

Смакотина С.А., Зверева Т.Н., Барбараш О.Л.
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

РАННИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ. РОЛЬ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Нарушение диастолического расслабления левого желудочка встречается у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) как при наличии его гипертрофии, так и без нее. Процесс формирования классической гипертрофии миокарда занимает определенное время, когда единственным критерием или маркером поражения миокарда могут выступать проявления диастолической дисфункции миокарда. Показатели воспаления, функции эндотелия и выраженность органических поражений у пациентов с неосложненной ГБ взаимосвязаны. В основе данной взаимосвязи, по-видимому, лежат единые нейро-гуморальные механизмы прогрессирования неспецифического воспаления, дисфункции эндотелия и, соответственно, поражения органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертония; диастолическая дисфункция; воспаление.

Smakotina S.A., Zvereva T.N., Barbarash O.L.
Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo

EARLY SIGNS OF HEART LESION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, THE ROLE OF SUBCLINICAL INFLAMMATION

Left ventricular diastolic function impairment is seen in patients with arterial hypertension (AH) whether they have left ventricular hypertrophy or not. The process of classic myocardial hypertrophy growth takes some time and during this time the only marker of a myocardial lesion can be signs of diastolic dysfunction. Indicators of inflammation, endothelial functions and severity of organ lesions in patients with non-complicated AH are interconnected. This interconnection is based on the same neurohumoral mechanisms of non-specific inflammation progression, endothelial dysfunction and, correspondingly, target-organs lesions.

Key words: arterial hypertension; diastolic dysfunction; inflammation.

Артериальная гипертония (АГ) в настоящее время выступает в качестве главной причины развития и прогрессирования диастолической дисфункции (ДД) миокарда [1]. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является основным структурным изменением сердца и одним из ранних критериев поражения органов-мишеней, а эхокардиография — наиболее чувствительным методом ее оценки [2]. По-

ражения сердца у больных АГ включают изменения массы миокарда левого желудочка, геометрии его полости и стенок, а также нарушение диастолического наполнения левого желудочка [3]. Хотя связь между индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и сердечно-сосудистым риском непрерывна, общепринятыми критериями диагностики гипертрофии левого желудочка являются значения ИММЛЖ более 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин [3].

Диастолическая функция желудочка является отражением процесса ремоделирования миокарда [4], при этом на ранних стадиях АГ происходит изменение геометрии левого желудочка, в частности, уменьшение его полости при нормальной массе миокарда [4]. В связи с этим, признаки нарушения расслабления миокарда могут наблюдаться у больных гипертонической бо-

Корреспонденцию адресовать:

Смакотина Светлана Анатольевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГОУ ВПО «Кемеровская государственная
медицинская академия»,
Тел. раб.: 8 (3842) 52-14-74.
E-mail: smak67@mail.ru

лезнью (ГБ) без ГЛЖ, и зачастую выявляются раньше, чем увеличение мышечной массы миокарда, что связано с фиброзом миокарда. Однако связь нарушения функции и структурных изменений миокарда по-прежнему остается предметом дискуссии [5].

В связи с этим, целью работы явилось изучение структурных признаков гипертрофии левого желудочка и диастолической функции левого желудочка, а также оценка роли субклинического воспаления в формировании начальных проявлений ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) молодого и среднего возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 83 больных ГБ в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст — $45,2 \pm 0,7$ лет). Пациентов мужского пола было 72,3 % (60 человек) в возрасте от 27 до 55 лет; средний возраст — $43,2 \pm 0,8$ лет; женского пола — 27,7 % (23 человека) в возрасте от 37 до 50 лет, средний возраст составил $44,7 \pm 1,1$ лет. Средняя длительность АГ составила $3,8 \pm 1,7$ лет. У всех пациентов был исключен вторичный характер АГ. Пациенты с ГБ были разделены на две группы — с I и II стадиями заболевания. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ). ГБ I стадии диагностирована у 24 пациентов (29 %), ГБ II стадии — у 59 пациентов (71 %). Пациенты с ГБ не получали адекватной антигипертензивной терапии до момента включения в исследование, большинство из них никогда не принимали антигипертензивной терапии. Группу контроля составили здоровые лица соответствующего возраста ($42,1 \pm 2,5$ лет) в количестве 25 человек. Все пациенты подписали информированное согласие, одобренное этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии.

