

# ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В НАУЧНОМ НАСЛЕДИИ АКАДЕМИКА Л.Т. МАЛОЙ

*И.Д. Рачинский*

*Сумский государственный университет*

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, нейрогуморальная регуляция, клиника, лечение.

Великий российский естествоиспытатель К.А. Тимирязев указывал: «Подлинный ученый — это тот, кто знает все о чем-нибудь (имеется в виду свой предмет) и кое-что обо всем. Любовь Трофимовна Малая фундаментально знала проблемы кардиологии, вопросы нейрогуморальной регуляции и их патогенетическое значение в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), прежде всего инфаркта миокарда и его осложнений. Вместе с тем особо важны в ее научном творчестве вопросы нейрогуморальной регуляции в механизмах развития хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Пристальное внимание Л.Т. Малой и других ученых к вопросам нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы неудивительно, поскольку нейрогормоны и медиаторы опосредуют течение как физиологических, так и патофизиологических процессов в организме, и тем самым интегрируют его как единое целое в морфологическом и физиологическом смысле.

Исследованиями установлено, что все ведущие патологические процессы при ХСН (ослабление сократительной функции миокарда и его повреждение, задержка жидкости и формирование отеочного синдрома и др.), а также все важнейшие клинические проявления этого синдрома опосредованы нарушением активности нейрогуморальных систем. Это дало основание считать, что наиболее приемлемой моделью ХСН является нейрогуморальная. Особое место в патогенезе ХСН принадлежит активации симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой, антидиуретической и простагландиновой системам, натрийуретическим пептидам. Эти системы детально и углубленно были изучены в сочетании с гемодинамикой, электролитным профилем и другими биохимическими параметрами под руководством Л.Т. Малой [12].

Следует признать, что работы Л.Т. Малой и ее учеников предшествовали формированию нейрогуморальной модели теории патогенеза ХСН. Так, уже в 1967 году защитил докторскую диссертацию ученик Л.Т. Малой А.Д. Визир — «Роль альдостерона в патогенезе хронической недостаточности кровообращения».

Безусловно, всестороннее знание вопросов нейрогуморальной регуляции расширяет наши представления о механизмах патогенеза, клиники и профилактики ХСН. Анализируя значимость работ школы академика Л.Т. Малой по вопросам нейрогуморальной регуляции при ХСН, можно сформулировать конкретные положения.

1. Расширение представления о сущности ХСН, ее месте среди патологических процессов сердца, сосудов и ее влиянии на характер течения заболеваний и поражений сердечно-сосудистой системы. При этом следует учитывать, что ослабление систолической и диастолической функций сердца сопровождается формированием адаптационно-компенсаторных механизмов, сдерживающих нарушение системной гемодинамики, метаболизма и тем самым течение ХСН.

В этом плане следует иметь ввиду различные определения ХСН. Но какова бы ни была сущность этого синдрома, все же поражение миокарда с ослаблением его диастолической и систолической функций, развитие застойных явлений, вазоконстрикцию определяют тяжесть течения ХСН, инвалидизацию больных, нарушение качества их жизни и сокращение ее продолжительности.

2. Расширение и интеграция наших представлений о механизмах развития ХСН и общего представления о патогенезе этого синдрома. Механизмы развития этого синдрома сложные и многоэтапные. Развитие приспособительных механизмов в течение определенного периода сдерживает прогрессирующее течение ХСН. При этом гормоны коркового вещества надпочечников (глюкокор-

тикоїди, андрогены) гормоны шишковидной железы при своей умеренной активации поддерживая трофические функции нервной системы способствуют сохранению адекватного уровня функций расслабления и сокращения миокарда, внутрисердечной, центральной и органной гемодинамики.

Чрезмерная активация отдельных систем нейрогуморальной регуляции, в первую очередь симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой, антидиуретической при ослаблении активности натрийуретической системы, уменьшении продукции глюкокортикоидных и андрогенных гормонов надпочечников, нейрогормонов шишковидной железы [15], способствуют прогрессирующему течению ХСН.

