

Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы

Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Вечерский Ю.Ю.², Рязанцева Н.В.¹, Хлапов А.П.¹

Pathogenesis of chronic heart failure: change of dominating paradigm

Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vechersky Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Khlapov A.P.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю. и др.

В обзоре рассматриваются данные литературы, отражающие эволюцию взглядов на патогенез хронической сердечной недостаточности. Анализируется связь пересмотра доминирующей парадигмы патогенеза на каждом этапе развития кардиологии с изменениями подходов к терапии хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, патогенез, терапия.

The review considers literature data reflecting the evolution of views on pathogenesis of chronic heart failure. Connection of revision of a dominating paradigm of pathogenesis at every stage of development of cardiology with changes in approaches to therapy of chronic heart failure is analyzed.

Key words: chronic heart failure, pathogenesis, therapy.

УДК 616.12-008.46-036.12-092

Патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) является сложным многофакторным процессом, представляющим собой тесное сочетание проявлений воздействия на сердечно-сосудистую систему этиологического фактора (факторов) и мобилизации целого комплекса компенсаторных механизмов. Результаты интенсивно проводимых в течение последних десятилетий экспериментальных и клинических научных исследований различных форм ХСН с применением современных диагностических методик привели к тому, что в сознании врачей произошли существенные изменения, касающиеся представлений о ее патофизиологии. При этом эволюция взглядов на патогенез ХСН напоминает движение по спирали — на каждом новом витке развития знаний происходит возврат к старым истинам и критическая переработка действующей парадигмы [6]. Наиболее существенной ревизии концепция патогенеза ХСН была подвергнута в течение последних 10 лет, результатом которой стал кардиналь-

ный пересмотр национальных и международных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН, что нашло отражение в ряде монографий, практических руководств, учебных пособий и обзоров (таблица) [2, 6, 11, 12, 17, 26—28, 60].

Согласно первым концептуальным моделям (*кардиальная* (1950-е) и *кардиоренальная* (1960-е)) патогенеза основная роль в формировании ХСН принадлежала снижению сократительной способности сердца (систолическая дисфункция), а также ретенции электролитов и воды в организме [6, 10, 79]. Следует отметить, что в рамках указанной парадигмы механизмы нарушения наполнения желудочков кровью при развитии недостаточности кровообращения не рассматривались. Широкое применение этой концепции повлекло за собой активное использование в клинической практике сердечных гликозидов, а затем и диуретиков для лечения застойного синдрома [6, 15, 27].

Смена патогенетических моделей развития ХСН [6]

Период, годы	Модель патогенеза	Основные представления о патофизиологии и подходы к терапии в рамках доминирующей парадигмы
1950—1960	Кардиальная модель (систолическая)	ХСН является следствием гемодинамических расстройств, связанных со снижением сократительной способности сердца. Лечение — сердечные гликозиды
1960—1970	Кардиоренальная модель	ХСН является следствием нарушения функции сердца и почек. Лечение — сердечные гликозиды + диуретики
1970—1980	Циркуляторная модель	ХСН является следствием дисфункции сердца и периферических сосудов. Лечение — сердечные гликозиды + периферические вазодилататоры
1980—1990	Нейрогуморальная модель	ХСН является результатом негативного влияния на органы-мишени длительной нейрогормональной гиперактивации. Лечение — ИАПФ, β-блокаторы
1990—2000	Миокардиальная модель (систо-диастолическая)	В основе ХСН лежат гемодинамические расстройства, связанные с изменениями миокарда, происходящими под влиянием нейрогормонов, и проявляющиеся ухудшением диастолических и систолических свойств. Лечение — ИАПФ, антагонисты Ca^{2+} (?), β-блокаторы. Поиск новых нейрогуморальных модуляторов
2000— настоящее время	Современная модель	Современная концепция патогенеза ХСН аккумулирует в себе все перечисленные выше теории на основе их взаимодополнения. Расширение представлений об иммунопатологии сердечной недостаточности, роли апоптоза в утрате функционирующих кардиомиоцитов, генетических факторов в развитии систолической и диастолической дисфункции сердца. Разработка перспективных направлений патогенетической терапии