У всех пациентов проводили измерение офисного артериального давления, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали в пробе с реактивной гиперемией по D. Celermajer (1992) в модификации В.М. Хаятина (1993). При этом оценивали эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию с использованием УЗИ-аппарата «Sonos 2500» и сосудистого датчика 7 МГц. Суточное мониторирование АД проводили с помощью автоматической амбулаторной системы BPLab МнСДП-2 в течение 24 часов.

Эхокардиографию (Эхо КГ) проводили с использованием аппарата «Acuson». Исследование сердца в режиме двухмерной эхокардиографии (М-режим)

осуществляли по стандартной методике с использованием рекомендаций Комитета по номенклатуре и стандартизации двухмерной эхокардиографии Американского эхокардиографического общества (W. Henry et al., 1980). Гипертрофия миокарда левого желудочка оценивалась по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанному по формуле: $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S$, где S — площадь поверхности тела ($\text{г}/\text{м}^2$). Оценка диастолической дисфункции ЛЖ проводилась по спектру трансмитрального потока — Е/А методом доплерографии по методике L. Halte и B. Angelsen (1982).

Интенсивность воспалительного процесса оценивали по содержанию в сыворотке крови интерлейконов (ИЛ) — ИЛ₆, ИЛ₈, ИЛ₁₀, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) с использованием тест-наборов. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) оценивалось количественным методом (Тест UBI MAGI WEL™ CRP Quantitative) с помощью иммуноферментного анализа (спектрофотометром Stut Fax 3300 580/630 Нм).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6,0. Использовали непараметрические методы с вычислением средних значений и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$ и $Me \pm Q$). Разницу показателей в группах оценивали по критерию Манна-Уитни. Динамику параметров во времени оценивали по критерию Вилкоксона. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выяснилось, что толщина стенок левого желудочка в группе пациентов с ГБ I стадии превышала соответствующие значения в группе контроля: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — $0,9 \pm 0,2$ см (у здоровых лиц — $0,85 \pm 0,1$), $p < 0,0001$, а толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС) — $0,96 \pm 0,1$ см (у здоровых лиц — $0,82 \pm 0,2$), $p < 0,0001$. У пациентов со II стадией ГБ соответствующие показатели оказались достоверно более высокими: ТМЖП — $1,12 \pm 0,2$ см, а ТЗС — $1,04 \pm 0,2$ см. Это определило и различия в индексе массы миокарда левого желудочка у обследованных групп: у здоровых лиц — $108,0 \pm 4,3 \text{ г}/\text{м}^2$, у пациентов с ГБ I стадии — $120,1 \pm 2,3 \text{ г}/\text{м}^2$ и у пациентов с ГБ II стадии — $134 \pm$

Сведения об авторах:

Смакотина Светлана Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия.

Зверева Татьяна Николаевна, аспирант кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия.

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия.

4,6 г/м². В настоящем исследовании у пациентов с ГБ I стадии отмечалось достоверное увеличение ИММЛЖ по сравнению с группой здоровых лиц, но эти значения не соответствовали критериям гипертрофии левого желудочка, рекомендованным Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) [3].

Важным критерием выраженности патологического процесса при АГ является также оценка ремоделирования левого желудочка [6]. Результаты проведенного исследования показали, что среди обследованных здоровых лиц показатель относительной толщины стенок (ОТС) свидетельствовал у всех о нормальной геометрии левого желудочка (менее 0,42 единицы при нормальных значениях ИММЛЖ). Среди пациентов с I стадией ГБ у большинства — 18 (75 %) выявлялось концентрическое ремоделирование левого желудочка (увеличение ОТС более 0,42 единиц при нормальных значениях ИММЛЖ), а у остальных 6 пациентов (25 %) выявлялась нормальная геометрия левого желудочка. Среди пациентов со II стадией ГБ у 44 (74,6 %) регистрировалась концентрическая гипертрофия левого желудочка (повышенный ИММЛЖ и ОТС, равное и более 0,42). Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка выявлена у 15 пациентов (26,4 %) (повышение ИММЛЖ и ОТС менее 0,42). Таким образом, у пациентов с I стадией ГБ преобладало концентрическое ремоделирование левого желудочка. Увеличение тяжести заболевания ассоциируется с формированием типа ремоделирования, соответствующего концентрической гипертрофии левого желудочка. Полученные данные согласуются с результатами исследования Koren M.J. [7] о распространенности типов ремоделирования в средней популяции больных АГ, когда преобладающим типом нарушения геометрии левого желудочка у пациентов с мягкой и умеренной АГ является концентрическое ремоделирование левого желудочка.