Широко известно, что основоположники отечественной школы терапевты В.П. Образцов, Н.Д. Стражеско и их выдающиеся ученики В.Х. Василенко, С.Я. Штейнберг тщательно изучили вопросы нарушений функции и структуры сердца, гемодинамики и метаболизма в развитии ХСН. Н.Д. Стражеско подчеркивал, что пациент с ХСН является в то же время больным с нарушенным обменом веществ.

Вместе с тем, если подходить к этому вопросу с широкой биологической точки зрения, можно отметить значимость регуляторных механизмов как метаболизма в тканях организма, так и гемодинамических процессов, значения переноса кислорода и кислородного снабжения тканей. Именно в этом плане система нейрогуморальной (нейрогормональной) регуляции всех жизненных процессов в организме имеет главнейшее отношение к указанным выше вопросам и к регуляции функционирования всей сердечно-сосудистой системы в интеграции с другими органами и системами. Здесь же необходимо подчеркнуть, что уже Н.Д. Стражеско [19], формируя учение о ХСН, приводил данные о значимости отдельных нейрогуморальных соединений (агентов), в том числе адреналина, в развитии этого синдрома. Воспитываясь на работах своего учителя профессора С.Я. Штейнберга [20], ближайшего ученика Н.Д. Стражеско, Л.Т. Малая довольно рано поняла сущность вопроса значимости нейрогуморальных механизмов в формировании ХСН.

В целом к настоящему времени считают общепринятым представление о центральной роли активации нейрогуморальных регуляторных систем, а также провоспалительных цитокинов в формировании синдрома ХСН [5, 24, 25]. Именно с учетом этого положения определяются современные подходы к лечению больных с ХСН.

3. Развитие общего клинического представления о ХСН, понимание сущности ее клинической картины. При этом важно учитывать известное положение о том, что организм — это единое целое, что центральная нервная и нейрогуморальная системы принимают активное участие в организации единства функций и структур организма, постоянства его внутренней среды (гомеостаза) [6]. В

этом же плане все синдромы и симптомы ХСН тесно взаимосвязаны и имеют определенную эволюцию.

Мы имеем в виду значение ослабления сократительной функции миокарда у больных с патологией сердечно-сосудистой системы и двух важных клинико-патологических процессов: формирование адаптационно-приспособительных (компенсаторных) механизмов [27] и их последующее ослабление с дальнейшим прогрессирующим течением ХСН. Умеренная активация симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и антидиуретической регуляторных систем, увеличение синтеза и продукции гормонов коркового вещества надпочечников, особенно глюкокортикоидов, а также нейрогормонов шишковидной железы, в первую очередь мелатонина, способствуют формированию гипертрофии миокарда, механизма Франка—Старлинга, своеобразному характеру кровообращения и тем самым поддерживают гомеостаз. Биологическая характеристика гомеостаза определяется длительностью и значимостью адаптационных процессов [6]. С течением времени при дальнейшей активации вышеуказанных регуляторных систем, ослаблении синтеза и секреции гормонов надпочечника и шишковидной железы происходит срыв адаптационно-компенсаторных механизмов и прогрессирование течения ХСН. При этом важно понять, что нарушение активности той или иной регуляторной системы сопровождается определенными расстройствами метаболизма (электролитного, водного, белкового и др.), функционального состояния почек, печени, мышц.

Особо важную роль в интеграции патологических процессов при ХСН (да и при других патологических состояниях) придают дисфункции эндотелия, что хорошо изучили Л.Т. Малая и ее школа, А.Д. Визир.

Подробное изучение активности различных систем нейрогуморальной регуляции у больных с ХСН позволило нам выявить ряд корреляционных связей между ними [16]. Это также помогает понять единство патологических процессов в целостном организме, столь необходимое для формирования подходов к лечению больных. В этом плане мы хотим подчеркнуть, что для понимания любого патологического процесса в организме, независимо от механизмов его развития, имеют первостепенное значение целостность организма, единство структурных и функциональных элементов.

