

Л.М. Василец², А.В. Туев², Е.В. Аршин², А.В. Агафонов², Е.А. Ратанова², А.А. Кривая², К.В. Треногина²,
Н.Е. Григориади¹

¹ Пермская краевая клиническая больница, Российская Федерация

² Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, Российская Федерация

Желудочковые нарушения ритма при артериальной гипертензии: роль биомаркеров воспаления в развитии аритмий

Теория воспаления в генезе аритмий активно изучается, но в ней по-прежнему существует ряд обсуждаемых вопросов. В частности, недостаточно изучена роль провоспалительных цитокинов в развитии аритмий. Целью настоящей работы было исследование содержания фактора некроза опухолей α , интерлейкинов 6 и 4 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с желудочковыми нарушениями ритма сердца и определение их места в аритмогенезе. В исследование были включены 100 человек, из них у 50 диагностировали желудочковые аритмии, а еще 50 составили группу сравнения. У всех наблюдаемых были определены провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей α , интерлейкин 6 и противовоспалительный интерлейкин 4). Проанализировали их взаимосвязь с грацией желудочковых экстрасистол, степенью повышения артериального давления, геометрией левых камер сердца. Наличие желудочковых нарушений ритма при артериальной гипертензии сопровождалось повышением концентрации провоспалительных цитокинов, а при частых желудочковых экстрасистолах наблюдалась тенденция к снижению содержания интерлейкина 4.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, желудочковые нарушения ритма, желудочковая экстрасистолия, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6, интерлейкин 4.

(Вестник РАМН. 2012; 10: 12–17).

12

Введение

Желудочковые нарушения ритма (ЖНР) сердца — не только медицинская, но и социальная проблема, существенно снижающая качество жизни пациентов, находящихся в подавляющем большинстве случаев в трудоспособном возрасте [1]. У 25–80% больных ряд желудочковых аритмий (ЖА) вызывает синкопальные состояния, что значительно ухудшает прогноз и повышает риск внезапной аритмической смерти [2]. Желудочковые аритмии нередко осложняют течение многих сердечно-сосудистых заболе-

ваний. Показано, что у 75–80% больных ишемической болезнью сердца причиной внезапной смерти является фибрилляция желудочков, которой предшествует желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) [3]. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) ЖА встречаются в 15% случаев [4]. Среди грозных и нередко фатальных осложнений АГ в последние годы чаще стали наблюдать пароксизмальные желудочковые тахикардии (ЖТ) и внезапную аритмическую смерть, которые, по данным M. Galinier и соавт., верифицируют в 16,2 и 4,2% случаев, соответственно [2]. Известно, что АГ способствует росту электрической

L.M. Vasilec², A.V. Tuev², E.V. Arshin², A.V. Agafonov², E.A. Ratanova², A.A. Krivaja², K.V. Trenogina²,
N.E. Grigoriadi¹

¹ Perm Clinical Regional Hospital, Russian Federation

² Perm State Medical Academy, Russian Federation

Ventricular Arrhythmias and Arterial Hypertension: Role of Inflammatory Biomarkers in Arrhythmia Development

Arrhythmogenic role of proinflammatory cytokines is still unclear despite of wide discussion on inflammatory arrhythmogenic mechanisms. The main goal of study was to compare levels of tumor necrosis factor α , interleukin 6 and interleukin 4 in hypertensive patients with and without ventricular rhythm disturbances. The study included 100 cases, 50 of those had ventricular arrhythmias. Levels of tumor necrosis factor α , interleukin 6 and interleukin 4 were studied. Possible connections of above mentioned biomarkers with ventricular arrhythmias, blood pressure, echocardiography left ventricle data were evaluated. Higher level of biomarkers was associated with presence of ventricular arrhythmias; higher rate of ventricular extrasystoles was accompanied with insignificantly lower biomarker level.

Keywords: arterial hypertension, ventricular arrhythmias, ventricular premature beats, tumor necrosis factor α , interleukin 4, interleukin 6.
(Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 10: 12–17).

гетерогенности миокарда, являющейся, в свою очередь, одним из основных факторов риска возникновения желудочковых экстрасистол.

