

Уровни цитокинов и С-реактивного белка как критерии эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью

Е.Ю. Сажина, И.В. Козлова

Саратовский государственный медицинский университет Росздрава. Саратов, Россия

Levels of cytokines and C-reactive protein as treatment effectiveness criteria in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

E.Yu. Sazhina, I.V. Kozlova

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Изучить клинико-диагностическое значение маркеров хронического воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне стандартной терапии (СТ), включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), и СТ, используя ИАПФ в комбинации с аспирином (СТ + аспирин).

Материал и методы. Обследованы 120 пациентов в возрасте 45–74 лет с признаками ХСН. Проведено общеклиническое обследование больных, определение уровней цитокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа и С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови фотометрическим турбидиметрическим методом.

Результаты. На фоне СТ у больных со II и III функциональными классами (ФК) ХСН при улучшении клинического состояния произошло выраженное снижение уровней провоспалительных цитокинов и СРБ. На фоне СТ + аспирин одновременное снижение уровней анализируемых провоспалительных цитокинов и СРБ отсутствовало, а нередко наблюдался рост этих показателей при II и при III ФК ХСН.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы как дополнительные критерии в объективизации тяжести состояния пациентов с ХСН и контроле за эффективностью проводимой терапии.

Ключевые слова. Хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, аспирин, цитокины.

Aim. To study clinical and diagnostic value of chronic inflammation markers in patients with chronic heart failure (CHF), receiving standard therapy (ST) including ACE inhibitors, or ST including ACE I inhibitors combined with aspirin (ST + aspirin).

Material and methods. The study included 120 CHF patients aged 45–74 years. Clinical examination and measurement of serum cytokine levels (solid-phase immuno-enzyme analysis) and plasma C-reactive protein (CRP) level (photometric turbidimetry method) were performed.

Results. In Functional Class (FC) II-III CHF patients, ST was associated with clinical improvement and decreased levels of pro-inflammatory cytokines and CRP. ST + aspirin therapy was not associated with the decrease in cytokine and CRP levels; moreover, these levels were increased in some FC II-III CHF individuals.

Conclusion. The results obtained could be used as additional criteria for CHF clinical course assessment and therapy effectiveness control.

Key words: Chronic heart failure, ACE inhibitors, aspirin, cytokines.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных исходов большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основными причинами ХСН остаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертония (АГ) [1].

В последние годы в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН получила развитие теория цитокиновой активации [2].

В возникновении и прогрессировании ХСН установлена роль провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Биологические эффекты этих цитокинов во многом сходны [3–9]: они индуцируют синтез С-реактивного белка (СРБ), повышение уровня которого, в свою очередь, ведет к прогрессированию ХСН [10]. Большое внимание в развитии кардиальной патологии уделяется роли других провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 [6–8]. Однако их значение в развитии и прогрессировании ХСН до конца не определено.

Современная стандартная терапия ХСН включает пять основных групп препаратов, эффект которых доказан: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики (Д), β -адреноблокаторы (β -АБ), сердечные гликозиды и антагонисты рецепторов к альдостерону [11]. Назначение ИАПФ показано всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации [11]. Однако не все эффекты ИАПФ детально изучены. Активно дискутируется возможность снижения концентрации цитокинов и СРБ в крови пациентов, страдающих ХСН, на фоне терапии ИАПФ [12–15]. Однако опубликованных данных недостаточно для окончательных выводов, что определяет необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

Все большую актуальность приобретает проблема комбинированного применения ИАПФ и аспирина в лечении ХСН [16]. Изменения уровней провоспалительных цитокинов и СРБ у пациентов с ХСН на фоне стандартной терапии (СТ) или стандартной терапии в комбинации с аспирином (СТ + аспирин) не изучены.

Целью данного исследования явилось определение клинко-диагностического значения динамического изучения маркеров хронического воспаления: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и СРБ у больных ХСН на фоне различных вариантов СТ.

Материал и методы

Обследованы 120 пациентов с ХСН. В исследование были включены лица обоих полов — 72 мужчины (60 %) и 48 женщин (40 %), в возрасте — 45–74 лет (средний возраст $63,7 \pm 0,8$). Все больные были разделены на две груп-

пы, соответствующие II и III функциональным классам (ФК) ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НЮНА) 1964. Обследованы 58 (48,3 %) пациентов со II ФК ХСН, среди которых 45 (77,6 %) — мужчин и 13 (22,4 %) — женщин; средний возраст составил $60,1 \pm 1,3$ лет. Обследованы 62 (51,7 %) пациента с III ФК ХСН, среди которых 35 (56,5 %) — женщин и 27 (43,5 %) — мужчин; средний возраст составил $67,2 \pm 0,8$ лет.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов признаков ХСН (использовались большие и малые Фремингемские критерии ХСН). Для оценки тяжести ХСН использованы ФК ХСН. Для объективизации ФК ХСН проводился тест 6-минутной ходьбы (тбмх) в размеченном через каждые 2 м прямом коридоре длиной 20 м и оценивалось клиническое состояние пациентов по модифицированной В.Ю. Мареевым в 2000г шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН. Необходимым условием было письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: “свежие” очаговые изменения по данным электрокардиограммы (ЭКГ); перенесенный менее чем за 6 месяцев до обследования инфаркт миокарда (ИМ); воспалительные заболевания сердца и других органов в стадии обострения; хроническая обструктивная болезнь легких по результатам спирометрии; АГ II и III степеней; пороки сердца; алкогольная болезнь; гипертиреоз и гипотиреоз; болезни соединительной ткани; ревматическая лихорадка; сахарный диабет; хроническая почечная и печеночная недостаточности; болезни крови; онкологические заболевания.

