

## ВОСПАЛЕНИЕ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Н. П. Шилкина<sup>1</sup>, И. В. Дряженкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней Ярославской государственной медицинской академии;  
<sup>2</sup>НУЗ ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД»

*Развитие атеросклероза, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности при аутоиммунных процессах определяется не только классическими факторами риска, но и иммуновоспалительными патогенетическими механизмами этих заболеваний. Появились сообщения о связи активности ревматических заболеваний с характером и прогрессированием артериальной гипертензии и об обнаружении в крови больных с артериальной гипертензией повышенного содержания С-реактивного белка и некоторых цитокинов, в частности фактора некроза опухоли  $\alpha$ . В настоящем обзоре проведены современные данные о взаимоотношении артериальной гипертензии и иммунного воспаления при ревматических заболеваниях.*

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** ревматические заболевания, артериальная гипертензия, активность иммунного воспаления, цитокины

### INFLAMMATION AND ARTERIAL HYPERTENSION IN RHEUMATIC DISEASES

*N. P. Shilkina, I. V. Dryazhenkova*

Yaroslavl State Medical Academy

*The development of atherosclerosis, arterial hypertension, and chronic heart failure associated with autoimmune processes is underlain not only by classical risk factors but also by immuno-inflammatory pathogenetic mechanisms of these conditions. There are reports suggesting correlation between activity of rheumatic diseases, the character and progression of arterial hypertension, elevated blood levels of C-reactive protein and certain cytokines, e.g. TNF- $\alpha$ . The present review discusses the currently available data on the relationship between AH and immune-mediated inflammation in patients with rheumatic diseases.*

**Key words:** rheumatic diseases, arterial hypertension, activity of immune-mediated inflammation, cytokines

Вовлечение сердечно-сосудистой системы определяет течение и прогноз многих заболеваний ревматического профиля, а также служит основной причиной летального исхода при этой патологии [1—5].

Факторы риска возникновения сердечно-сосудистых поражений имеют значение и при ревматических заболеваниях (РЗ) [6—12].

Инфаркт миокарда и инсульт, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромботическими осложнениями при РЗ, являются частыми причинами преждевременной смерти больных и развиваются, по данным разных авторов, у 64—76% больных [3, 13—20].

По крайней мере 3 из 4 классических факторов риска (гиподинамия, гиперлипидемия, избыточная масса тела и курение) наблюдают у половины больных с системной красной волчанкой (СКВ), что требует проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [21—24]. Так, у 40 мужчин с СКВ отмечены высокая частота традиционных факторов риска развития атеросклероза (АТ), в первую очередь нарушения липидного обмена с повышением атерогенных фракций липопротеинов, артериальная гипертензия (АГ) и курение [25].

На ранней стадии СКВ у 44,4% больных выявлены факторы риска развития АТ: АГ, семейный анамнез, дислипидемия, курение, диагностированы аритмии, нарушения сократительной функции миокарда и клапанного аппарата [26].

По данным Т. В. Попковой и соавт. [27], хотя бы один классический фактор риска развития кардиоваскулярных заболеваний имелся у 92% больных СКВ, причем наиболее часто отмечались дислипидемия и АГ — значимые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с АТ.

Именно системные РЗ аутоиммунной природы являются своеобразной моделью для изучения взаимосвязи аутоиммунитета, АТ и АГ [28—33].

РЗ относятся к процессам, в развитии которых аутоиммунные механизмы играют ведущую роль [13, 34—36].

В то же время и атерогенез рассматривают как хроническую воспалительную реакцию, подобную реакции гиперчувствительности и замедленного типа с саморегуляцией [37—40]. Аутоиммунные механизмы выявлены при хронической сердечной недостаточности (ХСН) разной этиологии [41].

