

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА

Сарвилина И.В., Макляков Ю.С.

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Резюме. Диабет является независимым фактором заболеваемости и смертности пациентов с артериальной гипертензией. Пациенты с сахарным диабетом имеют повышенный риск возникновения кардио- и cerebrovasкулярных осложнений. Мы изучали механизм кардио- и вазопротективного эффектов нового иммуномодулятора глутоксима у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Структура и функция левого желудочка изучались методом эхокардиографии. Сывороточные уровни кортизола, инсулина и АКТГ определялись методом радиоиммунологического анализа. Уровни CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD72⁺, CD95⁺, IgA, IgM, IgG, молекул адгезии, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 определялись в иммунологическом исследовании. Обнаружена взаимосвязь между кардио- и вазопротективными эффектами глутоксима, сывороточным содержанием кортизола, инсулина, АКТГ и инотропными эффектами цитокинов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет I типа, глутоксим, гормоны, цитокины.

Sarvilina I.V., Maklyakov Ju.S.

PREVENTIVE TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

Abstract. Diabetes is an independent predictor of morbidity and mortality in patients with hypertension and congestive heart failure. Patients with diabetes mellitus have an exaggerated risk of cardio- and cerebrovascular complications. We evaluated the mechanism of cardio- and vasculoprotective efficacy of a new immunomodulator Glutoxime in 86 patients with diabetes mellitus, hypertension and congestive heart failure. Left ventricular structure and function were echocardiographically examined. Serum levels of cortisol, insulin and ACTH were measured by radioimmunoassay. Circulating levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD72⁺, CD95⁺, IgA, IgM, IgG, endothelial-leucocyte adhesion molecule 1, tumor necrosis factor, interleukin-1 were measured by immunoassay. We have found a link between the cardio- and vasculoprotective effects of Glutoxime, serum levels of cortisol, insulin, ACTH and inotropic effects of cytokines. (*Med.Immunol.*, 2002, vol.4, N 4-5, pp 645-650)

Введение

Несмотря на появляющиеся эпидемиологические данные и результаты исследований, свидетельствующих о наличии патогенетической взаимосвязи между метаболическими расстройствами при сахарном диабете (СД) и его сосудистыми осложнениями, современные международные и отечественные

руководства по лечению сосудистых осложнений СД не уделяют достаточного внимания вопросам лекарственной профилактики хронической сердечной недостаточности (ХСН) как осложнению СД. Одновременно во многих ретроспективных клинических исследованиях недооценивается роль предсуществующей артериальной гипертензии (АГ), поскольку по мере развития ХСН артериальное давление (АД) снижается, и то, что больной прежде страдал гипертонией, остается невыясненным [8].

При этом СД у пациентов с АГ может быть связан с повышенным риском развития ХСН [7]. Существующие на сегодняшний день результаты исследования "Артериальная гипертензия при сахарном диабете" (Hypertension in Diabetes Study, HDS) как

Адрес для переписки:

Сарвилина Ирина Владиславовна - к. м. н.,
ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ростовского государственного медицинского университета
344010, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
Тел.: (8632) 62-52-71. E-mail: Alex_Kir@jeo.ru