Вероятность развития аритмии под действием воспалительных маркеров послужила толчком к ряду исследований, посвященных воспалительной теории аритмогенеза [5]. Результаты, полученные морфологами, стали серьезным аргументом в пользу данной версии. У лиц, страдающих идиопатическими ЖНР, были обнаружены патологические изменения миокарда в виде интерстициального и периваскулярного фиброза, фиброзированной трансформации, васкулярного склероза [6]. Существуют данные, что ЖА могут быть единственным проявлением воспалительного и/или аутоиммунного процесса в сердце [7, 8]. Наиболее характерный лабораторный маркер воспалительного процесса — увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ). Синтез и секреция СРБ регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином (ИЛ) 6. По данным клинических исследований, увеличение концентрации СРБ и ИЛ 6 может быть независимым предиктором развития внезапной смерти [9]. Поскольку в 71% случаев ЖА возникают на фоне АГ, можно предположить общность патогенетических механизмов данных нозологических форм [10]. Европейские ученые показали, что повышенный уровень СРБ связан с развитием артериальной гипертензии в дальнейшем, в среднем через 7,8 лет, что подкрепляет теорию воспалительного механизма развития данной патологии [11, 12]. Исходя из вышесказанного, можно полагать, что определение содержания СРБ, фибриногена и цитокинового каскада у пациентов с ЖНР позволит оценить возможную роль воспалительных процессов в развитии желудочковых нарушений ритма сердца у больных с АГ.

Цель исследования: изучить показатели воспаления у пациентов с ЖНР на фоне АГ, определить их прогностическое значение в отношении жизнеопасных желудочковых аритмий.

Пациенты и методы

Участники исследования

В исследование были включены 100 человек, из них у 50 диагностировали ЖА, а еще 50 составили группу сравнения. Средний возраст пациентов основной группы $42,19 \pm 14,06$ лет (от 18 до 55), из них 23 (46%) женщины и 27 (54%) мужчин. В ходе работы в основной группе были сформированы 2 подгруппы обследуемых: 1-я подгруппа — пациенты с ЖНР на фоне АГ ($n = 30$); 2-я подгруппа — пациенты с идиопатическими ЖНР ($n = 20$). В группе сравнения также выделили 2 подгруппы: 3-я группа — пациенты с изолированным течением АГ ($n = 30$); 4-я группа — практически здоровые индивидуумы ($n = 20$). Среди пациентов с ЖНР преобладали больные с III и IV градацией по классификации В. Lown и М. Wolf (1975) в модификации М. Ryan и W. McKenna (1983). V градация чаще встречалась у пациентов с идиопатическими ЖА. Признаки парасистолии выявили у 3 (15%) пациентов с идиопатическими ЖЭС, аллоритмированная ЖЭС по типу би- и тригеминии присутствовала практически у всех больных (95%). Большинство пациентов имели правожелудочковую локализацию

аритмии — 32 (64%) человека, левожелудочковую — 18 (36%). У пациентов с ЖНР на фоне АГ соотношение право- и левожелудочковых аритмий составляло 56 и 44%, соответственно. 75% «идиопатических» аритмий были правожелудочковыми. У всех пациентов с АГ одинаково часто встречались I и II стадии заболевания. Как у пациентов группы АГ без нарушений ритма сердца, так и в группе больных АГ с ЖНР преобладала 2-я степень повышения артериального давления.

Методы исследования

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические (изучение анамнеза, общего статуса, физическое исследование) и дополнительные методы: липидограмму, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, билирубин, электролиты — Na, K, Ca, Mg), гормоны (тиреотропный гормон, T_4 свободный), ЭКГ с определением параметров гетерогенности реполяризации миокарда левого желудочка, длительное мониторирование ЭКГ с изучением variability ритма сердца, длительное мониторирование артериального давления, эхокардиографию. По показаниям проводили тредмил-тест, коронароангиографию.

Из лабораторных тестов также использовали количественное определение СРБ, фибриногена, провоспалительных цитокинов фактора некроза опухолей (ФНО) α , ИЛ 6 и противовоспалительного ИЛ 4 в сыворотке крови. Определение СРБ выполняли с использованием диагностического набора фирмы Roche-Diagnostics (Швейцария) иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400 plus» (Швейцария). Для оценки содержания ФНО α , ИЛ 6 и 4 применяли наборы реагентов «альфа-ФНО-ИФА-Бест», «ИЛ-6-ИФА-Бест» и «ИЛ-4-ИФА-Бест» (Вектор-Бест, Россия). Определение производили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Концентрацию фибриногена в плазме исследовали методом А. Clauss (1957) на автоматическом коагулометре «STA Compact» фирмы Roche (Швейцария).