В. И. Мазуров и соавт. [29] обследовали 136 больных ишемической болезнью сердца и выявили активное участие иммуновоспалительных механизмов в формировании коронарного атеросклероза. Существенная роль в этом процессе принадлежит цитокинам. Уровни интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$ , 2, 6, 8, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), рИЛ-2 в крови у больных ИБС оказались выше, чем в группе здоровых лиц. Сосудистая стенка аорты и лучевой артерии содержала мРНК ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и ИЛ-6 [36, 39, 42, 43]. Получены данные, свидетельствующие о том, что развитие АТ, АГ и ХСН при аутоиммунных процессах определяется не только классическими факторами риска, но и иммуновоспалительными патогенетическими механизмами этих заболеваний [14, 28, 38, 44—48].

Функцию запускающего и модулирующего механизма по отношению к ряду патологических изменений системы кровообращения, определяющих сроки жизни человека: АТ, ишемическим и склеротическим изменениям в органах, развитию сосудисто-мозговой и сердечной недостаточности, выполняет АГ [8, 49—54].

В настоящее время проблема АГ выходит за рамки чисто кардиологической, принимая многодисциплинарный и социально значимый характер [55].

Наши данные включали такие методы исследования, как определение активности ренина плазмы, концентрации альдостерона, катехоламинов (норадреналина и адреналина), уровня эндотелина-1 в сыворотке крови, подсчет числа десквамированных эндотелиоцитов, суточный профиль артериального давления (АД), исследование функционального состояния почек [6]. При СКВ АД встречалась у 57,8% больных, при системной склеродермии (ССД) — у 52,3% и у 47,1% пациентов с системным васкулитом (СВ). Для пациентов с АД было характерно нарушение суточного профиля АД с наличием неблагоприятных суточных ритмов типа *night-peaker* (11,9%) и *non-dipper* (35,4%), Гипертонические изменения параметров суточного мониторирования АД с высокой степенью достоверности сопровождалось нарушением внутрисердечной гемодинамики, включая гипертрофию миокарда, расширение полостей и диастолическую дисфункцию. Интегральный систолический индекс ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) был достоверно ниже при наличии АД, что свидетельствовало о переходе адаптивного ремоделирования ЛЖ в дезадаптивное с развитием наиболее неблагоприятной в плане прогноза эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Особое внимание в развитии и прогрессировании АД и АД уделяют исследованию роли провоспалительных цитокинов, низкомолекулярных белковых молекул, обеспечивающих процессы межклеточных коммуникаций [13, 38, 52, 57—60].

Механизмы действия провоспалительных цитокинов включают отрицательный инотропный эффект, ремоделирование сердца, прогрессирование снижения функции ЛЖ, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление процесса запрограммированной гибели (апоптоза) кардиомиоцитов [6, 58, 61, 62].

Важным медиатором воспаления суставов при РЗ служит ФНО $\alpha$ , который также является маркером сосудистого воспаления и атеросклеротического поражения сосудов. Уровень ФНО $\alpha$  коррелирует с выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий, эндотелиальной дисфункцией, уровнем триглицеридов и липопротеинов высокой плотности при СКВ [13, 30, 63]. Содержание ФНО $\alpha$  повышено при ССД [64, 65].

Получены данные о корреляции ФНО $\alpha$  с фракцией выброса ЛЖ при ХСН, что обусловлено хронической гипоксией и эндотоксемией [66]. Исследования М. Rauchhaus и соавт. [67] показали, что высокая концентрация ФНО $\alpha$  является неблагоприятным независимым прогностическим фактором у больных с ХСН. Отмечена корреляция ФНО $\alpha$  и других маркеров воспаления (С-реактивный белок — СРБ, ИЛ-6) с АД [48].

Отмечена связь АД с активностью иммуноспалительного процесса. Определена прямая статистически значимая корреляционная зависимость между повышением среднесуточного АД, индексами нагрузки давлением, недостаточной степенью ночного снижения АД и степенью активности заболевания у пациентов с СКВ по шкалам SLAM, SLEDAI, индексом клинической активности васкулита и степенью активности при ССД [56].