4. Расширение наших знаний о механизмах и сущности отдельных клинических симптомов и синдромов ХСН (отеков, одышки, кахексии и др.). В этом плане, кроме известных нейрогуморальных механизмов и нарушения обмена электролитов, важное значение в развитии отеочного синдрома мы придаем гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, натрийуретическим пептидам, гормонам — глюкокортикоидам и нейрогормонам эпифиза, в частности мелатонина. Как показали результаты наших и других исследований, натрий во внекле-

точных пространствах организма может задерживаться под влиянием катехоламинов, альдостерона, ангиотензина II [12, 17].

Ослабление секреции глюкокортикоидных гормонов и мелатонина, нарушая регуляцию обмена электролитов, может способствовать задержке натрия в организме и тем самым, формированию отеков.

Детальное изучение нейрогуморальных систем у больных ИБС и АГ с ХСН позволяет нам предполагать значение отдельных биологически активных систем (особенно катехоламинов) в механизмах развития одышки у больных с ХСН. При этом мы имеем ввиду развитие таких патологических процессов, как посленагрузка (высокое сопротивление периферических артерий под влиянием сосудосуживающих соединений), легочная гипертензия (влияние катехоламинов) и др.

Роль нейрогуморальных регуляторных механизмов, отдельных биологических субстанций пристально изучается у больных с сердечной кахексией, как важнейший синдром (наряду с отеками), при ХСН.

Среди синдромов, отягощающих течение ХСН, следует назвать хроническую почечную недостаточность (ХПН), что особенно хорошо известно и достаточно изучено еще со времен Г.Ф. Ланга [8] у больных с гипертонической болезнью (ГБ). В условиях гипоксии тканей в период снижения сердечного выброса и недостаточной перфузии тканей в почках происходит разрастание соединительной ткани (формирование нефроангиосклероза) с запустением нефронов и развитие ХПН [14]. Однако при ХСН клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы преобладают над почечной симптоматикой и признаками почечной недостаточности слабо или вовсе не выражены. При этом можно предполагать, что механизмы развития ХСН (в том числе и нейрогуморальные) у пациентов с ГБ преобладают над механизмами развития ХПН.

5. Интегрирующее влияние нейрогуморальной регуляции в механизмах формирования ХСН. Это можно проследить при детальном изучении активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее патогенетического значения в плане воздействия на свои рецепторы. При этом подчеркивают значение ангиотензина II и альдостерона. Истинное значение ангиотензина II разностороннее: усиление сопротивления периферических артерий и спазм коронарных артерий сердца, повышение сократительной способности миокарда, стимуляция роста и гипертрофии кардиомиоцитов и др. Эти эффекты связаны с воздействием на трансмембранный ток кальция [18] и симпатико-адреналовую систему [26].

Увеличение синтеза и активности ренина связано не только с активацией в целом системы ренин—ангиотензин—альдостерон, но и с формированием значимости так называемой «сердечной почки» и констрикции почечных артериол.

Синтез ангиотензиногена связан с нарушением функционального состояния печени.

Альдостерон способствует не только потере калия, но и задержке натрия во внеклеточных пространствах, а также развитию фиброза тканей.

Следовательно, активация только одной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает множество патологических процессов в организме, являющихся сущностью поражения организма при ХСН, и поражения интегрированы в единое целое (имеется «нейрорегуляторный синдром»). Если учесть наши данные о тесной корреляционной связи ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с симпатико-адреналовой, антидиуретической и другими нейрорегуляторными системами, и вызываемые ими патологические эффекты, то становится вполне очевидным многогранность патологических процессов в организме больных с ХСН, которые можно объединить «нейрорегуляторным синдромом», составляющим по своему существу основу ХСН. Именно на нее должны быть направлены терапевтические стратегии.

По сути дела, активация системы ренин—ангиотензин—альдостерон объединяет ряд патологических процессов и синдромов, составляющих сущность ХСН.

6. Углубленное понимание механизма действия того или иного фармакологического препарата на различные звенья патогенеза ХСН. Этот вопрос можно понять при использовании препаратов, регулирующих активность симпатико-адреналовой системы (блокаторы бета-адренергических рецепторов), ренин-ангиотензин-альдостероновой (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антагонистов рецепторов альдостерона) и др.