Статистическая обработка данных

Полученные результаты анализировали в программе Statistica 6.0. Применяли стандартные методы вычисления средних величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Оценку прогностической ценности показателей воспаления в отношении развития жизнеопасных ЖА выполняли с использованием метода линейной регрессии. При этом первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с развитием заболевания. Затем был проведен многофакторный анализ с использованием пошагового подхода. Конечный этап анализа — построение модели прогноза. Для определения эффективности теста рассчитывали его чувствительность, специфичность, диагностическую точность, индекс диагностической эффективности, прогностичность положительного результата, прогностичность отрицательного результата. Поскольку референсная оценка носила альтернативный характер, а изучаемые тесты давали количественный результат, пользовались таким параметром, как точка разделения. Точка разделения — величина оптимального сочетания чувствительности и специфичности метода. Превышение этой величины считалось достаточным основанием для качественной оценки. Для этого определяли преваленс,

Таблица 1. Показатели воспаления у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма на фоне артериальной гипертензии, с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма, с артериальной гипертензией без нарушения ритма и практически здоровых индивидуумов

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p ¹⁻⁴ p ²⁻⁴ p ³⁻⁴	p ¹⁻² p ¹⁻³
	ЖНР + АГ (n =30)	иЖНР (n =20)	АГ (n =30)	Здоровые лица (n =20)		
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	4-я подгруппа		
ФНО α, пг/мл	26,44±8,88	22,13±10,47	16,03±6,40	1,34±0,71	0,001 0,001 0,001	0,07 0,007
СРБ, мг/л	1,75±0,98	1,85±0,85	1,63±0,73	1,16±0,63	0,04 0,04 0,24	0,23 0,60
Фибриноген, г/л	3,66±0,89	3,47±0,79	3,35±0,69	2,06±0,32	0,14 0,14 0,09	0,91 0,26
ИЛ 4, пг/мл	1,26±1,02	2,32±1,63	1,91±1,29	1,85±0,38	0,27 0,03 0,20	0,02 0,15
ИЛ 6, пг/мл	11,85±8,47	20,73±17,14	3,30±4,37	4,61±1,35	0,02 0,02 0,73	0,03 0,005

Примечание. p — критерий Уилкоксона; надстрочные числа — различия между подгруппами. Достоверные различия выделены полужирным шрифтом. Значения представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M ± SD). ЖНР — желудочковые нарушения ритма, иЖНР — идиопатические желудочковые нарушения ритма, АГ — артериальная гипертензия, ФНО α — фактор некроза опухоли α, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин.

14

Таблица 2. Показатели воспаления у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма в зависимости от градации аритмии по сравнению с практически здоровыми индивидуумами

Показатель воспаления	I–II градация по В. Lown и М. Ryan (n =23)	III–V градация по В. Lown и М. Ryan (n =27)	Практически здоровые лица (n =20)	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	
ФНО α, пг/мл	21,47±7,98	29,39±9,05	1,34±0,71	0,0007 0,0000 0,0000
СРБ, мг/л	1,72±0,94	1,68±0,92	1,16±0,63	0,71 0,10 0,06
Фибриноген, г/л	3,39±0,93	3,79±0,86	2,06±0,32	0,51 0,027 0,03
ИЛ 4, пг/мл	1,99±1,38	1,14±1,29	1,85±0,38	0,006 0,49 0,06
ИЛ 6, пг/мл	9,33±6,81	22,76±12,67	4,61±1,35	0,0001 0,34 0,007

Примечание. p — критерий Уилкоксона; надстрочные числа — различия между подгруппами. Пациенты основной группы в данном случае разделены на подгруппы в зависимости от градации желудочковых нарушений ритма. Значения представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M ± SD). ФНО α — фактор некроза опухоли α, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин. Достоверные различия выделены полужирным шрифтом.

априорные шансы, логарифм правдоподобия, апостериорные шансы [13].