В середине 70-х гг. прошлого века наиболее популярной была *кардиоциркуляторная модель* [10, 18, 79]. Известно, что при возникновении дисфункции миокарда развиваются компенсаторные сдвиги гемодинамики, которые можно разделить на гетерометрические (увеличение преднагрузки, гипертрофия миокарда) и гомеометрические (повышение частоты сердечных сокращений, увеличение общего периферического сопротивления). Эти изменения гемодинамики, изначально направленные на повышение ударного объема и (или) поддержание артериального давления при уменьшении сердечного выброса за счет механизмов Франка—Старлинга (увеличение силы и скорости сокращения при увеличении длины волокна), Боудича (увеличение силы и скорости сокращений с ростом частоты ритма сердца), Анрепа (возрастание силы сокращения сердца при увеличении постнагрузки), со временем начинают играть негативную роль (увеличение потребности миокарда в кислороде, дилатация полостей сердца с развитием относительной недостаточности клапанов и т.д.), обуславливая прогрессирование декомпенсации сердечной деятельности. С гемодинамической точки зрения сочетание снижения насосной функции миокарда и нарушений периферического кровообращения, ассоциированных с изменением пред- и посленагрузочных характеристик, является непосредственной причиной манифестации ХСН [10]. Согласно этой теории в практику лечения ХСН были введены препараты, влияющие как на центральную, так и на периферическую гемодинамику [18, 53]. Однако многочисленные клинические исследования привели к разочарованию в инотропных стимуляторах (симпто-

митетики, ингибиторы фосфодиэстеразы) и далеко не однозначной оценке эффективности и безопасности вазодилататоров при дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [10, 18]. Стало очевидным, что прогрессирование ХСН не столь тесно связано с состоянием насосной функции сердца, как полагали ранее. Состояние насосной функции ЛЖ также не имеет строгой сопряженности с толерантностью к физической нагрузке как основным объективным критерием качества жизни.

1980-е — начало 1990-х гг. охарактеризовались созданием *нейрогуморальной теории* патогенеза ХСН (сердечная недостаточность является результатом негативного влияния на органы-мишени длительной нейрогуморальной гиперактивации на циркуляционном и, что более важно, тканевом уровне) [10, 18, 79]. В настоящее время нейрогуморальная модель достаточно широко признана и подтверждена результатами многочисленных исследований, в которых продемонстрировано увеличение выживаемости больных с ХСН в результате нейрогуморальной разгрузки сердца с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [10, 18, 54, 68, 89, 93]. Успехи в применении ИАПФ стимулировали поиск других нейрогуморальных модуляторов для лечения больных ХСН [18, 47, 62, 66, 69, 78], в частности, в перечень основных средств для лечения сердечной недостаточности в настоящее время входят блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го субтипа (кандесартан) и антагонисты рецепторов к альдостерону (альдактон, эплеренон) [2, 41, 81, 83]. Несомненно, что появление новых групп фармакологических

препаратов, эффективных при лечении ХСН, тесно связано с успехами патофизиологии и биохимии в изучении роли нейрогуморальных сдвигов в патогенезе и саногенезе ХСН [10, 43].

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения целесообразность использования ИАПФ, ставших, по образному выражению Е. Браунвальда, «краеугольным камнем в лечении сердечной недостаточности» [40]. Однако ни в качестве средств монотерапии, ни в комбинации с традиционной терапией они не позволяют решить все проблемы фармакотерапии ХСН [33]. Это интерпретировалось в ключе невозможности достижения полной нейрогуморальной блокады [10, 19] и стимулировало целенаправленный поиск причин прогрессирования дисфункции ЛЖ.

Создание теории «кардиомиопатии перегрузки», объяснявшей особое состояние кардиомиоцитов при ХСН, заставило пересмотреть казавшиеся незыблемыми правила [18]. Согласно этой теории, формирование морфофункционального механизма адаптивного реагирования сердца на утрату части жизнеспособных кардиомиоцитов (например, после инфаркта миокарда) имеет свою «цену». В конечном счете несовершенство гемодинамических и нейрогуморальных механизмов компенсации нарушенной функции приводит к состоянию «кардиомиопатии потребления», которое характеризуется гипоксией гипертрофированных и электрически нестабильных кардиомиоцитов, перегруженных кальцием. При этом активно сокращающихся мышечных клеток остается все меньше (отчасти за счет гибернации, отчасти из-за апоптоза или некроза), и ХСН прогрессирует. Оказалось, что инотропная стимуляция сердца способна в таких условиях окончательно подорвать контрактильный резерв миокарда, и, наоборот, препараты с отрицательным инотропным эффектом способны защитить миокард. Таким образом, в конце XX в. было идеологически обосновано применение при ХСН блокаторов β -адренергических рецепторов, и в настоящее время доказана эффективность и безопасность бисопролола, метопролола сукцината, карведилола и небиволола (у больных старше 70 лет) [18, 76, 84]. В рамках *миокардиальной модели* патогенеза была обозначена необходимость дифференцировать ХСН с учетом ведущих механизмов ее развития (систолическая, диастолическая дисфункция), так как клиницистам хорошо известно, что ухудшение наполнения ЛЖ нередко предшествует нарушению его систолической функции, и целый ряд факторов воздействуют преимущественно на диастолическую функцию сердца, не изменяя (по крайней мере, в самом начале) условия выброса крови [1, 5, 6, 31, 77, 85, 90, 95]. Сейчас признается суще-

