КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Дронова Т.А., Поляков Д.В.

Курский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней

Резюме. Проведена оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии на показатели провоспалительных цитокинов, клинические проявления хронической сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертонией II-III степени высокого и очень высокого риска. Первая группа (n = 45) получала эналаприл + гидрохлоротиазид, вторая — эналаприл в сочетании с индапамидом (n = 41). До старта терапии выявлено наличие провоспалительной цитокинемии, через две недели стационарного лечения произошло достоверное снижение уровня IL-6, TNF α у пациентов в первой группе (p < 0,01). На фоне комбинированной терапии отмечено существенное уменьшение значений систолического, диастолического, пульсового и среднего артериального давления в обеих группах больных. Более выраженный регресс показателей среднего артериального давления отмечен на фоне комбинации эналаприл + гидрохлоротиазид (p < 0,002), что сопровождалось улучшением клинической картины хронической сердечной недостаточности по ШОКС (p < 0,001). За счет коррекции уровня систолического артериального давления у всех больных изменился фатальный риск сердечно-сосудистых осложнений: из группы высокого риска (5-10%) они перешли в группу низкого риска (< 5%).

Ключевые слова: гипертония, цитокины, комбинированная терапия.

Dronova T.A., Polyakov D.V.

CLINICAL EFFICIENCY AND INFLUENCE OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY UPON CYTOKINE PROFILE IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Abstract. We have evaluated effects of combined anti-hypertensive therapy upon the indexes of pro-inflammatory cytokines and clinical aspects of chronic heart failure among the patients suffering from essential hypertension (stages II-III, high and very high risk groups). The first group (n = 45) was treated with Enalapril + Hydrochlorothiazide, while the second group (n = 41) received Enalapril + Indapamide. Before starting the therapy, a pro-inflammatory cytokinemia was revealed, followed by a significant decrease of IL-6 and TNF α levels in patients of the first group (p < 0,01), after two weeks of hospital treatment. During combined therapy, showed a sufficient decrease in systolic, diastolic and mean blood pressure levels for the both groups. A more pronounced regression of the mean blood pressure level was detected under Enalapril + Hydrochlorothiazide treatment (p < 0.002), accompanied by clinical improvement of chronic heart failure according to the clinical conditions rating scale (p < 0,001). Due to the correction of the systolic blood pressure level, all the patients showed a decrease in fatal risk of cardiovascular complications: they have left a high-risk group (5 to 10% SCORE) for a low risk group (< 5 % SCORE). (*Med. Immunol., vol. 11, N 1, pp 49-56*)

Адрес для переписки:

Дронова Татьяна Алексеевна
305016, г. Курск, ул. Чехова, 3, кв. 3.
Тел.: (4712) 54-80-63
E-mail: nord_dron84@mail.ru; dima-polaykov@mail.ru

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является одной из актуальных проблем клинической медицины в связи с тесной взаимосвязью с резким увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вопросы, касающиеся уточнения характеристик гипертонической болезни (ГБ), разработки новых принципов и подходов к пониманию ее патогенеза, продолжают оставаться предметом исследований. В настоящее время активно обсуждается роль воспаления в патогенезе АГ, ассоциированных с ней субклинических поражений органов и их дисфункции. Возможной причиной прогрессирования патологического ремоделирования сердца и сосудов может являться воспалительная активация, опосредованная провоспалительными цитокинами, которые способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы, обуславливая проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 6, 12, 21]. Достижение целевого уровня артериального давления (АД) на фоне антигипертензивной терапии не всегда обеспечивает улучшение прогноза и снижение риска развития ССО. Возможно, свой вклад вносит отсутствие корректирующего влияния гипотензивных препаратов на активность воспаления. В последние годы в лечении ГБ все большую роль играет комбинированная терапия. Сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретика рассматривается как одно из наиболее рациональных [2]. Нуждается в уточнении тактика ведения больных АГ в условиях стационара ввиду ограниченного по койко-дням периода, так как темпы снижения АД в этой ситуации опережают таковые в амбулаторной практике. В период госпитальной терапии на первый план выходят гемодинамически активные препараты с достаточно быстрым развитием антигипертензивного эффекта. В этой связи особый интерес представляет сравнение комбинаций, имеющих в своем составе одинаковый иАПФ, но различный диуретический компонент (тиазидный или тиазидоподобный), и их влияние на показатели системного воспаления.