При сравнении параметров диастолической функции левого желудочка у пациентов с ГБ I стадии по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1) выявлены существенные различия. Так, у пациентов с ГБ снижены скоростные показатели раннего диастолического наполнения, увеличена пиковая скорость позднего диастолического наполнения. Соответственно, различался и показатель отношения скоростных показателей Е/А. Кроме того, регистрировалось увеличение времени изоволюмического расслабления (ВИР). Однако необходимо отметить, что у пациентов с I стадией, в отличие от группы пациентов со II стадией, анализируемые показатели не достигали критериев, трактуемых как диастолическая дисфункция.

Таким образом, при гипертонической болезни уже в дебюте заболевания имеет место изменение параметров диастолического наполнения левого желудочка в виде изменения скоростных показателей раннего диастолического наполнения и увеличение фракции позднего наполнения, что отражает затруднение наполнения левого желудочка и

повышенную нагрузку на левое предсердие. У пациентов со II стадией ГБ при формировании гипертрофии левого желудочка имеет место уже классический тип диастолической дисфункции, характеризующийся снижением скорости раннего диастолического наполнения и увеличением кровотока во время предсердной систолы, уменьшением отношения Е/А, а также увеличением длительности изоволюмического расслабления и замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка.

Кроме того, была получена отрицательная корреляционная связь между Е/А и средним уровнем систолического артериального давления ($r = -0,512$; $p = 0,023$), прямая корреляционная связь между Е/А и эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) ($r = 0,63$; $p = 0,003$), что указывает на взаимосвязь диастолической дисфункции с уровнем АД и наличием эндотелиальной дисфункции.

Диастолическая дисфункция и гипертрофия левого желудочка являются проявлениями одного процесса — реакции сердца на длительное повышение нагрузки и нарушение процессов микроциркуляции в миокарде. Нарушение активной релаксации левого желудочка сопровождается любым повышением артериального давления (АД), поскольку скорость расслабления левого желудочка напрямую зависит от величины постнагрузки [8]. Одновременно с увеличением массы кардиомиоцитов идет рост внеклеточного матрикса, что увеличивает жесткость миокарда [8, 9]. В связи с этим, изменения скоростных показателей трансмитрального кровотока представляются наиболее ранними проявлениями функционального ремоделирования миокарда при ГБ до развития значимой гипертрофии левого желудочка. Эти данные укладываются в концепцию Ф.З. Меерсона [10] о стадийности развития гиперфункции сердца: переходу от аварийной стадии к стадии устойчивой компенсации, проявлением которой является структурно-функциональное ремоделирование миокарда с увеличением его массы и замедлением процессов расслабления.

Таблица 1
Показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов с ГБ и здоровых лиц

Показатели	Здоровые	Пациенты с ГБ I стадии	Пациенты с ГБ II стадии	p
	1	2	3	
Пик Е, м/с	0,88 ± 0,01	0,77 ± 0,03	0,59 ± 0,01	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{2-3} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$
Пик А, м/с	0,55 ± 0,01	0,6 ± 0,03	0,68 ± 0,02	
Е/А	1,51 ± 0,05	1,34 ± 0,06	0,92 ± 0,02	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{2-3} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$
ВИР, мс	75,71 ± 1,19	81,93 ± 2,04	102,03 ± 2,28	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{2-3} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$

Примечание: Е - пиковая скорость раннего наполнения ЛЖ, А - пиковая скорость позднего наполнения ЛЖ, ВИР - время изоволюмического расслабления, р дано только при достоверных значениях.

Таким образом, нарушение диастолического расслабления левого желудочка встречается у пациентов с ГБ как при наличии его гипертрофии, так и без нее. Процесс формирования классической гипертрофии миокарда, естественно, занимает определенное время, во время которого (I стадия ГБ) единственным критерием или маркером поражения миокарда могут выступать проявления диастолической дисфункции миокарда.

При анализе показателей, характеризующих процесс воспаления у здоровых лиц и пациентов с ГБ, выяснилось, что у пациентов уже с ГБ I стадии, т.е. без поражения органов-мишеней, имеется тенденция к более высоким значениям показателей, характеризующих воспаление по сравнению со здоровыми лицами. С повышением стадии ГБ продолжает увеличиваться и концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, достигая достоверных различий у пациентов с ГБ II стадии, I стадии и здоровых лиц (табл. 2).