ствование диастолической ХСН, и не вызывает сомнения, что диастолические маркеры точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и его резерв, а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки качества, эффективности терапии и прогноза [6, 13, 30, 48].

На этом работа по детализации патогенетических механизмов ХСН не прекратилась. В частности, недавно была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление об *иммунной активации и системном воспалении* как о маркерах неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска [10, 45, 70, 80]. Согласно этой концепции, неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, реализующаяся при тяжелых нарушениях микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , который ранее называли кахексином, интерлейкин-1 α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и др.), определяющих эволюцию дисфункции ЛЖ [10, 23, 36, 46, 58].

Причастность иммунной системы к патогенезу ХСН может показаться странной. Однако иммунная защита организма активируется не только при взаимодействии с инфекционными агентами, но и при ишемии, гемодинамической перегрузке и других воздействиях на сердце, являющихся причиной развития диастолической и (или) систолической дисфункции [7, 32, 44]. Содержание цитокинов в плазме крови больных с ХСН независимо от ее этиологии значительно превышает нормальные значения [10, 38, 75]. При этом степень повышения концентрации цитокинов напрямую взаимосвязана с клинической выраженностью ХСН и хорошо коррелирует с концентрацией предсердного натрийуретического пептида, а также некоторых других нейрогормонов [59, 74].

Цитокины, имеющие отношение к патофизиологии ХСН, делятся на два основных класса [23]: 1) вазоконстрикторные цитокины, к которым относят эндотелин-1 и большой эндотелин; 2) вазодепрессорные провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6 и др.). Однако это деление достаточно условно (во многом эффекты зависят от выраженности и продолжительности активации как системы цитокинов, так и клеток-мишеней) [59]. В обзоре литературы [10] указано, что цитокины также могут играть важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, нарушений регулирования сосудистого тонуса, развития острых коронарных синдромов, индукции метаболических процессов в скелетных мышцах и прогрессирования мышечной дистрофии (развитие синдрома кардиальной кахексии). Предполагается, что негативное действие цитоки-

нов лежит в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия резистивных сосудов — быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям сердечной недостаточности, а также снижения толерантности к физической нагрузке и уменьшения силы и выносливости скелетной мускулатуры [7]. По мнению Ю.Н. Беленкова и соавт., наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов [7].

Патогенетическая роль провоспалительных цитокинов при ХСН в настоящее время является предметом специальных исследований [7]. Ключевые механизмы реализации гемодинамического и клинического влияния цитокинов при ХСН можно сгруппировать следующим образом [7, 23]: 1) отрицательное инотропное действие; 2) патологическое ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов); 3) нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол; 4) усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе цитокин-индуцируемого нарушения сократительной способности и ремоделирования миокарда, до конца не ясны [23]. Предполагают, что провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании ХСН, главным образом определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза (программированная клеточная смерть) кардиомиоцитов, который рассматривают в качестве фундаментального механизма, ведущего к развитию сократительной и, возможно, люситропной (диастолической) дисфункции миокарда [4, 10, 16, 32, 33, 42, 50, 64, 91].

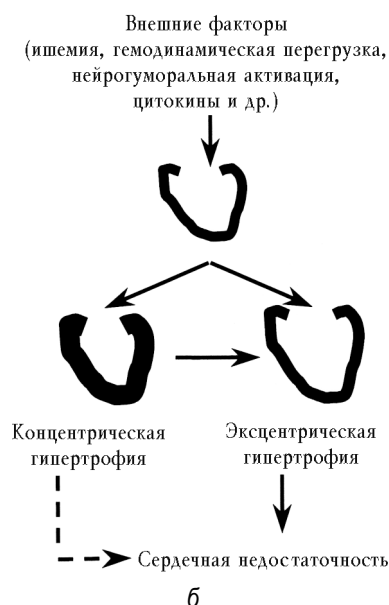
Апоптоз (от греч. «apo» — разделение и «ptosis» — опущение, падение) — очень сложный, энергетически зависимый процесс разрушения клетки, ассоциируемый с повышенной экспрессией специфических рецепторов Fas/APO-1, высвобождением митохондриальных белков и активацией белка p53 [10, 16, 24, 29, 32]. Вне зависимости от инициального механизма активации (рецепторный, митохондриальный, p53-зависимый) «суицидальной» программы клеточной смерти происходит фрагментация ДНК, и клетка делится на маленькие апоптотические тельца (фрагменты клетки, окру-

