброса.

В исследовании CIBIS I и CIBIS II больным ХСН III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов назначали β -адреноблокаторы в минимальной и целевой дозе. Заслуживают внимания такие показатели, как снижение риска смертности на 32 %, риска внезапной смерти на 45 %, числа госпитализаций на 15 %, числа госпитализаций в связи с обострением ХСН на 30 %. По данным исследования BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS [1], количество ишемических эпизодов в начале лечения β -адреноблокатором по сравнению с применением антагониста кальция было достоверно ниже, причём эффект был дозозависим – наименьшее количество ишемических эпизодов наблюдалось при применении 20 мг β -адреноблокатора. Таким образом, на современном этапе подавление патологической активации нейрогуморальной системы при ХСН включает назначение как ИАПФ, так и β -адреноблокаторов.

До недавнего времени основным патофизиологическим механизмом развития ХСН считалась гиперактивация нейрогуморальных систем, в первую САС и РААС. Основой нейрогуморальной теории является нарушение синтеза нейрогормонов и функциональной активности β_1 -рецепторов кардиомиоцитов. Однако, несмотря на всю доказательность и убедительность нейрогуморальной теории патогенеза ХСН, остаётся множество клинических вопросов, которые невозможно объяснить только повышенной активацией нейрогормонов. Среди них отсутствие 100%-ного клинического эффекта нейрогуморальных модуляторов и постепенное исчезновение эффекта ИАПФ после нескольких месяцев терапии. Учёные связывают это с тем, что ни один из существующих нейрогуморальных медиаторов не обеспечивает полного блокирующего влияния на нейрогормоны, причастные к патогенезу ХСН, а также с тем, что формируется феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона при применении ИАПФ за счёт усиления роли альтернативных путей биосинтеза и развитие «привыкания» при применении β -блокаторов.

В последние годы в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрес-

сирования ХСН получила развитие теория иммунной активации, согласно которой одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН является активация цитокиновой системы и ассоциированная с этим дисфункция эндотелия [2, 3]. Наряду с нейрогормонами, в патогенезе ХСН важную роль играют провоспалительные цитокины.

Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов при ХСН складывается из четырёх ключевых моментов: отрицательный инотропный эффект, ремоделирование сердца с необратимой дилатацией полостей и гипертрофией кардиомиоцитов, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры.

Отрицательное инотропное действие цитокинов может лежать в основе таких гемодинамических расстройств при ХСН, как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением регуляции тонуса периферических артериол может приводить к гипотонии на поздних стадиях ХСН.

Участие цитокинов в ремоделировании миокарда связано с разрушением внеклеточного матрикса миокарда с формированием дилатации полостей и гипертрофии кардиомиоцитов. Концентрация фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в большинстве случаев коррелирует с функциональным классом ХСН, а снижение концентрации ФНО- α на фоне лечения ассоциируется с клиническим улучшением [4, 5].

В. Vozkurt et al. [6] изучали кардиотропные эффекты постоянной инфузии низких доз ФНО- α (сопоставимых с уровнем этого цитокина у больных ХСН), вводимых крысам в течение двух недель. Было установлено, что в миокарде крыс развивается «фенотип сердечной недостаточности», проявляющийся прогрессирующим ослаблением сократимости и ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), деградацией фибриллярного коллагена и гипертрофией кардиомиоцитов. Отрицательный инотропный эффект был полностью обратим после прекращения инфузии, однако в отношении обратимости ремоделирования миокарда подобных тенденций не наблюдалось.

С. Dollery et al. [7] пришли к выводу, что поскольку ФНО- α способен активизировать экспрессию матриксных металлопротеиназ, вызывающих деградацию внеклеточных матриксных белков, то ремоделирование миокарда связано с ФНО- α -индуцированным разрушением фибриллярного коллагенового матрикса.

По данным R. Ferrari et al., увеличение концентрации рецепторов ФНО- α (рФНО- α) наблюдается у больных с IV ФК ХСН и коррелирует с гипернатриемией, снижением фракции выброса, сердечного индекса, повышением давления в правом желудочке, концентрацией ФНО- α и норадреналина [5].