Нарушение нейрогуморальной регуляции и активация нейрогормонов играют основную роль в становлении и прогрессировании АД на всех этапах ее развития — от самых ранних до стойких проявлений [46, 50, 68—70].

При РЗ с АД имела место гиперактивация симпатoadреналовой системы с повышением уровня вазоактивных аминов (адреналина и норадреналина) и ростом уровня ренина плазмы [56]. При РЗ показатели суточного мониторирования АД четко коррелировали с поражением почек и активностью воспалительного процесса [71].

Высокочувствительным, хотя и неспецифичным показателем наличия воспаления является СРБ — белок острой фазы воспаления, который рассматривают как маркер кардиоваскулярного риска [48, 72—76].

Появились сообщения об обнаружении в крови больных с АД повышенного содержания СРБ и ФНО $\alpha$ . У больных гипертонической болезнью уровень СРБ положительно коррелировал с уровнем систолического АД и индексом массы тела, а также с пульсовым давлением. Некоторые исследователи объясняют механизм взаимосвязи повышенного АД и маркеров воспаления развитием дисфункции зависимой от эндотелия вазодилатации. Повышение АД может активизировать процессы неспецифического воспаления с помощью воздействия разных биохимических стимулов на пульсовый ток крови. Циклическое напряжение АД увеличивает адгезию растворимых внутриклеточных молекул (SICAM-1) и их экспрессию, а также нарушает регуляцию агрегации эндотелиальных клеток. Эти изменения приводят к усилению адгезии моноцитов на эндотелии, способствуя развитию его дисфункции [47, 54, 77—79].

Предполагается, что СРБ является связующим звеном между воспалением, коагуляцией и тромбозом [59, 73, 80—83].

Установлено, что СРБ оказывает прямое проатерогенное действие на сосудистую стенку, стимулирует продукцию цитокинов и молекул адгезии [81, 84—86]. Получены интересные данные о том, что СРБ — «суррогатный» маркер субклинического воспаления и в концентрации 1—3 мг/л является предиктором раннего АД и кардиоваскулярных нарушений у больных СКВ [27, 87].

По данным А. Е. Ильиной и соавт. [30], группу высокого риска развития АД представляют мужчины с СКВ. Средняя концентрация СРБ в группе с АД была достоверно выше, чем в группе без атеросклеротического поражения сосудов, причем повышение уровня СРБ ассоциировалось с утолщением комплекса интима—медиа.

В эксперименте установлено, что уровень СРБ положительно коррелирует с окислительным стрессом полиморфно-ядерных лейкоцитов и мононуклеарных клеток [88].

СРБ активизирует воспаление [89] и в свою очередь увеличивает продукцию эндотелина-1 — потенциального вазоконстриктора, в связи с чем может вызвать экспрессию хемоаттрактанта-1 моноцитов и SICAM-1 посредством зависимого от эндотелина-1 и ИЛ-6 пути [52].

Положительная корреляция между содержанием СРБ и антигеном фактора фон Виллебранда свидетельствует о том, что уровень СРБ является общепризнанным лабораторным показателем активности васкулитов [64, 90].

При ССД СРБ отражает выраженность иммуноспалительного процесса, коррелируя с маркерами Т-клеточной активации, и рассматривается как показатель активности болезни, тяжести кожного и легочного фиброза и как прогностический фактор кардиоваскулярного риска [72, 81, 91].

В то же время в работе Т. А. Невской и соавт. [72] атерогенный липидный профиль, субклинический атеросклероз сонных артерий и суммарный коронарный риск не ассоциировались с повышенным уровнем СРБ.

Для ранней оценки атеросклеротического поражения сосудов предложены исследования толщины комплекса интима—медиа при ультразвуковом исследовании сонных артерий, так как доказана взаимосвязь этого показателя с риском развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений, особенно отчетливая при наличии АД [13, 26, 30, 92, 93].