женные мембраной и способные к жизнедеятельности) с последующим фагоцитозом этих тел макрофагами [4, 16, 32].

Уровень апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и в конечном итоге темп прогрессирования ХСН. Нарушение баланса регуляторных белков и активация эффекторных апоптотических механизмов в миокарде пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы приводят к утрате сократительных (рабочих) кардиомиоцитов, их дислокации и «соскальзыванию» друг относительно друга, что сопряжено с непосредственным формированием прогностически неблагоприятной эксцентрической гипертрофии миокарда либо с переходом от адаптивного концентрического типа ремоделирования к дизадаптивному (рисунок) [50, 51].

Осмысление патогенетического, клинического и прогностического значения апоптоза кардиомиоцитов привлекло внимание к изучению возможностей терапевтического вмешательства в программу жизнедеятельности клетки больных с ХСН [32]. Мероприятия по предотвращению апоптоза кардиомиоцитов могут быть направлены: 1) на пусковые сигналы (ишемия, гемодинамическая перегрузка, нейрогормональные факторы, оксидантный стресс и др.); 2) на регулирующие механизмы, детерминирующие апоптоз (антицитокиновая терапия, использование белков теплового шока и др.); 3) на апоптотические эффекторные механизмы (например, на каспазный каскад) [29, 37, 42, 56, 92]. Наиболее перспективными, вероятно, являются последние два подхода, которые имеют отношение к направленному ингибированию апоптоза.





Схематичное представление двух альтернативных вариантов ответа кардиомиоцита на внешние воздействия (а), лежащих в основе ремоделирования сердца (б) [51]

Сегодня внимание многих исследователей сфокусировано на изучении роли циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител (в частности, аутоантител к β_1 -адренорецептору и кардиолипину) в патогенезе ХСН [10]. Исследуется возможность применения Ig-афереза и гемодиализа для лечения пациентов с ХСН [14, 65, 71], и уже получены обнадеживающие результаты. Понимание иммунопатологии застойной ХСН может иметь существенное значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии, а также расшифровки механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов [23, 57].

Состояние регенераторного потенциала во многом определяет сценарий событий, развивающихся после утраты (некроз, апоптоз) части кардиомиоцитов. Регенерации миокарда (увеличение числа жизнеспособных и активно сокращающихся миоцитов) можно достичь, стимулируя выход кардиомиоцитов из состояния гибернации медикаментозным и хирургическим путем, с одной стороны, и создавая новые кардиомиоциты (трансплантация клеток) — с другой [3, 20]. Так называемые взрослые стволовые клетки, расположенные в основном в костном мозге, способны трансформироваться не только в клеточные элементы крови (гемопоз), но и, при попадании в соответствующий орган, — в высокодифференцированные органоспецифические клетки, например в кардиомиоциты. Для создания новых кардиомиоцитов можно также использовать способные к трансформации мышечные клетки-стел-

литы (менее 5% всех миоцитов), которые представляют собой мышечную популяцию стволовых клеток, а также специально выделенные из скелетной мышцы и очищенные миобласты (после обработки местным анестетиком или процедуры preconditioning) восстанавливают способность к митозу [8, 9, 35].

Методика стимуляции выработки и выброса в кровоток из костного мозга собственных стволовых клеток при помощи ростовых (колониестимулирующих) факторов не требует проведения операции или сложного инвазивного вмешательства и может быть хорошей альтернативой трансплантации клеток. При этом предполагается, что достаточное количество стволовых клеток, мобилизованных под влиянием ростовых факторов (например, препаратом нейпогеном («Hoffmann La Roche», Франция)) в кровоток собственным костным мозгом, может создать необходимую концентрацию в миокарде клеток трансформеров и способствовать регенерации кардиомиоцитов [9].