Оценка взаимосвязи диастолической дисфункции, субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ проявилась в наличии средних и сильных отрицательных корреляций показателя Е/А с уровнем интерлейкина-6 ($r = -0,30$; $p = 0,05$), отношением концентрации ИЛ-6 в сыворотке к концентрации ИЛ-10 ($r = -0,55$; $p < 0,001$) и с содержанием СРБ ($r = -0,60$; $p < 0,001$). Возможно, данный факт может быть объяснен преимущественным влиянием ИЛ-6 и СРБ на формирование начальных проявлений ДД (увеличение ВПР > 100 мс и/или уменьшение отношения Е/А менее 1,0) при ГБ.

У больных ГБ II стадии с наличием повышения ИММЛЖ определялось значительное, статистически достоверное, увеличение сывороточных концентраций всех интерлейкинов и соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, в сравнении с параметрами группы с нормальными значениями ИММЛЖ. Подобная тенденция имела место для СРБ и ФНО- α , однако в данном случае статистической значимости межгрупповых различий показано не было (табл. 3).

Кроме того, отмечены положительные корреляции между показателями воспаления и выраженностью ГЛЖ. Так, были выявлены положительные связи средней силы между значением ИММЛЖ и сывороточными концентрациями ИЛ-8 ($r = 0,30$; $p < 0,05$), ИЛ-6 ($r = 0,26$; $p = 0,083$) и ИЛ-10 ($r = 0,34$; $p < 0,02$).

Таким образом, субклиническое воспаление вносит весомый вклад в развитие и прогрессирование диастолической дисфункции и ГЛЖ.

В настоящее время считается доказанным участие гиперреактивности тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии ГЛЖ, причем независимо от уровня АД. Повышенная активность ангиотензина II ведет к гипертрофии кардиомиоцитов и усиленному синтезу коллагена фибробластами [11, 12]. Альдостерон считают основным фактором, определяющим синтез коллагена и структурное ремоделирование левого желудочка, что приводит не только к ГЛЖ, но и к нарушению его диастолического наполне-

ния. Кроме того, ангиотензин II, локально воздействуя на поврежденную сосудистую стенку, стимулирует синтез и секрецию ИЛ-6, который, в свою очередь, посредством воздействия на сигнальные факторы и активаторы транскрипции, способствует синтезу ангиотензиногена в печени. Увеличение продукции ангиотензиногена приводит к активации РААС, продукции ангиотензина II и его синергистов в стенке сосуда, окислению липидов, что вызывает развитие воспаления и атеросклеротического поражения сосудистой стенки [13], и позволяет предположить участие этих факторов в процессах поражения сердца при данном заболевании [14]. Кроме того, ангиотензин II вызывает экспрессию провоспалительных молекул сосудистой стенки [15], что приводит к накоплению моноцитов в месте ее повреждения. В клетках эндотелия ангиотензин II регулирует экспрессию молекул внутриклеточной адгезии (МВА) и Е-селектина, что способствует дисфункции эндотелия [16-18]. Показано, что процессы неспецифического воспаления увеличивают проницаемость базальной мембраны клубочка почек к альбумину в ответ на повышение АД [19-21]. В крупном исследовании PREVEND у больных ГБ установлена позитивная связь уровней СРБ и МАУ [20].

Таким образом, у пациентов с неосложненной АГ показатели воспаления, функции эндотелия и выраженность органных поражений взаимосвязаны. В основе данной взаимосвязи, по-видимому, лежат единые нейро-гуморальные механизмы прогрессирования неспецифического воспаления, дисфункции эндотелия и, соответственно, поражения органов-мишеней.

Таблица 2
Показатели воспаления у пациентов с различными стадиями ГБ (Ме $\pm$ Q)

Показатели	Здоровые n = 20	I стадия ГБ n = 28	II стадия ГБ n = 18	p_{2-3}
	1	2	3	
ИЛ6, пг/мл	0,7 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 2,0	0,0018
ИЛ8, пг/мл	2,0 $\pm$ 1,5	2,9 $\pm$ 1,8	7,9 $\pm$ 3,4	0,000001
ИЛ10, пг/мл	2,1 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 1,6	
ФНО- α , пг/мл	3,2 $\pm$ 1,6	3,4 $\pm$ 2,8	5,7 $\pm$ 1,7	
СРБ, мг/дл	0,3 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,6	0,038

Примечание: p дано для достоверных различий.