Цель исследования: оценка эффекта комбинированной антигипертензивной терапии на цитокиновый статус и клиническое состояние больных с АГ в период нахождения в стационаре.

Материалы и методы

В обследование были включены 86 больных (50 женщин и 36 мужчин в возрасте от 32 до 81 года), находившихся на двухнедельном стационарном лечении, с АГ II-III степени высокого и очень высокого риска (степень, стадию, риск развития ССО определяли по рекомендациям по АГ European Society of Hypertension, 2007,

и Всероссийского научного общества кардиологов, 2004) с I-IIА стадией ХСН по классификации В.Х. Василенко — Н.Д. Стражеско, I-III функционального класса (ФК) (НУНА, 1964). Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Первая группа больных получала эналаприл (20 мг/сут) и гидрохлоротиазид (12,5 мг/сут), второй группе помимо иАПФ добавляли индапамид (2,5 мг/сут). Не менее чем за 10 дней до старта терапии пациенты не использовали антигипертензивных средств. В предшествующий месяц перед началом исследования у больных производилась отмена препаратов из группы иАПФ и/или диуретиков. При недостаточном гипотензивном эффекте (отсутствие снижения АД менее 140/90 мм рт. ст.) через 1 неделю дозу эналаприла увеличивали до 30 мг/сут. Никакой дополнительной медикаментозной терапии не проводилось.

Критериями включения в исследование являлись уровень АД, определенный при трехразовом офисном измерении, 160/100 мм рт. ст. и выше; наличие хотя бы одного субклинического поражения органов: гипертрофии миокарда левого желудочка по данным электрокардиографии, эхокардиографии или рентгенографии органов грудной клетки, повышения концентрации креатинина в плазме крови (свыше 1,2 мг/дл), признаков атеросклероза артерий (по данным ультразвукового исследования); отсутствие регулярного приема гипотензивных препаратов до начала исследования и добровольное информированное согласие пациентов на его проведение.

К критериям исключения относились вторичная (симптоматическая) АГ, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, почечная или печеночная недостаточность, ангионевротический отек в анамнезе, наличие противопоказаний к назначению или гиперчувствительность к любому из использованных в исследовании препаратов, некомпенсированное снижение объема циркулирующей крови, необходимость другого кардиоваскулярного лечения, беременность и кормление грудью, сахарный диабет, любые состояния, при которых могли нарушаться абсорбция, распределение, метаболизм и выведение препаратов, участие в клиническом исследовании лекарственных препаратов в течение последнего месяца.

Группа контроля была представлена одиннадцатью здоровыми добровольцами, которым проводился контроль уровня интерлейкинов (IL).

Для характеристики тяжести ХСН применяли шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [4]. Для изучения физической активности использовали тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), соответствующий субмаксимальной нагрузке [4]. Оценку 10-летнего фатального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) осуществля-

ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

I. Характеристика больных		Группы больных в зависимости от проводимой терапии	
		II. Эналаприл + гидрохлоротиазид	III. Эналаприл + индапамид
Пол (число пациентов/процент)	Мужчины	17/37,8	19/46,3
	Женщины	28/62,2	22/53,7
Средний возраст (годы)		58,5±10,8	57,56±13,5
Отягощенная наследственность по ССЗ (число пациентов/процент)		16/35,6	12/29,3
Курение (число пациентов/процент)		9/20	14/34,1
Лечение нерегулярное (число пациентов/процент)		41/91,1	38/92,7
Не лечились (число пациентов/процент)		4/8,9	3/7,3
Ранее принимали иАПФ до отмывочного периода (число пациентов/процент)		23/51,1	19/46,3
Анамнестическая длительность заболевания (годы)		14,68±8,36	12,1±9,39
Индекс массы тела (кг/м ²)		30,2±7,86	27,97±7,9
Объем талии (см)	Мужчины	99,88±10,49	94,03±14,75
	Женщины	99,46±12,75	96,66±13,8
Шкала оценки клинического состояния (баллы)		5,36±1,8	4,93±1,9
Тест с шестиминутной ходьбой (м)		311,44±25,19	312,68±29,69
Степень АГ (число пациентов/процент)	II	12/26,7	17/41,5
	III	33/73,3	24/58,5
Риск ССО (число пациентов/процент)	Высокий	–	4/9,8
	Очень высокий	45/10	37/90,2
Гипертрофия миокарда левого желудочка (число пациентов/процент)		45/100	36/87,8
Гиперхолестеринемия (число пациентов/процент)		16/35,6	18/43,9
ХСН (число пациентов/процент)	I ФК	3/6,7	4/9,8
	II ФК	35/77,8	35/85,3
	III ФК	7/15,5	2/4,9
Исходное систолическое АД (мм рт. ст.)		176,11±19,3	172,07±18,13
Исходное диастолическое АД (мм рт. ст.)		98,56±8,7	97,93±6,89
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		72,36±8,05	71,95±7,65