Благодаря успешному развитию методов молекулярной биологии, ускоривших исследования в области генетики, в последние годы появились работы, посвященные оценке вклада генетических факторов в развитие ХСН [63]. Этому способствовало создание концепции фенотипической модуляции, базирующейся на результатах фундаментальных исследований в области генетики и клеточной биологии [87]. Фенотипическая модуляция означает способность клеток изменять свой фенотип и, соответственно, функцию в пределах одной и той же ткани.

По мнению С.Н. Терещенко и соавт., контрактильную функцию кардиомиоцитов можно разделить на две категории: внутреннюю, которая отвечает за сокращение и расслабление сердца и не зависит от внешних факторов (нейромедиаторы, гормоны), и модулируемую, определяющую способность миокарда изменять свою функцию под воздействием внешних стимулов (нейромедиаторы, цитокины и др.) [34]. При ХСН имеют место изменения в экспрессии генов, отвечающих за обе перечисленные функции миокарда (например, патология сократительных белков и изменение плотности β -адренергических рецепторов). При этом основные механизмы, ответственные за изменение фенотипа миокарда, связывают с полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента, патологией гена дистрофина и мутацией гена актина [34, 52, 82, 86].

Благодаря возможностям генетических исследований в пределах одних и тех же нозологических форм выделены патологические состояния, которые не имеют больших клинических различий. Так, выделяют формы гипертрофичес-

кой кардиомиопатии, отличающиеся мутацией в генах различных хромосом, в частности генах β -миозина, α -тропомиозина, тропонина Т (менее благоприятным считается влияние на прогноз больных с гипертрофической кардиомиопатией мутации гена β -миозина) [21]. В.С. Моисеев справедливо полагает, что специфическое лечение, предложенное для одной из форм ХСН, не будет эффективно для других форм, мало отличающихся от предшествующей по своим клиническим фенотипическим признакам, но связанных с различными причинами и патогенетическими факторами, действующими в течение различного времени и с различной интенсивностью [21].

Систолическая и диастолическая дисфункции миокарда, приводящие к ХСН, зависят от двух групп независимо регулируемых биологических детерминант: неблагоприятных последствий адаптационных процессов (например, гипертрофия и дилатация ЛЖ) и фиброза. При этом оба компонента обычно сочетаются в процессе развития сердечной недостаточности [21]. Адаптационный процесс при перегрузке сердца и его непосредственном поражении может протекать различными путями, с включением различных генетических программ и дополнительных трансляционных механизмов (триггеры и пути, ответственные за модификацию генетической экспрессии, также могут быть различными).

Развитию систолической дисфункции способствуют: 1) изменения гена тяжелых цепей миозина со сдвигом экспрессии изогенов, кодирующих сердечный миозин, от α -цепи, которая является главным компонентом V1 типа (быстрый изомиозин), к β -цепи, принадлежащей к V3 типу — медленному изомиозину; 2) изменения экспрессии генов белков, обеспечивающих перемещение кальция в кардиомиоцитах, особенно регулирующих освобождение и поглощение кальция саркоплазматическим ретикуломом; 3) нарушения экспрессии гена аденилатциклазы; 4) депрессия активации гемодинамическим стрессом генов, кодирующих β_1 -адренергические и M_2 -мускариновые рецепторы [21].

Идентифицированы многие генетические факторы, активирующие гипертрофию кардиомиоцитов (кардиомиоциты никогда не делятся, а только гипертрофируются!), развитие которой сопряжено как с систолической, так и диастолической дисфункцией желудочков сердца [21]. В настоящее время установлено более 30 генов, индуцируемых стимулами к гипертрофии миокарда, включая гены, кодирующие натрийуретические пептиды, белки саркомеров, факторы роста (инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирую-

щий рост фактор- β_1 и др.), различные рецепторные белки (ангиотензин II-рецептор, эндотелин I-рецептор и другие рецепторы, связанные с G-протеином, кардиотрофин-1 гетеродимер того же рецептора) и около 10 генов, экспрессия которых подавляется стимулами к гипертрофии, в частности гены фосфоламбана, ряд белков кальциевых каналов и др. [21, 61].

Кардиофиброз, во многом обуславливающий диастолическую дисфункцию сердца, имеет генетическую базу, отличающуюся от таковой, лежащей в основе систолической дисфункции, и определяется изменениями генов соединительно-тканых клеток стромы миокарда [21, 73]. К сожалению, пока мало обращается внимания на генетические различия в развитии систолической и диастолической дисфункции [21].