Таблица 3
Показатели воспаления у больных с нормальными и повышенными значениями ИММЛЖ (г/м²), Ме $\pm$ Q

Показатели	ИММЛЖ у мужчин < 125 г/м ² , у женщин < 110 г/м ² n = 38	ИММЛЖ у мужчин > 125 г/м ² , у женщин > 110 г/м ² n = 8	p
ИЛ6, пг/мл	1,45 $\pm$ 0,8	7,30 $\pm$ 3,0	0,0107
ИЛ8, пг/мл	3,58 $\pm$ 0,9	6,82 $\pm$ 1,2	0,0054
ИЛ10, пг/мл	1,71 $\pm$ 0,7	4,16 $\pm$ 0,11	0,0026
ИЛ6 / ИЛ10	0,55 $\pm$ 0,08	2,22 $\pm$ 0,7	0,0078
ФНО, пг/мл	4,05 $\pm$ 1,4	3,62 $\pm$ 1,2	
СРБ, мг/дл	0,45 $\pm$ 0,1	0,80 $\pm$ 0,5	

Примечание: p дано только для достоверных различий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кузнецова, В.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка в дебюте выявления гипертонической болезни /В.В. Кузнецова, А.В. Бурсиков //Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 292-294.
2. Prevalence of Left Ventricular diastolic dysfunction by doppler echocardiography: clinical application of the canadian consensus guidelines /H. Yamada, P. Goh, G.P. Sun et al. //J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – V. 15. – P. 1238-1244.
3. Всероссийское научное общество кардиологов. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации. – М., 2008. – С. 5-8.
4. Бражник, В.А. Полиморфные маркеры I/D и G7831A гена фермента, превращающего ангиотензин I, и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией /В.А. Бражник, Н.М. Горашко, Л.О. Минушкина //Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 44-49.
5. Антиаритмическая терапия: диагностические возможности сигнал-усредненной ЭКГ и вариабельности ритма сердца /И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, В.А. Шевырев и др. //Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 65-68.
6. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике (обзор литературы) /Г.Г. Иванов, И.В. Агеева, С. И. Бабаахмади др. //Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 101-109.
7. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension /M.J. Koren, R.B. Devereux, P.N. Casale et al. //Ann. Intern. Med. – 1991. – V. 114. – P. 345-352.
8. Капелько, В.И. Сократительная функция миокарда при артериальной гипертензии /В.И. Капелько //Кардиология. – 2006. – №4. – С. 20-25.
9. Guvener, N. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus /N. Guvener, N.B. Tutuncu //Endocrine J. – 2003. – V. 50(6). – P. 663-667.
10. Меерсон, Ф.З. Компенсаторная гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца /Ф.З. Меерсон //Руководство по кардиологии /под ред. Е.И. Чазова. – 1982. – Т. 1. – С. 306-330.
11. Шляхто, Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии /Е.В. Шляхто, А.О. Конради //Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 81-87.
12. Takai, S. Inhibition of vascular angiotensin-converting enzyme by telmisartan via the peroxisome proliferator-activated receptor gamma – agonistic Property in Rats /S. Takai, D. Jin, M. Kimura //Hypertens. Res. – 2007. – V. 30. – P. 1231-1237.
13. Howard, D. C-reactive protein and the risk of developing hypertension /D. Howard. – www. JAMA. – 2007.
14. Intengan, H.D. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis /H.D. Intengan, E.L. Schiffrin //Hypertension. – 2001. – V. 38. – P. 581-587.
15. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin 1 converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention /M. Hamon, S. Fradin, A. Denizet et al. //Heart. – 2003. – V. 89. – P. 321-325.
16. Naya, M. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- α can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients /M. Naya, T. Tsukamoto, K. Morita //Hypertens. Res. – 2007. – V. 30. – P. 541-548.
17. Li, P.F. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell /P.F. Li, R. Dietz //FEBS Lett. – 1997. – V. 404. – P. 249-252.
18. Stevinkel, P. Endothelial dysfunction and inflammation – is there link? /P. Stevinkel //Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – V. 16. – P. 1968-1971.
19. Дмитриев, В.А. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью /В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов //Кардиологический вестник. – 2007. – Т. II(XIV), № 2. – С. 55-61.
20. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their associations with various domains of vascular disease /E.M. Staveling, H.L. Hillege, J.L. Bakker Stephan et al. //Atherosclerosis. – 2004. – V. 172. – P. 107-114.
21. Engstrom, G. Lung function and cardiovascular risk relationship with inflammation-sensitive plasma proteins /G. Engstrom, P. Lind, B. Hedblad //Circulation. – 2002. – V. 106. – C. 2555-2660.