Наряду с воспалительными цитокинами, в патогенезе ХСН принимают участие хемокины (обеспечивающие миграцию лейкоцитов), секреция которых индуцируется провоспалительными цитокинами ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α , ИФН- γ . Так, у больных с ХСН отмечалось увеличение в сыворотке крови макрофагального хемоаттрактантного белка-1, MIP-1 α , RANTES, причём наиболее высокий уровень был зарегистрирован у больных с ХСН IV ФК [8]. Также установлено, что уровень макрофагального хемоаттрактантного белка-1 и MIP-1 α коррелировал с фракцией выброса ЛЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что хемокины принимают участие в инфильтрации и активации мононуклеарных клеток в миокарде и тем самым вовлекаются в патогенез ХСН.

Хронический иммуновоспалительный ответ возникает в результате активации системы цитокинов (чаще ФНО- α), которая в свою очередь связана с активацией САС. Результаты многочисленных исследований показали достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, С-реактивного протеина в плазме крови больных ХСН [3, 9–11]. Кроме того, на формирование ХСН мощное влияние оказывают нарушения в системе эндогенного оксида азота. Доказано, что провоспалительные цитокины стимулируют синтез NO в кардиомиоцитах путём индукции индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Цитокининдуцированная форма NO оказывает прямое токсическое действие на миокард: активирует процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное

действие NO на миокард и вызывает геометрическое ремоделирование сердца.

Особо неблагоприятная роль в формировании дисфункции эндотелия отмечается у больных ХСН пожилого и старческого возраста, поскольку пропорционально возрасту ухудшается NO-продуцирующая функция эндотелия, а под действием NO ускоряется активное расслабление ЛЖ, что способствует прогрессированию ХСН [12, 13]. Показано, что уровень провоспалительных цитокинов находится в прямой зависимости от функционального класса ХСН и степени дисфункции ЛЖ [14, 15].

Причинами ингибирования синтеза NO эндотелием, как ведущего фактора формирования эндотелиальной дисфункции при ХСН, являются оксидативный стресс и повышение иммуновоспалительной активности провоспалительных цитокинов [16, 17].

Отмечена положительная корреляция между уровнем ФНО- α и эндотелийзависимой вазодилатацией [18]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации артериол в периферической мускулатуре (в основном за счёт нарушений синтеза и биодоступности NO) обуславливает снижение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение силы и выносливости скелетной мускулатуры. ФНО- α -зависимая экспрессия NOS₂ в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, которую связывают с ослаблением способности кровеносных сосудов к дилатации в ответ на физиологические стимулы, и снижению силы и выносливости скелетной мускулатуры.

Предполагается, что в основе механизма, ведущего к необратимому нарушению сократительной способности миокарда при застойной ХСН, лежит апоптоз кардиомиоцитов. Цитокин-индуцированное усиление апоптоза кардиомиоцитов представлено следующим образом: провоспалительные цитокины (в первую очередь ФНО- α) передают сигнал, инициирующий клеточный апоптоз, посредством связывания с соответствующими ФНО- α -рецепторами. Апоптоз кардиомиоцитов при застойной СН может быть связан с увеличением концентрации цитозольного кальция и образованием свободных кислородных радикалов, приводящих к ишемии и гипоксии миокарда [19].

Пусковым моментом в механизме нейрогуморальной активации является снижение сердечного выброса при дисфункции ЛЖ, что приводит к уменьшению гемодинамического снабжения органов и тканей. Это приводит к возбуждению барорецепторов, к которым относятся артериальные рецепторы высокого давления и кардиопульмональные рецепторы низкого давления. В результате этого увеличивается поток импульсов в центральную нервную систему, что проявляется повышением активности САС и РААС с приростом сердечного выброса (положительное инотропное действие катехоламинов) и улучшением кровоснабжения жизненно важных органов и скелетной мускулатуры. Подобная нейрогуморальная активация благоприятна в острых ситуациях, требующих повышения сердечного выброса и адекватной перфузии жизненно важных органов. Однако при ХСН в условиях длительной гиперактивации нейрогуморальной системы происходит ряд процессов, нивелирующих положительные моменты активации данной системы. Сердце в значительной мере теряет способность активно реагировать на эндо- и экзогенные катехоламины, а результатом длительного воздействия нейрогуморальных систем является ремоделирование сердечно-сосудистой системы [10].