ли по системе SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation).

Количественное определение уровней IL-1β, IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNFα) проводили с помощью набора реагентов ВЕКТОР-БЕСТ (ООО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск)

методом твердофазного иммуноферментного анализа.

АД регистрировали офисным методом в положении больного сидя после 5 минут отдыха. АД измерялось трижды (первый раз использовался пальпаторный метод во избежание ошиб-

ки, вызванной возможным «аускультативным провалом»), с двухминутным интервалом; регистрировалось среднее значение наиболее близких показателей двух измерений. Определение уровня АД проводили ежедневно в одинаковых условиях, одним и тем же аппаратом и врачом. Прием пищи, употребление напитков, содержащих кофеин, курение, выполнение физических нагрузок исключались в течение одного часа до измерения давления. Среднее АД (СДАД) рассчитывали по формуле Хикэма:

$$\frac{(САД - ДАД)}{3} + ДАД,$$

где САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Оценку цитокинового профиля, клинического состояния по ШОКС и ТШХ, риска развития ССЗ по системе SCORE осуществляли на второй и четырнадцатый день терапии.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом Курского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка полученных данных: хранение информации и расчет индексов проводили с помощью Microsoft Excel 7.0. Вы-

числение средних арифметических исследуемых показателей и их стандартных отклонений, изучение типа распределения осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Statgraphics Plus 3.0 и SPSS 9.0 for Windows. Для определения целесообразности использования параметрических методов оценивали тип распределения каждого из исследуемых параметров, применяя тесты Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилки и хи-квадрат. Для параметров, имеющих нормальное распределение, при сравнении средних значений, в случае равных дисперсий использовался гомоскедастический t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях – гетероскедастический. Расчеты проводились в 95% доверительном интервале. Данные представлены в виде среднее значение + стандартное отклонение.

Результаты

У больных с ГБ выявлена более высокая концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови ($p < 0,0001$) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц (табл. 2, 3). За время лечения тенденция к регрессу IL-1 и достоверное снижение IL-6, TNF α ($p < 0,01$)

ТАБЛИЦА 2. ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ЭНАЛАПРИЛ И ГИДРОХЛОРОТИАЗИД

Провоспалительные цитокины	Эналаприл + гидрохлоротиазид (n = 45)		III. Контрольная группа (n = 11)	Статистическая значимость различий
	I. До лечения	II. После лечения		
IL-1 β	5,89 $\pm$ 1,34	5,22 $\pm$ 1,46	3,11 $\pm$ 1,08	P I-II > 0,05 P I-III < 0,0001 P II-III < 0,0001
IL-6	5,66 $\pm$ 1,65	4,54 $\pm$ 0,84	1,77 $\pm$ 0,51	P I-II < 0,01 P I-III < 0,0001 P II-III < 0,0001
TNF α	7,23 $\pm$ 1,96	5,45 $\pm$ 2,3	1,58 $\pm$ 0,49	P I-II < 0,01 P I-III < 0,0001 P II-III < 0,0001

ТАБЛИЦА 3. ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ЭНАЛАПРИЛ И ИНДАПАМИД