Если учитывать современные данные о патогенетической значимости повышения в сыворотке крови норадреналина и его негативное значение для прогноза больных с ХСН и блокирующее действие на симпатико-адреналовую систему в целом блокаторов бета-адренергических рецепторов, то можно понять целесообразность их использования при ХСН. О результатах первых исследований по применению этих препаратов в таких случаях сделал доклад в 1975 году в Ленинграде А.А. Кедров на конференции, посвященной памяти Г.Ф. Ланга, а затем разработали многие исследователи, в том числе и школа Л.Т. Малой.

Детально изучая физиологическую сущность и активность симпатико-адреналовой системы, а также ее усугубляющее действие в отношении прогрессирующего течения ХСН, мы долгие годы удивлялись тому, что ХСН является противопоказанием для назначения таким больным блокаторов бета-адренергических рецепторов. В противоположность этому результаты клинических наблюдений последних лет свидетельствуют о том, что названные препараты являются эффективными средствами лечения пациентов с ХСН, уменьшая смертность [9, 13, 21].

Знання фізіологічної і патогенетичної ролі системи ренин—ангіотензин—альдостерон в механізмах розвитку захворювань серцево-судинної системи і її корекції і їх ускладнень [11, 12, 17] дозволило рекомендувати інгібітори АПФ для лічення больных не тільки з АГ, но і з ХСН [29]. Ці препарати стали «краєугольним камнем» в ліченні пацієнтів з названим синдромом [22], в нашіє час їх назначають всім больним названої категорії, якщо нет противопоказаній. Крім того, результати крупних багатоцентрових досліджень показали ефективність інгібіторів АПФ, особливо периндоприла, лізиноприла, не тільки для лічення ХСН, но і її ускладнень, таких, як мозговий інсульт [5].

Одільними дослідженнями [28] установлено положителне вплив інгібіторів АПФ на функціональне стан органів дихання. Улучшення фізичної работоспособності больных з ХСН после терапії інгібіторами АПФ может быть опосередовано улучшением диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны. Поскольку эти изменения нивелируются сопутствующим применением аспирина, можно думать, что они опосредованы повышением продукции простагландинов после назначения ингибиторов АПФ.

Биохимические и функциональные характеристики скелетных мышц также улучшаются после длительной терапии ингибиторами АПФ. Это обусловлено увеличением мышечного потребления кислорода, улучшением окислительных процессов. Названные препараты ускоряют высвобождение кислорода в скелетных мышцах, повышают их способность использовать скорее аэробный, чем анаэробный путь метаболизма для продукции энергии. В итоге это улучшает функции мышц, повышает физическую работоспособность больных с ХСН. Эти процессы ассоциированы с ингибированием сосудистой тканевой системы ренин-ангиотензина, увеличением синтеза NO в сосудистой системе мышц [28]. По-видимому, в связи с названными процессами ингибиторы АПФ могут ослаблять проявления сердечной кахексии у больных с ХСН.

С позиций доказательной медицины заслуживают обсуждения такие аспекты лечения больных с ХСН нейрогуморальными модуляторами: 1) целесообразность достижения целевых доз ингибиторов АПФ; 2) выбор оптимального блокатора бета-адренергических рецепторов в дополнение к ингибиторам АПФ; 3) возможности дополнительного улучшения течения и прогноза выживаемости больных с ХСН при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II или антагонистов альдостерона [7, 11].

Анализуя воздействие препаратов, ингибирующих активность нейрорегуляторных систем у больных с ХСН, установлено, что наиболее оптимальным режимом терапии у больных с умеренной и тяжелой ХСН является комбинированное применение блокатора бета-адренергических ре-

цепторов карведилола и ингибитора АПФ эналаприла [2]. Это созвучно с результатами наших исследований, полученных в клинике Л.Т. Малой, что для успешного лечения больных с ХСН необходимо терапевтическое воздействие на ряд систем нейрогуморальной регуляции (особенно симпатико-адреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую), поскольку между многими из них имеются тесные корреляционные связи.

Воздействие препаратов на дисфункцию эндотелия и нейрорегуляторных систем (отдельные блокаторы бета-адренергических рецепторов и др.) может служить важнейшим мероприятием в терапии больных с ХСН.