Повышенная активность нейрогуморальной системы стимулирует выработку других нейрогормонов и медиаторов, в том числе ФНО- α и цитокинов, обладающих провоспалительным действием, которое определяет развитие патологических изменений в периферических тканях. В ответ на патологические изменения в скелетной мускулатуре нарушается функция энергоресепторов, проявляющаяся в их сверхстимуляции, что в свою очередь ведёт к гиперактивации САС, замыкая порочный круг [3].

Основные цитокин-ассоциированные механизмы способствуют возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшают прогноз этих больных. Факт патогенетической взаимосвязи ХСН и повышенной экспрессии цитокинов уже не вызывает сомнения, однако дискуссия ведётся вокруг вопросов о причинно-следственных связях. Усиление застоя и нарастающая гипоксия периферических тканей и миокарда, свойственные ХСН, могут

быть первопричиной активации провоспалительных цитокинов. Это косвенно подтверждается тем, что при терминальных стадиях ХСН выше уровень цитокинов, и наоборот, уменьшение степени гипоксии понижает активность цитокинового ответа. Однако большинство исследователей считают, что первопричиной развития ХСН является гиперпродукция цитокинов.

Существуют три причины активации цитокинов (в частности ФНО- α как основного цитокина) у больных ХСН. Самой популярной является гипотеза миокардиальной продукции цитокинов. Известно, что здоровое сердце не «производит» цитокины [20, 21]. Но экспериментальные исследования показывают, что кардиомиоциты способны продуцировать ФНО- α , причём количество цитокина находится в прямой зависимости от степени напряжения стенки миокарда («диастолического стресса»), и тем больше, чем выше уровень конечного диастолического давления в ЛЖ [22].

По данным Т. Kubota et al. [23], выраженная гиперэкспрессия ФНО- α в миокарде трансгенных мышей приводит к смерти и сопровождается интерстициальной инфильтрацией и отёком миокарда, у мышей с умеренной экспрессией ФНО- α развивается процесс, сходный с дилатационной кардиомиопатией у человека, характеризующийся гипертрофией и дилатацией желудочков, интерстициальной инфильтрацией, фиброзом и апоптозом кардиомиоцитов, что приводит к снижению фракции выброса, уменьшению ответа на β 1-адренергические стимулы, гиперсекреции предсердного натрийуретического фактора и снижает выживаемость животных.

Гипотеза миокардиальной продукции цитокинов объясняет терапевтическую эффективность препаратов, способных уменьшать диастолическое напряжение миокарда у больных ХСН (сердечные гликозиды, диуретики, вазодилататоры, ИАПФ). Однако это не объясняет эффективности β -адреноблокаторов, которые не обладают свойством устранять диастолический стресс. Кроме того, считают, что количество «миокардиальных цитокинов» недостаточно для развития системных изменений в периферических тканях и скелетной мускулатуре

(потеря массы тела, кахексия), характерных для поздних стадий ХСН. Данные вопросы находят объяснение в другой гипотезе, согласно которой важнейший источник провоспалительных цитокинов при ХСН – периферические ткани и скелетная мускулатура. Экстрамиокардиальная продукция цитокинов стимулируется тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов, возникающими при повреждении миокарда и падении сердечного выброса. Избыток цитокинов нарушает эндотелийзависимую релаксацию периферических сосудов и способствует прогрессированию тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов. Согласно третьей гипотезе, причиной гиперпродукции цитокинов при ХСН являются бактериальные эндотоксины, проникновение которых в организм осуществляется через повреждённую стенку кишечника. Венозный застой в кишечнике вследствие падения сердечного выброса при ХСН способствует повышенной проницаемости стенки кишечника для бактерий и/или их токсинов, которые, проникая в кровоток и взаимодействуя с CD14-рецептором иммунокомпетентных клеток, инициируют синтез провоспалительных цитокинов.

Таким образом, повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенки миокарда в сочетании с гипоксией периферических тканей, нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и неизбежным застоем в кишечнике при ХСН приводит к активации клеток-продуцентов цитокинов – кардиомиоцитов, клеток скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Суммационным результатом этого является критическое повышение уровня цитокинов, негативные эффекты которых способствуют прогрессированию повреждения миокарда, и патологический «цитокиновый» каскад патогенеза ХСН замыкается, взаимно отягощая течение и прогноз заболевания.