части проспективного исследования СД в Великобритании (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) и исследования "Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия для предотвращения кардиальных осложнений" (Antihypertensive Diabetes and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial, ALL-HAT) определили оптимальные способы терапии пациентов с СД, способствующие устранению резистентности к инсулину, которая обуславливает развитие АГ у этих больных. Несмотря на это, в докладе экспертов Объединенного Национального Комитета США VI указано, что, начиная с 1991 года, отмечается замедление темпов снижения смертности от ИБС, в частности, от ХСН, у пациентов с АГ даже при применении антигипертензивной терапии. Однако эти данные касаются преимущественно пациентов с СД II типа и не затрагивают больных с СД I типа, у которых введение экзогенного инсулина, вероятно, приводит к формированию десинхронизации внутри эндокринной и иммунной системы, что может являться патогенетической основой возникновения и прогрессирования АГ и ХСН. Одновременно в последние пять лет в медицинской литературе высказывается мнение о том, что одной из составляющих патогенеза СД I типа является апоптотическое иммунодефицитное состояние, режимы фармакологической коррекции которого отсутствуют. Как следует из экспериментальных и клинических данных, опубликованных за период с 1998 по 2002 год, в развитии эндотелиальной дисфункции при АГ и ХСН важную роль играют провоспалительные цитокины - $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 [1]. При этом отсутствуют данные по иммуномодулирующим эффектам вазоактивных лекарственных средств, применяемых при ХСН, а также исследования, касающиеся использования лекарственных средств, целенаправленно воздействующих на иммунологические звенья патогенеза ХСН при АГ и СД I типа и предотвращающих прогрессирование ХСН.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось исследование эффективности и безопасности применения нового режима фармакологической коррекции иммуноэндокринных сетевых взаимодействий, регулирующих гемодинамику при ХСН у пациентов с СД I типа и АГ, предусматривающего применение модификатора биологического ответа глутатоксима на фоне стандартного режима лечения ХСН.

Материалы и методы

Настоящее исследование является проспективным плацебо-контролируемым с параллельным дизайном. Клинико-фармакологическое исследование проводилось в соответствии с "Правилами качественных клинических испытаний в Российской Федерации", утвержденных Фармакологическим государственным комитетом МЗ РФ (Протокол № 8 от 26 июня 1997 года).

В исследование было включено 86 пациентов (из них мужчин 42, женщин 44, средний возраст 39 лет) с СД I типа (подтип Б, длительность заболевания к моменту появления потребности в инсулине не превышает 3-4 лет) и ХСН I-III ФК, причиной которой являлась АГ 1-3 степени (согласно классификации ВОЗ-МОАГ, 1999 г.), согласно критериям включения/исключения из исследования. Критерии компенсации СД I типа в исследуемой популяции пациентов соответствовали предложенным European Diabetes Policy Group в 1998 году. Диагноз ХСН устанавливали согласно критериям ОСТ "Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность" (Приказ МЗ РФ № 303 от 09.08.1999 года МЗ РФ). Рандомизация пациентов на 2 группы проводилась с помощью таблиц рандомизационных кодов: I группа пациентов, получавшая стандартный режим терапии ХСН (дигоксин в среднесуточной дозе 0,25 мг, нитросорбид в среднесуточной дозе 40 мг, гипотиазид в среднесуточной дозе 25 мг, фозиноприл в среднесуточной дозе 5 мг в сутки) и интенсифицированную инсулинотерапию (Хумулин R и Хумулин Н в среднесуточной дозе 48 ± 2 ЕД); II группа пациентов, получавшая дополнительно глутатоксим в дозе 10 мг/сут внутримышечно 1 раз через двое суток.

Поскольку одним из ключевых звеньев в патогенезе ХСН при СД I типа и АГ занимают нарушения иммуноэндокринной регуляции, обнаруживающиеся уже на самых ранних этапах формирования патологии, то изучение исходных функциональных резервов и возможностей их расширения на фоне проводимой терапии предусматривало исследование состояния центральной и внутрисердечной гемодинамики, гормонального, метаболического и иммунного профиля пациентов. В настоящем исследовании суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с помощью системы "ABPM-04" (Венгрия) с программированием регистратора и расшифровкой данных после завершения исследования с помощью специальной компьютерной программы ("Meditech", Венгрия). К основным показателям, анализировавшимся при проведении СМАД, относятся усредненные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего АД (АД ср.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также максимальные и минимальные значения АД в различные периоды суток и интервалы между ними, суточный индекс АД (СИ), индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП).