Состояние эндотелия определяет течение сосудистых поражений при различных заболеваниях как ревматическо-

го, так и неревматического характера. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регулирующей сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. Предполагается патогенетическая связь нарушений функции эндотелия, процессов атероматоза и системным

воспалением при ревматических заболеваниях. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [94].

Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о роли воспалительного процесса в возникновении и прогрессировании АГ при РЗ.

#### Сведения об авторах:

Шилкина Наталия Петровна — д-р мед. наук, проф.; e-mail: shilkin39@mail.ru  
Дряженкова Ирина Валентиновна — главный врач НУЗ ДКБ

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Бажанов Н. П., Пак Ю. В.** Поражение миокарда и коронарных артерий сердца у пациентов системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Тер. арх. 2004; 76 (5): 86—90.
2. **Демина А. Б., Раденска-Лоповок С. Г., Фоломеева О. М., Эрдес Ш.** Причины смерти больных с ревматическими заболеваниями в Москве. Тер. арх. 2005; 77 (4): 77—82.
3. **Сороцкая В. Н., Вайсман Д. Ш.** Принципы кодирования ревматологических заболеваний и правила заполнения «Медицинского свидетельства о смерти». Тула: ООО «Тактик-Студио»; 2005.
4. **Новикова Д. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л.** Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите. Тер. арх. 2009; 81 (5): 88—96.
5. **Kitas G. D., Erb N.** Tacking ischemic in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000; 42: 607—613.
6. **Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б.** Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Серд. недостат. 2002; 3 (2): 87—91.
7. **Моисеев С. В.** Симпатическая нервная система, артериальная гипертензия: новые подходы к лечению. Клин. фармакол. и тер. 2002; 11 (3): 55—60.
8. **Бритов А. Н.** Коррекция сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Кардиоваск. тер. и профилактик. 2004; 3: 33.
9. **Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.** Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск. тер. и профилактик. 2004; 3: 10—14.
10. **Хелковская-Сергеева А. Н., Попкова Т. В., Алекберова З. С.** и др. Роль традиционных факторов риска в развитии субклинических проявлений атеросклероза при ревматоидном артрите. Науч.-практ. ревматол. 2005; 3: 130.
11. **Шабанова С. Ш., Ананьева Л. П., Попкова Т. В.** и др. Традиционные кардиоваскулярные факторы риска и атеросклероз у больных системной склеродермией. Науч.-практ. ревматол. 2007; 4: 24—29.
12. **Adamson J., Ebrahim S., Dieppe P., Hunt K.** Prevalence and risk factors for joint pain among men and women in the West of Scotland 2007 study. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65: 520—524.
13. **Насонов Е. Л.** Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа в ревматологии: 2003 г. Рус. мед. журн. 2003; 11 (7): 390—394.
14. **Насонов Е. Л.** Патогенетическое и клиническое обоснование применения статинов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Клин. фармакол. и тер. 2004; 13 (1): 82—89.
15. **Комаров А. Л., Панченко Е. П.** Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. Кардиология 2004; 44 (11): 39—44.
16. **Hanson G. K.** Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1685—1695.
17. **Maradit-Kremers H., Nicola P. J., Crowson C. S.** et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. Arthr. an Rheum. 2005; 52: 722—732.
18. **Aubry M.-C., Maradit-Kremers H., Reinalda M. C.** et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2007; 34: 937—942.