Раскрытие роли генетических факторов в формировании и прогрессировании ХСН оказывает значительное влияние на понимание ее патофизиологии. Кроме того, генетические технологии, доступные в настоящее время, открывают возможность прогнозировать течение ХСН, разрабатывать новые подходы к лечению и оценивать перспективы терапии [21, 72, 94].

Современная концепция патогенеза ХСН аккумулирует в себе все перечисленные выше теории на основе их взаимодополнения, так как не приходится рассчитывать на то, что с помощью одной, казалось бы, вполне логичной концепции патогенеза можно объяснить все нарушения у больного с сердечной недостаточностью и тем более решить все проблемы терапии, оказывая влияние на единственный механизм развития и прогрессирования недостаточности кровообращения [19, 49].

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации МД-232.2007.7.

Литература

1. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца // Сердечная недостаточность. 2000. № 2. С. 48—50.
2. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г. и др. От Общества специалистов по СН и секции по СН ВНОК. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Режим доступа: <http://www.ossn.ru>
3. Ахмедов Ш.Д., Бабокин В.Е., Рябов В.В. и др. Клинический опыт применения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией // Кардиология. 2006. № 7. С. 10—14.
4. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Рос. онколог. журн. 1996. № 1. С. 58—

- 61.
5. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // *Терапевт. арх.* 1994. № 9. С. 3—7.
6. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // *Сердечная недостаточность*. 2000. № 2. С. 40—44.
7. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // *Сердечная недостаточность*. 2000. № 4. С. 135—138.
8. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда // *Сердечная недостаточность*. 2003. № 4. С. 168—173.
9. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Савченко В.Г. Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных с сердечной недостаточностью. Протокол и первые результаты исследования РОТ ФРОНТ (РОСтовые ФактоРы в лечении бОльНых с хронической сердечной недОстаточностью) // *Кардиология*. 2003. № 3. С. 7—12.
10. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // *Терапевт. арх.* 2000. № 4. С. 77—80.
11. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. М.: МИА, 2005. 280 с.
12. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: МИА, 2006. 288 с.
13. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Терапевт. арх.* 2002. № 12. С. 15—18.
14. Коновалов Г.А., Беленков Ю.Н., Звёздкин П.В. и др. Аферез иммуноглобулинов — новый подход к лечению тяжелых форм дилатационной кардиомиопатии // *Кардиология*. 2002. № 6. С. 92—96.
15. Мазур М.А. Хроническая застойная сердечная недостаточность // *Medical Market*. 1998. № 29. С. 4—8.
16. Макаров А.И., Салмаси Ж.М., Санина Н.П. Апоптоз и сердечная недостаточность // *Сердечная недостаточность*. 2003. № 6. С. 312—314.
17. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: новейший справочник. М.: Эксмо, 2004. 960 с.
18. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β -адреноблокаторов // *Кардиология*. 1998. № 12. С. 4—11.
19. Мареев В.Ю. Новые идеи в лечении сердечной недостаточности. Инотропная стимуляция в эру ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов // *Кардиология*. 2001. № 12. С. 4—13.
20. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. 2002. № 3. С. 109—114.
21. Моисеев В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики // *Сердечная недостаточность*. 2000. № 4. С. 121—130.
22. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // *Сердечная недостаточность*. 2000. № 4. С. 139—143.
23. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // *Кардиология*. 1999. № 3. С. 66—73.
24. Непомнящих Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов при нарушении синтеза белка // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2001. № 1. С. 11—21.
25. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Реафарм, 2001. 344 с.
26. Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Шарошина И.А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста. М.: Альянс-ПРЕСИД, 2005. 352 с.
27. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова. М.: Литтерра, 2004. 972 с.
28. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Изд. 3-е, испр. М.: Миклош, 2004. 352 с.
29. Сторжаков Г.И., Утешев Д.Б. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. 2000. № 4. С. 131—134.
30. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность: новые аспекты патогенеза, диагностики и вторичная профилактика // *Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография, посвященная 25-летию НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН* / Под общ. ред. Р.С. Карпова. Томск: STT, 2005. Гл. 4. С. 218—268.
31. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Степанчева Т.А. и др. Диастолическая сердечная недостаточность: современные представления о патогенезе, клиника, диагностика и лечение. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. 60 с.
32. Терещенко С.Н., Бармотин Г.В., Соколовская А.А. и др. Апоптоз и иммунный статус больных острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью // *Успехи клинич. иммунологии и аллергологии*. Т. 1. / Под ред. А.В. Караулова. М.: Изд-во РАЕН, 2000. С. 179—190.
33. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Борисов Н.Е., Моисеев В.С. Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных с застойной сердечной недостаточностью // *Кардиология*. 1998. № 2. С. 43—46.
34. Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Моисеев В.С. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности // *Терапевт. арх.* 2000. № 4. С. 75—77.
35. Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Онищенко Н.А. и др. Первый опыт клинического применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда // *Рос. кардиол. журн.* 2003. № 5. С. 42—50.
36. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor- α // *Circulation*. 1999. V. 100. P. 1983—1991.
37. Agumerle S., Frantz S., Schön M.P. et al. A role for caspase-1 in heart failure // *Circ. Res.* 2007. V. 100. P. 645—653.
38. Blum A., Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure // *Annu. Rev. Med.* 2001. V. 52. P. 15—27.
39. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation*. 1998. V. 97. P. 1382—1391.
40. Braunwald E. ACE inhibitors — a cornerstone of the treatment of heart failure // *N. Engl. J. Med.* 1991. V. 325. P. 351—353.
41. Califf R.M., Cohn J.N. Cardiac protection: evolving role of angiotensin receptor blockers // *Am. Heart J.* 2000. V. 139. P. S15—S22.
42. Chatterjee S., Stewart A.S., Bish L.T. et al. Viral gene transfer of