Результаты и обсуждение

Значения показателей воспаления приведены в табл. 1, 2. Концентрация ФНО α оказалась при ЖНР

на фоне АГ (26,44±8,88 пг/мл), что в 19 раз выше, чем у практически здоровых лиц (1,34±0,71 пг/мл) и в 1,6 раз выше, чем при изолированном течении АГ (16,03±6,40 пг/мл). Следует отметить, что уровень ФНО α при идиопатических ЖА (22,13±10,47 пг/мл) существенно не отличался от такового у больных с ЖНР на фоне АГ. При этом с увеличением градации ЖА регистрировали большие значения ФНО α (p =0,007). Однако

содержание ФНО α не зависело от градации аритмии у пациентов с идиопатическими ЖНР. Таким образом, мы предполагаем, что повышение концентрации ФНО α ассоциировано с желудочковой аритмией, но не отражает тяжести аритмии.

Концентрация ИЛ 6 у пациентов основной группы ($n = 50$) была значимо выше, чем при изолированной АГ ($3,30 \pm 4,37$ пг/мл, $p = 0,005$) и в группе практически здоровых индивидуумов ($4,61 \pm 1,35$ пг/мл, $p = 0,02$). Установлены достоверные различия в содержании ИЛ 6 у пациентов с ЖНР: оно было выше при идиопатических ЖНР ($20,73 \pm 17,14$ пг/мл) в сравнении с ЖНР на фоне АГ ($11,85 \pm 8,47$ пг/мл) ($p = 0,03$). С увеличением градации ЖА наблюдался рост концентрации ИЛ 6 ($9,33 \pm 6,81$ пг/мл при I–II градации и $22,76 \pm 12,67$ пг/мл при III–V, $p = 0,0001$). Высокие значения ИЛ 6 у пациентов с идиопатической ЖА мы объясняем тем, что в данной группе преобладали лица с V градацией по В. Lown в модификации М. Руап, при которой регистрируются неустойчивые пароксизмы ЖТ. Таким образом, наряду с ФНО α усиление продукции ИЛ 6 ассоциируется с ЖНР, но в отличие от ФНО α оно обуславливает развитие более опасных форм аритмий. Это не противоречит данным других исследователей, которые указывают на то, что ИЛ 6 является высокочувствительным предиктором ЖТ и фибрилляции желудочков у пациентов после инфаркта миокарда [14, 15].

Концентрация СРБ у всех обследуемых лиц не превышала 10,0 мг/л, что указывает на отсутствие острой фазы воспаления, обострения хронического заболевания, травмы и др. По содержанию СРБ ($1,1–1,9$ мг/л) у пациентов основной группы и группы сравнения можно предположить низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. Между тем, уровень СРБ у больных с ЖНР был достоверно выше такового в группе условно здоровых наблюдаемых ($p = 0,02$ и $0,04$, соответственно). При идиопатических ЖА содержание СРБ ($1,85 \pm 0,85$ мг/л) превышало его значения у пациентов с ЖНР на фоне АГ ($1,75 \pm 0,98$ мг/л, $p = 0,23$). Концентрация СРБ не зависела от градации аритмий ($p = 0,71$). У пациентов с АГ без нарушений ритма сердца уровень СРБ ($1,63 \pm 0,73$ мг/л) не отличался от его значений в группе практически здоровых ($p = 0,24$).

Помимо провоспалительных маркеров также была проанализирована активность противовоспалительного цитокина ИЛ 4. Наибольшая его концентрация отмечена у пациентов с идиопатическими ЖНР ($2,32 \pm 1,63$ пг/мл), что в 1,8 раз выше, чем у больных ЖНР на фоне АГ ($1,26 \pm 1,02$ пг/мл, $p = 0,02$), и в 1,3 раза превышает показатели для ИЛ 4 в группе практически здоровых лиц ($1,85 \pm 0,38$ пг/мл, $p = 0,03$). При АГ в сочетании с ЖНР содержание ИЛ 4 оказалось ниже, чем у пациентов с АГ без нарушений ритма сердца ($1,91 \pm 1,29$ пг/мл), однако эти различия не достоверны. Активация противовоспалительного потенциала у пациентов с «идиопатическими» ЖНР, вероятно, объясняет более низкие показатели ФНО α в данной группе по сравнению с пациентами с ЖНР на фоне АГ.