19. **Haque S., Mirjafari H., Bruce I.** Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Curr. Opin. Lipidol. 2008; 19: 338—343.
20. **Leuven S. I., Franssen R., Kastelein J. J.** et al. Systemic inflammation as a risk factor of atherothrombosis. Rheumatology 2008; 47: 3—7.
21. **Bruce I., Gladman D., Urowitz M.** Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum. Dis. Clin. N. Am. 2000; 26: 257—278.
22. **Hahn B.** Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 2379—2380.
23. **Wajed J., Ahmad V., Duttington P., Bruce L.** Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus — proposed guidelines for risk factor management. Rheumatology 2004; 43: 7—12.
24. **Giles J. T., Post W., Blumenthal R. S.** et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Nature Clin. Pract. Rheumatol. 2006; 6: 320—329.
25. **Клюквина Н. Г., Ильина А. Е., Попкова Т. В., Насонов Е. Л.** Традиционные факторы риска развития атеросклероза у мужчин с системной красной волчанкой (СКВ). Науч.-практ. ревматол. 2004; 4: 13.
26. **Котовская М. А., Соловьев С. К., Никишина Н. Ю.** и др. Факторы риска развития атеросклероза и клинические признаки кардиоваскулярных нарушений у больных СКВ на ранней стадии. Науч.-практ. ревматол. 2005; 3: 67.
27. **Попкова Т. В., Алекберова З. С., Решетняк Т. М., Насонов Е. Л.** Суммарный коронарный риск у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС). Науч.-практ. ревматол. 2003; 2: 119.
28. **Насонов Е. Л.** Иммунологические маркеры атеросклероза. Тер. арх. 2002; 74 (5): 80—85.
29. **Мазуров В. И., Столов С. В., Зарайский М. И.** Иммунологические механизмы в патогенезе коронарного атеросклероза. Тер. арх. 2005; 77 (9): 24—28.
30. **Ильина А. Е., Клюквина Н. Г., Александрова Е. Н.** и др. Растворимые рецепторы альфа-фактора некроза опухоли: связь с атеросклеротическим поражением сосудов при системной красной волчанке у мужчин. Тер. арх. 2006; 78 (6): 20—24.
31. **Libby P., Ridker P. M., Maseri A.** Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 135—143.
32. **Libby P.** Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. Am. J. Cardiol. 2003; 91: 3A—6A.
33. **Abou-Raya A., Abou-Raya S.** Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. Autoimmun. Rev. 2006; 15 (5): 331—337.
34. **Сучков С. В., Хитров А. Н., Наумова Т. Е.** и др. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике. Тер. арх. 2004; 76 (12): 83—87.
35. **Davidson A., Diamond B.** Autoimmune diseases. N. Engl. J. Med. 2001; 345 (5): 340—350.
36. **Park M. C., Park Y. B., Lee S. K.** Elevated interleukin-18 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin. Rheumatol. 2004; 23: 225—229.
37. **Кобалава Ж. Д., Левашева Е. В., Караулова Ю. Л., Моисеев В. С.** Цитокиновый статус и его динамика на фоне терапии правастатином у больных с гипертрофией миокарда различного генеза. Клин. фармакол. и тер. 2005; 14 (4): 36—40.
38. **Tedgui A., Mallat Z.** Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol. Rev. 2006; 86 (2): 515—581.
39. **Tso T. K., Huang W. N., Huang H. Y., Chang C. K.** Relationship of plasma interleukin-18 concentrations to traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2006; 45: 1148—1153.
40. **Kleemann R., Zedelaar S., Kooistra T.** Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. Cardiovasc. Res. 2008; 79 (3): 360—376.
41. **Зыков К. А., Татенкулова С. Н., Масенко В. П.** и др. Выявление особенностей аутоиммунных реакций при хронической сердечной недостаточности различной этиологии. Тер. арх. 2009; 81 (4): 22—28.