7. Понимание причин эффективности и неудач в лечении больных с ХСН. Этот вопрос можно рассмотреть на примере лечения пациентов с ХСН ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II. Общеизвестные успехи использования ингибиторов АПФ связаны с активным воздействием препаратов этой группы на одну из ключевых нейрорегуляторных систем — ренин-ангиотензин-альдостероновую, принимающей активное участие в формировании многих механизмов патогенеза ХСН и патологических процессов при ней. В настоящее время вполне обосновано считают назначение при ХСН ингибиторов АПФ основой патогенетической терапии, и если врач не назначает этих препаратов, он лишает больного возможности продления жизни.

Вместе с тем клиническая практика показывает, что ингибиторы АПФ улучшают клиническое состояние не у всех пациентов. Это ассоциировано с тем, что имеются различные пути превращения АПФ в путях образования ангиотензина II, то есть полное блокирование АПФ названными препаратами не достигается. Исследованием показано, что ослабление действия уже синтезированного ангиотензина II может быть связано с воздействием лекарственных средств на рецепторы этого биологически активного соединения. Именно такими фармакологическими препаратами, блокирующими действие ангиотензина II на уровне рецепторов, являются антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, зная механизмы патогенеза ХСН и эффективность отдельных средств патогенетической терапии в случае неудачи их использования, врач имеет возможность назначать другие препараты, способные облегчить состояние больного.

8. Расширение наших представлений о механизмах развития побочных эффектов тех или иных фармакологических препаратов при лечении больных с ХСН. Здесь можно опять сослаться на пример лечения больных ингибиторами АПФ, частым побочным эффектом которых является кашель, преимущественно сухой. С учетом механизма действия ингибиторов АПФ следует не забывать, что эти препараты, блокируя действие АПФ, ингибируют систему ренин—ангиотензин—альдостерона и в то же время активируют систему кини-

нов. Именно последние посредством раздражения слизистой дыхательных путей вызывают кашель. Безусловно, здесь важна дифференциальная диагностика кашля как проявления самой ХСН или присоединившегося инфекционного бронхита. На одной из конференций Любовь Трофимовна рассказывала о пациентке, которую лечили ингибиторами АПФ. На фоне указанной терапии у нее возник кашель, который врачи посчитали за проявление бронхита и к лечению добавили антибиотики. Их прием сопровождался выраженной аллергической реакцией.

9. Формирование новых подходов к терапии ХСН и разработки новых лекарственных средств для лечения больных с этим синдромом. В этом плане разрабатываются вопросы синтеза и внедрения в клиническую практику новых препаратов, таких, как антагонисты ренина, эндотелина, бло-

каторы рецепторов антидиуретического гормона и др. [23]. Детальное изучение фармакологического действия названных препаратов, особенно в многоцентровых исследованиях, может способствовать расширению арсенала терапевтических стратегий для больных с ХСН.

Решение этих и других вопросов значимости нарушений нейрогуморальной регуляции при ХСН можно выделить не только на примере различных работ, выполненных в различных учреждениях, но и вытекающих из наших исследований, выполненных под руководством нашего учителя Л.Т. Малой.