Оценка структурно-геометрических показателей левого желудочка сердца проводилась на аппарате фирмы "Hewlett Packard" (США) в 1- и 2-мерных режимах и с применением доплерэхокардиографии (доплерЭхоКГ) по общепринятой методике. Определялись ударный объем кровообращения (УО), конечные диастолический и систолический размер

и объем левого желудочка (КДР и КДО), конечные систолический размер и объем левого желудочка (КСР и КСО), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСд) в диастолу, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), фракция выброса (ФВ). Диастолическая функция левого желудочка сердца оценивалась по максимальной скорости раннего диастолического кровенаполнения (Е), максимальной скорости позднего диастолического кровенаполнения (А) и по их отношению (Е/А). Одновременно определялись IVRT и IVCT - время изоволюметрического расслабления и время изоволюметрического сокращения; ET - время выброса и DT - время замедления потока в раннюю диастолу. Для сочетанной оценки диастолической и систолической дисфункции предложен интегральный показатель сократимости миокарда (ИП). Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) определялось по расчетной формуле.

Для оценки влияния глутоксида на глюкодинамику определяли содержание глюкозы в капиллярной крови глюкозооксидазным методом натошак и в 9:00, 11:00, 13:00 (гликемический профиль). Уровень HbA_{1c} определяли колориметрическим методом на полуавтоматическом фотометре с программным обеспечением ТЕСО-84 (США).

Для определения концентрации кортизола, адренкортикотропного гормона, иммунореактивного инсулина в сыворотке крови больных СД I типа и ХСН были использованы стандартные наборы РИА-КОРТИЗОЛ-ПР, РИА-АКТГ, РИА-ИНС-ПГ 125 (СП "Белорис" Института биохимии АН Беларуси).

В настоящем исследовании использована альтернативная концепция иммунологической диагностики, в основу которой положен патогенетический принцип [3, 4]. Количественная оценка популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD72⁺, CD95⁺) проводилась на проточном цитофлуориметре "Coulter Epics" фирмы "Beckmann Coulter" (США). Определение IgG, IgA и IgM осуществлялось методом радиальной иммунодиффузии по Mancini. Определение ЦИК основано на изменении величины светового рассеяния раствора полиэтиленгликоля вследствие осаждения им ЦИК из сыворотки крови. Сывороточные уровни молекул адгезии измеряли с помощью коммерческого набора ELISA, R&D Systems (США) и выражали в процентах по отношению к контролю. Для определения синтеза IL-1 и TNF- α использовался иммуноферментный метод с применением моноклональных антител против интерлейкинов («Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

В доказательствах превосходства разработанного режима фармакотерапии ХСН над стандартным согласно правилам ICN и другим документам по гармонизации статистического анализа использова-

на двусторонняя гипотеза. Первичную и вторичную статистическую обработку материала клинко-фармакологического исследования с получением вышеперечисленных показателей проводили на ЭВМ в среде пакета Excel фирмы "Microsoft".

Результаты и обсуждение

Анализ результатов СМАД у пациентов с СД I типа и АГ, осложненной ХСН, продемонстрировал, что достоверная положительная динамика значений максимумов, минимумов САД, ДАД, АД ср., СИ, ИВ, ИП достигается в исследуемой группе № 2 при добавлении в режим фармакотерапии модификатора биологического ответа - глутоксида.

Результаты доплерЭхоКГ у пациентов с СД I типа и АГ, осложненной ХСН, в контрольной и исследуемой группах пациентов обнаружили гипертрофический тип конфигурации спектра трансмитрального потока (35 больных) и псевдонормальный тип конфигурации спектра трансмитрального потока (51 пациент). В контрольной группе больных выявлена лишь тенденция к увеличению УО, ET и уменьшению КДО, КСО, КДР, КСР, VE/VA, IVRT, ТЗСЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ. При этом ОПСС и ЧСС имели незначительную тенденцию к увеличению. Добавление в режим терапии глутоксида приводило к статистически значимому увеличению УО ($p < 0,01$), ET ($p < 0,01$) и уменьшению КДО ($p < 0,05$), КСО ($p < 0,01$), КДР ($p < 0,01$), КСР ($p < 0,01$), VE/VA ($p < 0,01$), IVRT ($p < 0,05$), ТЗСЛЖ ($p < 0,05$), ТМЖП ($p < 0,01$), ММЛЖ ($p < 0,05$), ИП ($p < 0,01$) при тенденции к снижению ОПСС.