42. Панафидина Т. А., Попкова Т. В., Алекберова З. С. и др. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническими проявлениями заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов. Тер. арх. 2008; 80 (6): 41—46.
43. Sella E. M., Sato E. L., Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. Arthr. and Rheum. 2003; 48: 3168—3175.
44. Попкова Т. В., Александрова Е. Н., Новиков А. А. и др. С-реактивный белок — медиатор субклинического воспаления и предиктор раннего атеросклероза при системной красной волчанке? Науч.-практ. ревматол. 2004; 4: 22.
45. Попкова Т. В., Панафидина Т. А., Александрова Е. Н. и др. Растворимый CD-40 лиганд при системной красной волчанке: связь с атеросклеротическим поражением сосудов. Тер. арх. 2008; 80 (6): 37—41.
46. Волкова С. Ю. Диагностические возможности ряда нейрогуморальных медиаторов в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью. Серд. недостат. 2008; 9 (1): 25—30.
47. Von Kanel Roland A. B. C., Shamini J. et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation and hemostasis. J. Hypertens. 2004; 22 (11): 2087—2093.
48. Bautista L. E., Vera L. M., Arenas L. A. et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension. J. Hum. Hypertens. 2005; 19: 49—54.
49. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь — основная причина, определяющая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в стране. Тер. арх. 2003; 75 (9): 31—36.
50. Бойцов С. А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается. Тер. арх. 2006; 78 (9): 5—12.
51. Подзолков В. И. Место ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сердечно-сосудистом и почечном континууме. Органопротективные свойства блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Фармакотерапия 2006; 1: 8—14.
52. Blake G. J., Rifai N., Buring J. E., Ridker P. M. Blood pressure, C-reactive protein and risk of future cardiovascular events. Circulat. Res. 2003; 108: 293—299.
53. Stork S., van den Beld A. W. et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. Circulat. Res. 2004; 110 (3): 344—348.
54. Conen D., Martina B., Perruschoud A. P. et al. Patients with never treated white coat hypertension do have increased concentrations of b-type natriuretic peptide and c-reactive protein. J. Hypertens. 2005; 23 (Suppl. 2): 199.
55. Денисова Е. А., Кириченко Л. Л., Стручкова П. В. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией. Тер. арх. 2008; 80 (11): 84—86.
56. Шилкина Н. П., Столярова С. А., Юнонин И. Е., Дряженкова И. В. Особенности нейрогуморальной регуляции артериального давления у больных ревматическими заболеваниями. Тер. арх. 2009; 81 (6): 37—41.
57. Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли. Серд. недостат. 2000; 1 (4): 139.
58. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца. Клин. мед. 2004; 5: 4—7.
59. Панафидина Т. А., Попкова Т. В., Алекберова З. С. и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клин. мед. 2006; 10: 49—54.
60. Schoenfeld Y., Haratas D., Wick G. Atherosclerosis and autoimmunity. Elsevier; 2001.
61. Aringer M., Smolen J. Complex cytokine effect in a complex autoimmune disease, tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. Arthr. Res. Ther. 2003; 5: 172—177.
62. Aringer M., Graninger W., Steiner G. et al. Safety and efficacy of TNF- $\alpha$ -blockade in SLE. Arthr. and Rheum. 2004; 10: 3161—3169.
63. Frostergard J., Svenungsson E., Gunnarsson I. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as makers of disease activity in association with up-regulation of TNF/tumor necrosis factor receptor system in SLE. Arthr. and Rheum. 2003; 48 (9): 2533—2540.
64. Алекперов Р. Т., Тимченко А. В., Самсонов М. Ю. и др. Уровень растворимого рецептора I типа фактора некроза опухоли у больных системной склеродермией. Тер. арх. 2004; 76 (5): 11—15.
65. Hasegawa M., Fujimoto M., Kikuchi K., Takehara K. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. J. Rheumatol. 1997; 24 (4): 663—665.
66. Ситникова М. Ю., Максимова Т. А., Вахрамеева Н. В. и др. Состояние эндотелия и маркеры хронического воспаления у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью. Серд. недостат. 2002; 3 (2): 80—82.