Провоспалительные цитокины	Эналаприл + индапамид (n = 41)		III. Контрольная группа (n = 11)	Статистическая значимость различий
	I. До лечения	II. После лечения		
IL-1 β	5,39 $\pm$ 1,05	5,28 $\pm$ 1,05	3,11 $\pm$ 1,08	P I-II > 0,05 P I-III < 0,0001 P II-III < 0,0001
IL-6	5,09 $\pm$ 0,8	4,92 $\pm$ 0,59	1,77 $\pm$ 0,51	P I-II > 0,05 P I-III < 0,0001 P II-III < 0,0001
TNF α	7,1 $\pm$ 1,72	6,26 $\pm$ 1,72	1,58 $\pm$ 0,49	P I-II > 0,05 P I-III < 0,0001 P II-III < 0,0001

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА АД В ПРОЦЕССЕ РАЗЛИЧНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АГ II-III СТЕПЕНИ

Группы Показатели	Эналаприл + гидрохлортиазид			Эналаприл + индапамид		
	Исходно	Лечение	Разница	Исходно	Лечение	Разница
САД (мм рт. ст.)	176,11±19,3	132,44±9,27	43,67*	172,07±18,13	132,19±9,02	39,88*
ДАД (мм рт. ст.)	98,56±8,7	80±6,9	18,56*	97,93±6,89	81,46±7,92	16,47*
СДАД (мм рт. ст.)	124,84±20,24	94,66± 6,53	30,18*	124,39±9,49	98,94±6,83	25,45*
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	77,56±14,52	52,22±7,19	25,34*	74,15±13,46	50,73±7,46	23,42*

Примечание. * – достоверность различий до и после лечения $p < 0,0001$.

отмечены в группе пациентов, получавших эналаприл и гидрохлортиазид. В группе больных, использовавших эналаприл и индапамид, произошло несущественное уменьшение уровня цитокинов.

Изменения значений АД у больных через две недели приема препаратов в условиях кардиологического стационара представлены в таблице 4. В обеих группах обследованных больных было достигнуто достоверное снижение уровня АД к концу госпитализации. Выявлена нормализация как САД, так и ДАД. Повышенные показатели СДАД в обеих группах нормализовались после проведенной терапии независимо от комбинации лекарственных препаратов (норма среднего АД составляет 80–100 мм рт. ст.). Уровень СДАД после проведенного лечения достоверно различался в группах обследованных больных – более выраженное снижение отмечено на фоне комбинации эналаприла и гидрохлортиазида ($p < 0,002$). Показатели пульсового АД после ле-

чения приблизились к нормальным значениям (пульсовое АД у здоровых равно 40–50 мм рт. ст.).

Динамика показателей ШОКС, ТШХ и SCORE представлена в таблице 5. Существенный регресс выраженности клинических проявлений по ШОКС произошел только в группе, получавшей эналаприл и гидрохлортиазид ($p < 0,001$). За счет коррекции уровня САД изменился и фатальный риск ССО у больных первой ($p < 0,0001$) и второй группы ($p < 0,0003$): от значений высокого риска (5–10%) они перешли к уровню низкого риска (< 5%). Изменений показателей ТШХ за период лечения не отмечено.

Обсуждение

Согласно нейрогуморальной теории основной вклад в формирование и прогрессирование АГ вносит избыток нейрогормонов, но в таком случае блокада их действия (например, с использованием иАПФ) должна приводить к 100% положительному результату. В реальной практи-

ТАБЛИЦА 5. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШОКС, ТШХ И SCORE У БОЛЬНЫХ АГ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Показатели клинического состояния	Эналаприл + гидрохлортиазид		Эналаприл + индапамид		Статистическая значимость различий
	I. До лечения	II. После лечения	III. До лечения	IV. После лечения	
ШОКС (баллы)	5,36±1,76	4,11±1,71	4,93±1,88	4,51±1,87	PI-II < 0,001 PI-III > 0,05 PII-IV > 0,05 PIII-IV > 0,05
ТШХ (м)	311,44±25,19	319,91±34,52	312,68±29,69	322,19±28,31	PI-II > 0,05 PI-III > 0,05 PII-IV > 0,05 PIII-IV > 0,05
SCORE (%)	6,51±2,26	2,6±1,66	7,05±5,69	3,41±2,94	PI-II < 0,0001 PI-III > 0,05 PII-IV > 0,05 PIII-IV < 0,0003