Стандартная фармакотерапия приводила к достоверному снижению среднесуточного уровня глюкозы ($p < 0,001$) при наличии тенденции к уменьшению ее максимального уровня. Однако отсутствовали статистически значимые изменения показателей минимальной концентрации глюкозы, Hb_{1c}. Назначение глутоксида в исследуемой группе № 2 сопровождалось достоверным снижением среднесуточного и максимального уровней глюкозы ($p < 0,001$), Hb_{1c} ($p < 0,05$).

В группе пациентов, принимавших стандартный режим терапии ХСН, не отмечено достоверных изменений в показателях гормонального профиля в течение суток. Добавление глутоксида в стандартный режим лечения ХСН при СД I типа и АГ сопровождалось статистически достоверным снижением утренней концентрации АКТГ при выраженном увеличении кортизола в 8.00, а также достоверным уменьшением уровня ИРИ.

Применение стандартного режима фармакотерапии ХСН у пациентов с СД I типа и АГ сопровождалось достоверным уменьшением показателей CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, индекса CD4⁺/CD8⁺, CD25⁺, CD72⁺, IgM, IgG, ЦИК при увеличении IgA, нали-

чии лишь тенденции к увеличению CD16⁺ и уменьшению апоптотических CD95⁺, молекул адгезии в сыворотке крови, а также провоспалительных цитокинов – TNF-α и IL-1. При добавлении в режим фармакотерапии глутоксима наблюдается статистически достоверная нормализация всех иммунологических параметров (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ между показателями центральной гемодинамики, с одной стороны, и содержанием кортизола, с другой стороны, на фоне разработанных режимов терапии продемонстрировал наличие отрицательной обратной связи, степень выраженности которой изменялась при включении в режим терапии глутоксима

Табл.1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НА ФОНЕ ПРИЕМА РАЗРАБОТАННЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	Исходно (группа 1)	После назначения стандартной терапии	Исходно (группа 2)	Стандартная терапия+глутоксим
CD3+, 10 ⁹ /л	0,85±0,004	1,04±0,002*	0,86±0,018	1,37±0,004**
CD4+, 10 ⁹ /л	0,77±0,002	0,85±0,001*	0,77±0,017	0,91±0,001*
CD8+, 10 ⁹ /л	0,23±0,0007	0,45±0,001*	0,23±0,0007	0,55±0,002**
CD25+, 10 ⁹ /л	8, 92±0,09	9,49±0,03'	9,2±0,07	30,19±1,82***
CD16+, %	9,49±0,24	9,77±0,57'	9,24±0,12	12,34±0,94***
CD72+, 10 ⁹ /л	0,55±0,003	0,50±0,0003*	0,57±0,0005	0,43±0,001**
CD95+, 10 ⁹ /л	1,03±0,004	1,023±0,003'	1,04±0,03	0,69±0,0013*
IgA, г/л	1,85±0,0006	1,89±0,0006*	1,81±0,0003	1,92±0,0001**
IgM, г/л	1,74±0,0004	1,45±0,0003*	1,77±0,0005	1,15±0,0001**
IgG, г/л	15,54±0,19	13,19±0,06*	13,78±0,14	11,76±0,08**
TNF-α, пг/мл	127,93±3,3	128,24±3,9'	129,24±3,2	106,48±3,2***
IL-1, пг/мл	41,33±0,37	40,28±0,36'	41,33±0,37	34,05±0,72***

'-недостоверные различия; *- p<0,05; **p<0,01; *** p<0,001.