Всеобщая и интегрирующая значимость поставленных вопросов для медицинской науки и врачебной практики навечно вписывает имена руководителей научных направлений в изучении проблем нейрогуморальной регуляции в мировую науку, в том числе и имя академика Л.Т. Малой.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балковская Л.Б. Бета-блокаторы — новая стратегия в управлении сердечной недостаточностью. Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века.— Харьков, 2000.— С. 31—35.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность.— 2001.— № 2.— С. 84—90.
3. Визир А.Д. Перспективы восстановления функции эндотелия у больных с застойной сердечной недостаточностью. Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века.— Харьков, 2000.— С. 49—54.
4. Волков В.И., Серик С.А., Калимбетенко А.Г. Особенности цитокинового профиля при хронической сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией / Мат. наук.-практ. конф. «Атеросклероз та атеротромбоз: патогенез, клініка, лікування».— Харків, 2003.— С. 7.
5. Воронков Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 2.— С. 5—9.
6. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизмы и значение // Гомеостаз / Под ред. П.Д. Горизонтова.— М.: Медицина, 1981.— С. 5—28.
7. Жарінов О.Й. Нейрогуморальні «мішені» для лікування хронічної серцевої недостатності // Мистецтво лікування.— 2004.— № 5(011).— С. 57—63.
8. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь.— Л.: Гос. изд-во мед. литературы, 1950.— 496 с.
9. Малая Л.Т. Роль бета-адреноблокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности / Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века.— Харьков, 2000.— С. 6—22.
10. Малая Л.Т., Волков В.И., Запровальная О.Е. Особенности хронической сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. Новые горизонты в развитии терапии: Сб. науч. тр.— Харьков: Торсинг, 2002.— С. 39—53.
11. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы.— Харьков: Торсинг, 2002.— 768 с.
12. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения.— К.: Здоров'я, 1994.— 624 с.
13. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.— Харьков: Торсинг, 2000.— 432 с.
14. Пелещук А.П. Нефроангиосклероз. Актуальні проблеми нефрології / Зб. наук. праць (вип. 7).— К., 2002.— С. 47—51.
15. Рачинский И.Д. Нарушения активности систем нейрогуморальной регуляции — центральное звено патогенеза хронической сердечной недостаточности // Новые горизонты клиники внутренних болезней / Сб. науч. тр.— Харьков, 1998.— С. 100—104.
16. Рачинский И.Д. Нейрогуморальные механизмы развития хронической сердечной недостаточности в творческом наследии академика Л.Т. Малой // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т. Малої».— Харків, 2004.— С. 194—195.
17. Рачинский И.Д. Роль системы ренин—ангиотензин—альдостерон в современной патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности. Старые и новые проблемы // Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века.— Харьков, 2000.— С. 345—351.
18. Скупой С.М., Малышко Л.Н. Современные представления о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии // Укр. кардіол. журн.— 1994.— № 5—6.— С. 105—110.
19. Стражеско Н.Д. О принципах лечения хронической недостаточности кровообращения в связи с ее патогенезом / Избранные труды. Т. 1.— К.: Изд-во АН Украинской ССР, 1955.— С. 329—345.
20. Штейнберг С.Я. Современное лечение хронической недостаточности кровообращения.— Харьков: Изд-во Харьков. гос. мед. ин-та (Тр. Харьков. гос. мед. ин-та, Т. 49), 1959.— 175 с.
21. 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.
22. Braunwald E. ACE-inhibitors — a cornerstone of treatment of heart failure // New Engl. J. Med.— 1991.— Vol. 325.— P. 351—353.
23. Jain P., Massie B.M., Gattis W.A. et al. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization // Amer. Heart J.— 2003.— Vol. 145 (2, Suppl.).— P. 3—17.

24. 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.

25. Kjaer A., Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives // *Clin. Physiol.*— 2001.— Vol. 21 (6).— P. 661—672.

26. 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.

27. McKenzie D.B., Couley A.J. Drug therapy in chronic heart failure // *Post-grad. Med. J.*— 2003.— Vol. 79.— P. 634—642.

28. Metra M., Nodari S., D'Aloia et al. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure // *Europ. Heart J.*— 1998.— Vol. 19.— P. B25—B35.

29. Schneeweiss S., Walker A.M., Glynn R.J. et al. Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors // *New Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346, N 11.— P. 822—829.

---

## ЗНАЧЕННЯ МЕХАНІЗМІВ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ В НАУКОВІЙ ТВОРЧОСТІ АКАДЕМІКА Л.Т. МАЛОЇ

І.Д. Рачинський

На підставі власного досвіду та даних світової літератури сформульовано окремі положення значення активації систем нейрогуморальної регуляції у клініці й лікуванні хронічної серцевої недостатності. Ці положення знайшли відображення у науковій творчості академіка Л.Т. Малої та її школи.

## THE ROLE OF NEUROHUMORAL REGULATION IN CHRONIC HEART FAILURE IN SCIENTIFIC WORKS OF ACADEMICIAN L.T. MALAYA

I.D. Rachynsky

On the basis of own experience and the world literature data the main postulates regarding the role of activation of neurohumoral regulation systems in clinics and treatment of chronic heart failure have been formulated. These postulates were reflected in the scientific works of academician L.T. Malaya and her school.