67. Rauchhaus M., Dohner W. et al. Systemically measured cytokines are independently predictive for increased mortality in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 183.
68. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П., Агеев Ф. Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Серд. недостат. 2002; 3 (6): 261—280.
69. Мухин Н. А., Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер. арх. 2004; 76 (6): 39—46.
70. Esler M. The sympathetic system and hypertension. Am. J. Hypertens. 2000; 13: 99—105.
71. Дряженкова И. В. Функциональное состояние почек и артериальная гипертензия у больных ревматическими заболеваниями. Клин. мед. 2010; прил. 1: 28—29.
72. Невская Т. А., Новиков А. А., Александрова Е. Н. и др. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии. Науч.-практ. ревматол. 2007; 4: 10—17.
73. Гавва Т. Н., Попкова Т. В., Смирнов А. В. и др. Связь между концентрацией С-реактивного белка, минеральной плотностью костной ткани и кардиоваскулярными нарушениями у больных ревматоидным артритом. Науч.-практ. ревматол. 2008; 3: 30—38.
74. Aziz N., Fahey J. L., Detels R. et al. Analytical performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2003; 10: 652—657.
75. Du Clos T. W. C-reactive protein as a regulator of autoimmunity and inflammation. Arthr. and Rheum. 2003; 48 (6): 1475—1477.
76. Maksimowicz-McKinnon K., Bhatt D. L., Calabrese L. H. Recent advances in vascular inflammation: C-reactive protein and other inflammatory biomarkers. Curr. Opin. Rheum. 2004; 16: 18—24.
77. Дмитриев В. А., Ощепкова Е. В., Титов В. Н. С-реактивный белок и артериальная гипертензия: существует ли связь? Тер. арх. 2006; 78 (5): 86—89.
78. Sung K., Suh J., Kim B. et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. Am. J. Hypertens. 2003; 16: 429—433.
79. Cottone S., Vadala L., Guarnery M. et al. Relation of C-reactive to oxidative stress and to endothelial dysfunction in essential hypertension. J. Hypertens. 2005; 23 (Suppl. 2): 58.
80. Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А., Титов В. Н. и др. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью. Тер. арх. 2007; 79 (12): 18—25.
81. Barnes E. V., Narain S., Naranjo A. et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. Lupus 2005; 14 (8): 576—582.
82. Bisioendial J., Kastelein M. P., Levels J. H. M. et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. Circulat. Res. 2005; 96: 714—716.
83. Pandolfi A. C-reactive protein: a potential new molecular link between inflammation, thrombosis and vascular cell proliferation. Cardiovasc. Res. 2005; 68: 3—4.
84. Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive protein. J. Biol. Chem. 2004; 47: 487—490.
85. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S. K. C-reactive protein: risk or mediator in atherogenesis? Hypertension 2004; 44: 6—11.
86. Sari I., Okan T., Akar S. et al. Atherosclerotic lesion of the vessels in systemic lupus erythematosus in males: relations with concentration of C-reactive protein. Ter. Arkh. 2005; 77 (6): 61—65.
87. Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulat. Res. 2003; 107: 363—369.
88. Yasunari K., Maeda K., Nakamura M. et al. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose and C-reactive protein. J. Hypertens. 2002; 39: 777—789.
89. Verma S., Shu-Hong Li, Badiwala M. V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulat. Res. 2002; 105: 1890—1896.
90. Александров Р. Т., Баранов А. А., Абайтова Н. Е. Ассоциация уровня С-реактивного белка с клиническими проявлениями при системной склеродермии. Тер. арх. 2006; 78 (6): 30—35.
91. Li J. J., Fang C. H. C-reactive protein isn't only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. Med. Hypothes. 2004; 62: 499—506.
92. Алекберова З. С., Попкова Т. В., Новикова Д. С. и др. Клинические и субклинические проявления атеросклероза при СКВ. Науч.-практ. ревматол. 2004; 4: 3.
93. Medina G., Casaos D., Jara L. et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. Ann. Rheum. Dis. 2003; 63 (7): 607—610.
94. Хусаинов А., Трегулов Ю. Э., Салихов И. Г. и др. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Науч.-практ. ревматол. 2006; 3: 27—32.

Поступила 04.02.10