ке иАПФ позволяют добиться снижения риска смерти больных ХСН, основной вклад в развитие которой вносит АГ, в среднем лишь на 23% [4, 13]. Объяснением данного факта может являться участие в развитии ССО и других механизмов, в частности иммунных [1]. Воспалительная реакция складывается из двух взаимодополняющих процессов: синдрома системного воспалительного ответа и синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты. Первичные медиаторы воспаления, к которым относятся цитокины с широким плеiotропным спектром гуморальных влияний (IL-1 β , IL-6, TNF α и т.д.), составляют основу первого синдрома. Они активируют синтез вторичных медиаторов (фибриноген, церулоплазмин, амилоиды P и S, С-реактивный белок (С-РБ) и др.) [9]. Провоспалительные интерлейкины — наиболее изученный класс биологически активных веществ, оказывающих иммунное и/или воспалительное действие, принимают непосредственное участие в формировании ХСН [1]. У 80% больных с ХСН в России это заболевание ассоциировано с АГ [4]. В ряде исследований показано наличие в сыворотке крови больных ГБ провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α) в количествах, значительно превосходящих их содержание у здоровых лиц [9, 14, 16]. Полученный нами профиль первичных медиаторов воспаления у больных с ГБ II-III степени превышает их уровень в группе здоровых. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что иАПФ может подавлять иммунное воспаление [15, 17]. Предполагается реализация данного эффекта через простагландинзависимые механизмы поскольку простагландины обладают способностью модулировать иммунный ответ. Имеются данные, свидетельствующие об участии ангиотензина II и иАПФ в развитии иммунологических реакций: фермент синтезируется макрофагами, а назначение его блокаторов подавляет активность Fc рецепторов, миграцию и фагоцитарную активность макрофагов у мышей [20]. Изучение иммунологического эффекта эналаприла у больных АГ выявило тенденцию к понижению концентрации IgG, IgM и IgA. Установлено определенное структурное сходство иАПФ, в частности каптоприла, с Д-пеницилламином — препаратом, обладающим выраженной противовоспалительной активностью и иммуномодулирующими свойствами. Описанные побочные реакции на фоне приема Д-пеницилламина, продукция антиядерных антител и образование циркулирующих иммунных комплексов сходны с теми, которые зарегистрированы на фоне приема каптоприла [17]. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов коррелирует со степенью повышения АД и выраженностью эндотелиаль-

ной дисфункции [9]. Предполагают, что действие провоспалительных цитокинов в патогенезе ГБ осуществляется активацией пролиферации гладкомышечных клеток, увеличением толщины протеогликанового матрикса интимы, ингибированием синтеза оксида азота с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации [9]. По данным многоцентрового исследования REASON, комбинированная антигипертензивная терапия с использованием иАПФ в сочетании с индапамидом в большей степени нормализовывала пульсовое АД и снижала уровень такого медиатора воспаления, как С-РБ у больных ГБ, чем применение β -блокатора атенолола [11]. По мнению Liuzzo G. и соавт. [18], увеличение синтеза С-РБ не связано с активацией воспаления, а скорее отражает «гипериммунный» ответ на минимальный провоспалительный стимул. Основным индуктором синтеза С-РБ в организме является IL-6. В нашем исследовании выявлено повышение значений IL-6 у больных с ГБ, достоверное снижение его уровня при лечении с использованием эналаприла с гидрохлоротиазидом и тенденция к снижению при применении эналаприла с индапамидом. Комбинированная антигипертензивная терапия (независимо от входящих в нее препаратов) приводит к существенному уменьшению показателей пульсового АД. Пульсовое давление характеризуется взаимодействием между сократительной функцией левого желудочка и растяжимостью магистральных артерий и величиной волны отражения. Считается, что значение пульсового АД отражает жесткость («возраст») крупных артерий и является независимым предиктором риска сердечно-сосудистой смертности (особенно коронарной) [5]. В проведенном исследовании даже на фоне краткосрочной гипотензивной терапии показатели пульсового АД приблизились к нормальным значениям.