Различий концентрации фибриногена в обследуемых группах не установлено: $3,66 \pm 0,89$ г/л при ЖНР и АГ; $3,47 \pm 0,7$ г/л — при идиопатических ЖНР; $3,35 \pm 0,69$ г/л — при АГ без нарушений ритма сердца ($p > 0,5$). У пациентов с ЖНР на фоне АГ определено недостоверное увеличение содержания фибриногена по сравнению с группой практически здоровых ($p = 0,14$). Тем не менее, эта величина

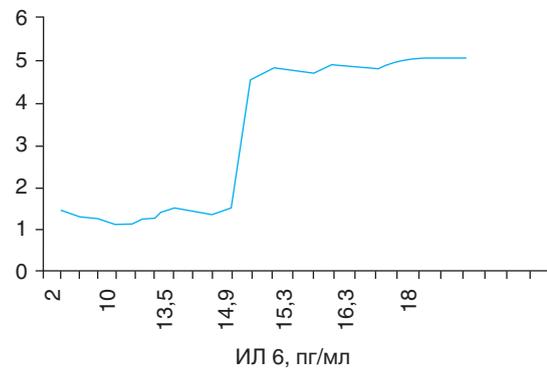


Рис. 1. Прогнозирование возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий у пациентов с желудочковой экстрасистолией по содержанию интерлейкина 6.

не превышала допустимых значений ни в одной из групп обследуемых (2–4 г/л), т.к. маркером острой фазы воспаления является показатель более 4 г/л.

Были найдены достоверные различия между показателями активности воспаления в зависимости от наличия, градации ЖЭС, а также от развития пароксизма ЖТ. Выявленные особенности стали основой для оценки прогностической значимости маркеров воспаления в отношении развития жизнеопасных ЖА у пациентов с ЖНР. Построение модели прогноза возникновения жизнеопасных ЖА у пациентов с ЖНР выполнено на основной группе из 50 пациентов: 30 больных с ЖНР на фоне АГ, 20 — с идиопатическими ЖНР. В многофакторный регрессионный анализ были включены данные аритмического анамнеза, пола, возраста, скорости оседания эритроцитов, холестерина, индекса массы тела. Независимым предиктором возникновения жизнеопасных ЖА у пациентов с ЖЭС оказался ИЛ 6 ($F = 10,17$; $p = 0,00001$). Модель прогноза, позволяющая отнести пациента с ЖНР к группе риска возникновения жизнеопасных ЖА, имеет вид:

$$Y = 0,89753 + 0,10388 * X_1,$$

где Y — показатель прогноза, 0,89753 — константный показатель, X_1 — концентрация ИЛ 6 (пг/мл). При расчете диагностической эффективности выявлено, что при повышении содержания ИЛ 6 более 14,9 пг/мл риск развития аритмии возрастает в 2,5 раза (чувствительность — 78%, специфичность — 92%, индекс диагностической эффективности — 85%, диагностическая точность — 33%; диагностическая ценность положительного результата — 75%, диагностическая ценность отрицательного результата — 91%) (рис. 1).

Построение модели прогноза возникновения пароксизма неустойчивой ЖТ у пациентов с ЖЭС выполнено на 50 пациентах из них 10 с пароксизмом ЖТ, 40 — без него. При унивариантном регрессионном анализе прогностическая ценность установлена в отношении ИЛ 6 ($F = 84,62$, $p = 0,0001$). При мультивариантном анализе прогностическая ценность ИЛ 6 в отношении неустойчивого пароксизма ЖТ оценивалась с учетом аритмического анамнеза, пола, возраста пациентов, скорости оседания эритроцитов, величин временного анализа

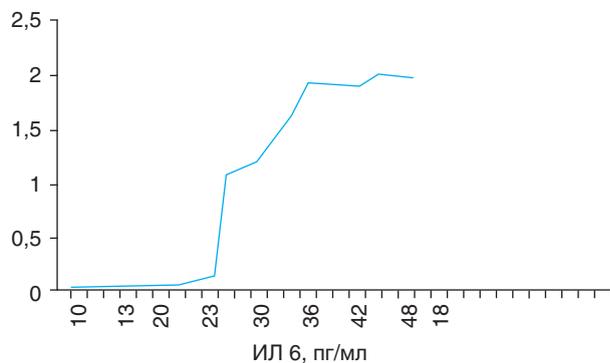


Рис. 2. Прогнозирование развития пароксизмальных желудочковых тахикардий у пациентов с желудочковой экстрасистолией по содержанию интерлейкина 6.