- the antiapoptotic factor Bcl-2 protects against chronic postischemic heart failure // *Circulation*. 2002. V. 106. P. I-212—I-217.
43. Christenson R.H. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes and heart failure // *Clin. Chem*. 2007. V. 53. P. 545—546.
 44. Devaux B., Scholz D., Hirsche A. et al. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure // *Eur. Heart J*. 1997. V. 18. P. 471—479.
 45. Doeberner W., Bunck A.C., Rauchhaus M. et al. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow // *Eur. Heart J*. 2007. V. 28. P. 821—828.
 46. Downie P.F., Talwar S., Squire I.B. et al. Prolonged stability of endogenous cardiotrophin-1 in whole blood // *Metabolism*. 2001. V. 50. P. 237—240.
 47. Ferreira A.J., Jacoby B.A., Araújo C.A.A. et al. The nonpeptide angiotensin-(1—7) receptor Mas agonist AVE-0991 attenuates heart failure induced by myocardial infarction // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2007. V. 292. P. H1113—H1119.
 48. Florea V.G. Classifying systolic and diastolic heart failure // *JAMA*. 2007. V. 297. P. 1058—1059.
 49. Force T.L. Heart failure: molecules, mechanisms and therapeutic targets // *Circulation*. 2007. V. 115. P. e347.
 50. Fortuño M.A., González A., Ravassa S. et al. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2003. V. 284. P. H1495—H1506.
 51. Fortuño M.A., Ravassa S., Fortuño A. et al. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension mechanisms and potential management // *Hypertension*. 2001. V. 38. P. 1406—1412.
 52. Frossard P.M., Hill S.H., Elshahat Y.I. et al. Associations of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population // *Clin. Genet*. 1998. V. 54. P. 285—293.
 53. Furchgott R.F., Zavadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. 1980. V. 288. P. 373—376.
 54. Gavras H., Brunner H.R. Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure // *Hypertension*. 2001. V. 37. P. 342—345.
 55. Gill C., Mestral R., Samali A. Losing heart: the role of apoptosis in heart disease — a novel therapeutic target? // *FASEB J*. 2002. V. 16. P. 135—146.
 56. Gustafsson A.B., Gottlieb R.A. Bcl-2 family members and apoptosis, taken to heart // *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2007. V. 292. P. C45—C51.
 57. Haunstetter A., Izumo S. Toward antiapoptosis as a new treatment modality // *Circ. Res*. 2000. V. 86. P. 371—376.
 58. Helwig B.G., Musch T.I. et al. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol*. 2007. V. 292. P. R1165—R1173.
 59. Henriksen P.A., Newby D.E. Therapeutic inhibition of tumour necrosis factor- α in patients with heart failure: cooling an inflamed heart // *Heart*. 2003. V. 89. P. 14—18.
 60. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult - summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society // *Circulation*. 2005. V. 112. P. 1825—1852.
 61. Hunter J., Chien K., Grace A. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure // *Molecular basis of cardiovascular disease* / Ed. K. Chien. N. Y: Saunders, 1999. P. 211—250.
 62. Jourdain P., Jondeau G., Funck F. et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. V. 49. P. 1733—1739.
 63. Judge D.P., Johnson N.M., Cirino A.L., Ho C.Y. Heart failure and genomics // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. V. 49. P. 1106.
 64. Kang P.M., Izumo S. Apoptosis and heart failure. a critical review of the literature // *Circ. Res*. 2000. V. 86. P. 1107—1113.
 65. Kazory A., Ejaz A.A. Removal of BNP and inflammatory cytokines by haemodiafiltration in refractory heart failure // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. V. 22. P. 234.
 66. Kelland N.F., Webb D.J. Clinical trials of endothelin antagonists in heart failure: publication is good for the public health // *Heart*. 2007. V. 93. P. 2—4.
 67. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer*. 1972. V. 26. P. 239—257.
 68. Klotz S., Danser A.H.J., Foronjy R.F. et al. The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on the extracellular collagen matrix during left ventricular assist device support in patients with end-stage heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. V. 49. P. 1166—1174.
 69. Konstam M.A., Gheorghiade M., Burnett J.C. et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial // *JAMA*. 2007. V. 297. P. 1319—1331.
 70. Libe L., Hausdorff J.M., Knight E. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction // *Am. Heart J*. 2000. V. 139. P. 94—100.
 71. Libetta C., Sepe V., Zucchi M. et al. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. V. 22. P. 1093.
 72. Ly H., Kawase Y., Yoneyama R., Hajjar R.J. Gene therapy in the treatment of heart failure // *Physiology*. 2007. V. 22. P. 81—96.
 73. Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction // *Circulation*. 2007. V. 115. P. 888—895.
 74. McEntegart M.B., Awede B., Petrie M.C. et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide // *Eur. Heart J*. 2007. V. 28. P. 829—835.
 75. Naito Y., Tsujino T., Fujioka Y. et al. Increased circulating interleukin-18 in patients with congestive heart failure // *Heart*. 2002. V. 88. P. 296—297.
 76. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J-S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // *Eur. Heart J*. 2007. V. 28. P. 457—462.
 77. Nishimura R.A., Jaber W. Understanding «diastolic heart failure»: the tip of the iceberg // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. V. 49. P. 695—697.