IL-6 играет фундаментальную роль в развитии хронического воспаления, его гиперпродукция имеет большое значение при ряде системных воспалительных процессов, в том числе и при атеросклерозе [19], сходство патогенеза которого с механизмами развития АГ широко обсуждается в последние годы [3]. Продукция IL-6 контролируется IL-1 β и TNF α . Известно, что IL-1 β и TNF α — провоспалительные цитокины с частично перекрещивающейся аддитивной активностью, которые в низких (физиологических) концентрациях играют важную роль в регуляции иммунного ответа и тканевого гомеостаза, а в высоких концентрациях обладают многочисленными системными и локальными эффектами [8]. Нами отмечено выраженное повышение уровней этих медиаторов при ГБ. Выявлено положительное влияние комбинированной гипо-

тензивной терапии на содержание IL-1 β и TNF α , но достоверно изменился только уровень TNF α при использовании эналаприла с гидрохлоротиазидом. В эксперименте установлена способность TNF α индуцировать ремоделирование миокарда с прогрессирующим снижением его сократимости [7]. Гиперэкспрессия медиаторов воспаления потенцирует нарушения реологических свойств крови, что сопровождается ростом периферического сопротивления и способствует процессам перестройки сосудистого русла, нарушению тонуса сосудов, которые, в свою очередь, являются пусковыми механизмами формирования и прогрессирования АГ [10]. Инотропное действие провоспалительных цитокинов наряду с активированием системы свертывания крови, повышением проницаемости капилляров приводят к ремоделированию сосудистой стенки и прогрессированию гипертрофии миокарда [6, 7]. Проводимая комбинированная антигипертензивная терапия наряду с позитивным влиянием на цитокиновый статус позволила уменьшить клинические проявления ХСН по ШОКС, улучшить прогноз по SCORE. Отмечен более выраженный эффект на показатели ШОКС и SCORE комбинации эналаприла и гидрохлоротиазида.

Таким образом, уровни IL-1 β , IL-6, TNF α в сыворотке крови могут рассматриваться как критерии, позволяющие объективизировать оценку тяжести клинического состояния больных ГБ, а регрессия значений провоспалительных цитокинов — эффективность медикаментозной терапии АГ.

Список литературы

- Беленков Ю.В., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 135-138.
- Голиков А.П., Рябинин В.А., Крыжановский С.А. Комбинированные препараты в лечении гипертонической болезни // Кардиология. — 2006. — № 12. — С. 59-62.
- Маколкин В.И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — одно из условий единого подхода к терапии // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 90-94.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревитшвили А.Ш. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 1 (39). — С. 4-41.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Систолическое давление — ключевой показатель диагностики, контроля и прогнозирования риска артериальной гипертензии. Возможности блокады рецепторов ангиотензина II // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 5. — С. 86-96.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. — 1999. — № 3. — С. 66-73.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 139-143.
- Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 5. — С. 15-19.
- Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 5. — С. 3-10.
- Ajmani R.S. Hypertension and hemorheology // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1997. — Vol. 17. — P. 397-420.
- Amar J., Ruiavets J.B., Peyrieux J.C. C-reactive protein elevation, pulse pressure reduction in hypertensive subjects // Hypertension. — 2005. — Vol. 46, N 1. — P. 151-155.
- Bachetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation // Eur. Heart J. — 1998. — N 19. — P. 681-682.
- Carg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA. — 1995. — N 273. — P. 1450-1456.
- Dinarello C.A. Controlling the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor in arterial hypertension // Nutrition. — 1995. — Vol. 11 (suppl. 5). — P. 695-697.
- Dudley C., Kaevney B., Casadei B. Prediction of patient response to antihypertensive drugs using genetic polymorphism: investigation of the rennin-angiotensin system genes // J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14. — P. 259-262.
- Heno H., Kanellakis P., Agrotis A., Bobin A. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, endothelial cell nitric oxide syntheses in hypertension // Hypertension. — 2000. — P. 36-89.
- Kallenberg C.G., van Der L., Jeeuw D.D. Captopril and immune system // Lancet. — 1981. — Vol. 2. — P. 92.
- Liuzzo G., Santamaria M., Biasucci L.M. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence

for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — N 49. — P. 185-194.

19. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagos S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease // Ann. Intern. Med. — 1998. — N 128. — P. 127-137.

20. Shanifi A.M., Li J.S., Endemann D., Schiffrin E.L. Effects of enalapril and

composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats // Hypertens. — 1998. — Vol. 16. — P. 457-466.

21. Sharma R., Coats A.J., Ancer S.D. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 // Int. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 72, N 2. — P. 175-186.

поступила в редакцию 26.07.2008

принята к печати 04.09.2008