$$Y = 0,83580 + 0,10841 * X_1,$$

где Y — показатель прогноза, 0,83580 — константный показатель, X₁ — концентрация ИЛ 6 (пг/мл). Согласно модели прогноза, к группе риска возникновения пароксизма ЖТ относятся пациенты с содержанием ИЛ 6 10,0–75,1 пг/мл. Анализируя апостериорные шансы, установили, что при увеличении концентрации ИЛ 6 с 23 до 24 пг/мл риск возникновения пароксизма ЖТ возрастает в 4 раза (чувствительность — 68%, специфичность — 93%, индекс диагностической эффективности — 80,5%, диагностическая точность — 79%; диагностическая ценность положительного результата — 92%, отрицательного — 79%) (рис. 2).

Заключение

Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов при желудочковых аритмиях может быть связана непосредственно с патогенезом данного типа нарушения ритма сердца. ИЛ 6 играет роль в прогрессировании желудочковой эктопии и развитии неустойчивого пароксизма ЖТ. Разработанные в отношении прогнозирования аритмии количественные критерии содержания ИЛ 6 обеспечат своевременную профилактику фатальных желудочковых аритмий как у больных с АГ, так и у пациентов без структурных изменений сердца.

SDNN (среднее квадратичное отклонение) и SDANN (стандартное отклонение средних значений интервалов), дисперсии интервала Q–T, конечного диастолического размера задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, индекса массы миокарда левого желудочка. Значения ИЛ 6 оказались независимым предиктором возникновения пароксизма ЖТ (F = 8,30, p = 0,00018). Модель прогноза имеет вид:

16

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев А.В., Склярова Т.Ф., Желяков Е. Г., Дерлятка А.Т., Лемешева О.Б., Ардашев В.Н. Некоронарогенные желудочковые нарушения ритма сердца: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология*. 2007; 11: 62–72.
2. Голицин С.П. Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2008; 21: 30–42.
3. Myerburg R.J., Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders. 2004. P. 2400.
4. Мясников Г.В. Нейрогормоны и провоспалительные цитокины у больных с начальной хронической сердечной недостаточностью вследствие артериальной гипертензии в зависимости от наличия инсулинорезистентности. *Укр Мед Часопис*. 2008; 1: 38–42.
5. Василец Л.М., Карпунина Н.С., Туев А.В., Сарапулова О.Н., Вустина В.В. Цитокиновый статус пациентов с артериальной гипертензией и дисфункцией синусного узла. *Медицинский альманах*. 2011; 3 (16): 70–72.
6. Streitner F., Kuschyk J., Veltmann C., Brueckmann M., Streitner I., Brade J., Neumaier M., Bertsch T., Schumacher B., Borggreffe M., Wolpert C. Prospective study of interleukin-6 and the risk of malignant ventricular tachyarrhythmia in ICD-recipients. A pilot study. *Cytokine*. 2007; 40 (1): 30–34.
7. Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., J. Ruth Gallimore, Mark B. Pepys. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta analysis. *BMJ*. 2000; 321: 199–204.
8. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (16): 1995–2002.
9. Каштальян О.А., Пристором М.С. Комплексное изучение цитокинов, вариабельности ритма сердца у беременных. *Цитокины и воспаление*. 2011; 1 (10): 41–45.
10. Волошина И.Н. Взаимосвязь провоспалительной активации с тяжестью артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции. *Запорожский медицинский журнал*. 2010; 12 (5): 18–22.
11. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 46: 1118–1122.
12. Chrysohoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D.B., Skoumas J., Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA study. *Am. J. Hypertens*. 2004; 17: 568–573.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2002. С. 312.
14. Копица Н.П. Прогностическое значение скорректированного интервала QT и мозгового натрийуретического пептида при сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. *Международный медицинский журнал*. 2004; 10 (2): 22–25.
15. Henningsen K.M., Nilsson B., Bruunsgaard H. et al. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Scand. Cardiovasc. J*. 2009; 43 (5): 285–291.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Василец Любовь Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Тув Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Аршин Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Агафонов Александр Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Ратанова Елена Александровна, аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Е-mail: lena.ratanova@mail.ru

Треногина Ксения Васильевна, ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Кривая Анна Анатольевна, ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Григориади Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы

Адрес: 614990, Пермь, ул. Пушкина, д. 85

Тел. (342) 239-32-75