«Цитокиновая» модель патогенеза дополняет представления о механизмах развития ХСН. Участие медиаторов иммунного воспаления в патогенезе ХСН позволит расширить патогенетически обусловленные терапевтические подходы и соответственно улучшить эффективность лечения декомпенсированных больных при ХСН.

Список литературы

1. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS / M.J. Domanski, H. Krause-Steinrauf, B.M. Massie [et al.] // *J. Card. Failure.* – 2003. – Vol. 9 (5). – P. 354–363.
2. Цитокины: общебиологические и кардиологические эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007, – 226 с.
3. Kalogeropoulos A. Health ABC study investigators. inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (19). – P. 2129–2137.
4. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалева // *Серцева недостатність.* – 2011. – № 2. – С. 93–100.
5. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure / R. Ferrari, T. Bachetti, R. Conforini [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1479–1486.
6. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt, S.B. Kribbs, F.J. Clubb [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1382–1391.
7. Dollery C.M. Matrix metalloproteinase and cardiovascular disease / C.M. Dollery, J.D. McEwan, A.M. Henney // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 77. – P. 863–868.
8. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure / P. Aukrust, T. Ueland, F. Muller [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1136–1143.
9. Kosar F. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure / F. Kosar // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 3. – P. 270–274.
10. Lloyd-Jones D.M. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease / D.M. Lloyd-Jones // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 35–42.
11. Smart N.A. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure / N.A. Smart // *Cardiol. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 11, Article ID 532620. – 6 p. – URL : <http://www.hindawi.com/journals/crp/2011/532620>.
12. Преображенский Д.В. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста / Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев, И.А. Шарошина. – М., 2005. – 156 с.
13. Oxenham H. Cardiovascular aging and heart failure / H Oxenham, N. Sharpe // *Eur. J. Heart. Failure.* – 2003. – Vol. 5 (4). – P. 427–434.
14. Kapadia S.R. Cytokines and heart failure / S.R. Kapadia // *Cardiol. Rev.* – 1999. – Vol. 7 (4). – P. 196–206.
15. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323 (4). – P. 236–241.
16. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при патологии сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.Н. Беленков // *Кардиология.* – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 48–61.
17. Oxidant injury of cells / I.U. Schraufstatter, P.A. Hyslop, J. Jackson, C.C. Cochrane // *Int. J. Tissue. React.* – 1987. – Vol. 9 (4). – P. 317–324.
18. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines / R. De Caterina, P. Libby, H.B. Peng [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 60–68.
19. Wu C.K. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca_2^+ ATPase / C.K. Wu, M.J. Domanski, H. Krause-Steinrauf, B.M. Massie [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39 (5). – P. 984–992.
20. Tumor necrosis factor is expressed in cardiac tissue of patients with heart failure / K. Doyama, H. Fujiwara, M. Fukumoto [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 54. – P. 217–225.

21. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in myocardium in human dilated cardiomyopathy / M. Satoh, M. Nakamura, H. Tamura [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 716–724.

22. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α / D. Bryant, L. Becker, J. Richardson [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1375–1381.

23. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac specific overexpression of tumor necrosis factor- α / T. Kubota, C.F. McTiernan, C.S. Frye [et al.] // Circ. Res. – 1997. – Vol. 81. – P. 627–635.

Т.М. Амбросова

РОЛЬ ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Представлені основні патогенетичні моделі формування хронічної серцевої недостатності. Розглянуто концепцію і значення активації прозапальних цитокінів у формуванні серцевої недостатності. Висвітлено питання формування цитокін-індукованої дисфункції ендотелію, механізмів апоптозу кардіоміоцитів, ремоделювання міокарда. Розглянуто патогенетичні основи застосування β -адреноблокаторів при хронічній серцевій недостатності.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цитокіни, ендотеліальна дисфункція, апоптоз, β -блокатори.

T.N. Ambrosova

ROLE OF CYTOKINE SYSTEM ON THE CHRONIC HEART FAILURE

The article presents the main pathogenetic model of the development of chronic heart failure. Considered the concept of value and the activation of proinflammatory cytokines in the formation of heart failure. Submitted the questions of the formation of cytokine-induced endothelial dysfunction, the mechanisms of apoptosis of cardiomyocytes, myocardial remodelling. Considered the pathogenetic basis for the use β -blockers in chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, cytokines, endothelial dysfunction, apoptosis, β -blockers.

Поступила 13.09.13