Табл.2. КОЭФФИЦИЕНТ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СОДЕРЖАНИЕМ КОРТИЗОЛА НА ФОНЕ РАЗРАБОТАННЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ

Показатель	r, коэффициент корреляции, кортизол стандартный режим терапии	
	Исходно	После назначения терапии
Среднее ДАД, мм рт. ст.	-0,95	-0,96
ЧСС, уд. в мин.	-0,99	-0,82
ОПСС ср., динхсмхс-5	-0,53	-0,45**
КДР, см	-0,44**	-0,42**
КДО, мл	-0,55	-0,84
VE/VA	-0,83	-0,45**
ИП, усл. ед.	-0,67	-0,32*
ТЗСЛЖ, см	-0,76	-0,62
ММЛЖ, г	-0,88	-0,95
Стандартный режим терапии+глутоксим		
Среднее ДАД, мм рт. ст.	-0,96	-0,47**
ЧСС, уд. в мин.	-0,99	-0,62
ОПСС ср., динхсмхс-5	-0,87	-0,98
КДР, см	-0,68	-0,95
КДО, мл	-0,87	-0,89
VE/VA	-0,74	-0,48
ИП, усл. ед.	-0,83	-0,70
ТЗСЛЖ, см	-0,94	-0,81
ММЛЖ, г	-0,41**	-0,89

p<0,05, **p<0,01

(табл. 2). Корреляционный анализ, проведенный между показателями содержания кортизола в сыворотке крови и иммунологическими параметрами на фоне разработанных режимов фармакотерапии, продемонстрировал участие кортизола в механизмах реализации иммуотропных эффектов глютоксима у пациентов с СД I типа и АГ, осложненной ХСН (табл. 3).

Как показал анализ результатов настоящего клинико-фармакологического исследования, применение интенсивной инсулинотерапии, стандартного режима фармакотерапии ХСН у пациентов с СДI не обеспечивает в полной мере устранение иммуно-эндокринного десинхроноза, приводящего к развитию гемодинамических и метаболических сдвигов. Назначение глютоксима - пептидного биорегулятора - способствовало устранению стадии резистентности адаптационного процесса, когда наблюдается снижение уровня глюкокортикоидных гормонов и обязательным является восстановление адекватной работы цитокиновой сети [1].

На основании выявленных достоверных корреляционных связей между показателями гемодинамики, гормонального профиля и иммунологическо-

го статуса можно представить следующим образом возможные пути реализации пептидного процессинга глютоксимом с целью устранения иммуоэндокринной составляющей патогенеза ХСН у пациентов с СД I типа и АГ:

1. Поддержание субпороговых (ориентировочно в нашем исследовании 650-710 нмоль/л) концентраций кортизола, вероятно, обеспечивающих иммуномодулирующий эффект.

2. Создание стабильного уровня гликемии при увеличении концентрации кортизола, что сопровождается достоверным увеличением абсолютного содержания CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺ лимфоцитов, а также уменьшением содержания CD72⁺, сывороточных молекул адгезии и клеток, несущих (CD95⁺), опосредующих апоптоз. Вероятно, в трансформированных иммунных клетках глютоксим может способствовать изменению плотности рецепторов к вышеперечисленным гормональным факторам, что обеспечивает запуск апоптоза.