78. Ohtani T., Ohta M., Yamamoto K. et al. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*. 2007. V. 292. P. R946—R954.
79. Packer M. How should physician view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease // *Am. J. Cardiol.* 1993. V. 71. P. 3C—11C.
80. Parmley W.W. Surviving heart failure: Robert L. Frye lecture // *Mayo Clin. Proc.* 2000. V. 75. P. 111—118.
81. Pfeffer M.A. Enhancing cardiac protection after myocardial infarction: rationale for newer clinical trials of angiotensin receptor blockers // *Am. Heart J.* 2000. V. 139. P. S23—S28.
82. Pilbrow A.P., Palmer B.R., Frampton C.M. et al. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure // *Hypertension*. 2007. V. 49. P. 322—327.
83. Pitt B., Williams G., Remme W. et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2001. V. 15. P. 79—87.
84. Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleland J.G.F. et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 49. P. 963—971.
85. Sanderson J.E. Heart failure with a normal ejection fraction // *Heart*. 2007. V. 93. P. 155—158.
86. Stajszczyk M., Gminski J. The role of DNA polymorphism in the renin-angiotensin system and the pathogenesis of cardiovascular diseases // *Postepy Hig. Med. Dosw.* 1997. V. 51. P. 171—183.
87. Struijker-Boudier H.A.J., Smits J.F.M., De Mey J.G.R. Pharmacology of cardiac and vascular remodeling // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995. V. 35. P. 509—539.
88. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium // *Circulation*. 1995. V. 92. P. 1487—1493.
89. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease // *Am. Heart J.* 2000. V. 139. P. S2—S8.
90. Wang J., Kurrelmeyer K.M., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 49. P. 88—96.
91. Williams R.S. Apoptosis and heart failure // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341. P. 759—760.
92. Yan C., Ding B., Shishido T. et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase 5 reduces cardiac apoptosis and dysfunction via inhibition of a phosphodiesterase 3A/inducible cAMP early repressor feedback loop // *Circ. Res.* 2007. V. 100. P. 510—519.
93. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 342. P. 145—153.
94. Zheng H., Liu X., Li Y., Patel K.P. Gene transfer of neuronal nitric oxide synthase to the paraventricular nucleus improves enhanced NMDA NR1 receptor function in rats with chronic heart failure // *FASEB J.* 2007. V. 21. P. A1267.
95. Zile M.R., LeWinter M.M. Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 49. P. 982—985.

Поступила в редакцию 28.04.2007 г.