3. Устранение дисбаланса в продукции цитокинов TNF-α и IL-1, вероятно, возникающего вследствие нарушения соотношения между Т-хелперами (Th) 1 и 2 типов: у пациентов с СД I типа и

Табл.3. КОЭФФИЦИЕНТ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СОДЕРЖАНИЯ КОРТИЗОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ НА ФОНЕ РАЗРАБОТАННЫХ РЕЖИМОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Показатель	r, коэффициент корреляции, кортизол стандартный режим терапии	
	Исходно	После назначения терапии
CD4+, 10 ⁹ /л	0,84	0,89
CD8+, 10 ⁹ /л	0,79	0,82
CD16+, %	0,37**	0,44**
CD72+, 10 ⁹ /л	-0,96	-0,93
CD95+, 10 ⁹ /л	-0,85	-0,62
IgA, г/л	0,92	0,73
IgM, г/л	-0,34*	-0,84
IgG, г/л	-0,53	-0,64
TNF-α, пг/мл	-0,48**	-0,39**
IL-1, пг/мл	-0,34*	-0,79
Стандартный режим терапии+глютоксим		
CD4+, 10 ⁹ /л	0,77	0,46**
CD8+, 10 ⁹ /л	0,71	0,43**
CD16+, %	0,60	0,58
CD72+, 10 ⁹ /л	-0,82	-0,49
CD95+, 10 ⁹ /л	-0,51	-0,75
IgA, г/л	0,45**	0,91
IgM, г/л	-0,94	-0,77
IgG, г/л	-0,89	-0,94
TNF-α, пг/мл	-0,46**	-0,97
IL-1, пг/мл	-0,73	-0,69

*- p<0,05, **p<0,01

ХСН наблюдается, возможно, отмечается более выраженное подавление Th2-активности, причиной чего может быть супрессорное действие со стороны Th1 посредством выработки цитокинов [6]. Реставрация баланса TNF- α и IL-1 ассоциируется с устранением глобальной эндотелиальной дисфункции.

4. Уменьшение активности процессов апоптоза при ХСН у пациентов с СД гипотетически может быть связано, с одной стороны, с активацией антиапоптогенных факторов - протонкогена Bcl-XL, BCL-2, транскрипционного фактора PDX-1 и C/EBP-фактора, что приводит к усилению репарационного потенциала бета-клеток поджелудочной железы и блокирует апоптоз в клетках иммунной системы, бета-клетках поджелудочной железы и эндотелиальных клетках, а, с другой стороны, с уменьшением активности апоптогенных генетических факторов, прежде всего гена bax, активность которого связана с экспрессией гена p53, c-fos-гена, FAS-зависимого механизма, МАП-зависимого пути активации ядерных транскрипционных факторов-c-jun-зависимой активации AP1, а также ATF2, NFkB [5].

Таким образом, включение модификатора биологического ответа глутоксима в стандартный режим фармакотерапии ХСН у пациентов с СД I типа и АГ способствовало уменьшению напряжения иммуноэндокринных механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, что позволяет рекомендовать этот препарат для лекарственной профилактики прогрессирования сер-

дечно-сосудистых осложнений у данного контингента больных.

Список литературы

1. Альтман М.В., Борцова М.А., Зуева Е.Е., Красильникова Е.И. Роль ФНО- α в развитии сердечной недостаточности (анализ литературы). // Медицинская Иммунология. - 1999. - Т.1, № 3-4. - С.47.
2. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения. // Кардиология. - 1997. - № 11. - с. 66-68.
3. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. // Иммунология. - 1990. - № 5. - С.4-7.
4. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Иммунодефицитные заболевания. // Обзорная информация. ВНИИМИ. Серия: Терапия.-1984.-Вып.4.-С.1-84.
5. Кожемякин Л.А., Балазовский М.Б. Глутамед (МФ)-метаболический иммуномодулятор и гемопоэтический фактор // V Российский национальный конгресс "Человек и лекарство".-М., 1996.-С.576.
6. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. - Санкт-Петербург, "Фолиант", 2000.-559с.
7. Haffner S. M., Ferrantini E., Hazuda H.P., Stern M.P. Clustering of cardiovascular risk factors confirmed prehypertensive individuals. // Hypertension.- 1992. - 20:38-45.
8. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara P.M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. // N Engl J Med - 1972. - 287: 781-7.

поступила в редакцию 07.06.2002
принята к печати 03.09.2002