Причиной развития ХСН у всех обследуемых больных явилась ИБС (перенесенный ИМ). Диагноз подтверждался данными анамнеза, результатами эхокардиографии и ЭКГ, зарегистрированной в 12 стандартных отведениях.

При поступлении в стационар пациенты со II и III ФК ХСН были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли больные, получавшие СТ + аспирин, включавшую ИАПФ (“Эналаприл”, НЕМОФАРМ, Югославия) в дозе 10 мг/сут. и аспирин (“Тромбо АСС”, LAN-NASHER, Австрия) в дозе 100 мг/сут. Вторую подгруппу составили больные, получавшие СТ, включавшую ИАПФ (“Эналаприл”, НЕМОФАРМ, Югославия) в дозе 10 мг/сут., но без назначения аспирина. СТ в обеих группах не различалась.

Больные обследовались при поступлении (1-е сутки), а также на 20-е и 90-е сутки лечения.

Концентрацию цитокинов сыворотки крови: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя тест-системы и реагенты ТОО “Цитокин” (Санкт-Петербург). Результаты реакции учитывали при длине волны, указанной в тест-наборе на ридере типа “Multiskan plus” непосредственно в стрипах. Исследовали уровень СРБ плазмы крови фотометрическим турбидиметрическим методом, с применением наборов жидких реагентов фирмы “DiaSys” (Германия). Результаты реакции учитывали при длине волны 340 нм на спектрофотометре типа “Multiskan plus” непосредственно в стрипах.

При статистической обработке материала использовались программы Microsoft Excel XP. По каждой группе указывались объемы, средние арифметические значения показателей и ошибки среднего ($M \pm m$), уровень значимости. Для сравнения средних величин двух групп рассчи-

Таблица 1

Количество баллов по ШОКС у больных со II и III ФК ХСН на фоне терапии

День исследования	ХСН II ФК (n=58)	ХСН III ФК (n=62)	ХСН II ФК (n=58)	ХСН III ФК (n=62)
	ИАПФ + аспирин, n=33	ИАПФ, n=25	ИАПФ + аспирин, n=35	ИАПФ, n=27
1-й день	4,8±0,6	4,8±0,5	7,1±1,3	6,8±0,9
20-й день	4,5±0,2	3,3±0,3* [°]	6,5±0,5	6,3±0,3
90-й день	4,3±0,1	3,1±0,5 [^] [#]	6,2±0,4	5,8±0,3

Примечание: * — уровень значимости различий между 1 и 20-м днями обследования (*- p<0,05; **- p<0,01); ° — между 20 и 90-м днями обследования (°- p<0,05; °°- p<0,01); ^ — между 1 и 90-м днями обследования (^- p<0,05; ^^ p<0,01); #- между подгруппами на 20-й день обследования (- p<0,05; °- p<0,01); # — между подгруппами на 90-й день обследования (- p<0,05; °- p<0,01).

Таблица 2

Дистанция, пройденная во время теста 6мх, у больных со II и III ФК ХСН на фоне терапии

День исследования	ХСН II ФК (n=58)	ХСН III ФК (n=62)	ХСН II ФК (n=58)	ХСН III ФК (n=62)
	ИАПФ + аспирин, n=33	ИАПФ, n=25	ИАПФ + аспирин, n=35	ИАПФ, n=27
1-й день	345,3±15,1	349,3±12,8	163,2±10,2	175,6±14,1
20-й день	350,4±20,3	426,4±24,1* [°]	180,5±15,3	220,6±25,6
90-й день	364,3±23,9	448,5±29,3 [^] [#]	210,4±24,7	260,3±20,3 ^{^^}

Примечание: * — уровень значимости различий между 1 и 20-м днями обследования (*- p<0,05; **- p<0,01); между 20 и 90-м днями обследования (°- p<0,05; °°- p<0,01); ^ — между 1 и 90-м днями обследования (^- p<0,05; ^^ p<0,01); #- между подгруппами на 20-й день обследования (- p<0,05; °- p<0,01); # — между подгруппами на 90-й день обследования (- p<0,05; °- p<0,01).

тывали t-критерий Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа принимали уровень значимости p<0,05.

Результаты

В первый день обследования количество баллов по ШОКС и дистанция, пройденная во время т6мх, между подгруппами пациентов, получающих СТ или СТ + аспирин, достоверно не отличались (таблицы 1,2).

На фоне СТ у пациентов со II и III ФК ХСН уже к 20-му дню наблюдения уменьшилось количество баллов по ШОКС и увеличилась дистанция, пройденная во время т6мх. К 90-му дню наблюдения эта тенденция сохранилась.

На фоне СТ + аспирин у пациентов со II и III ФК ХСН также отмечено уменьшение количества баллов по ШОКС и увеличение дистанции, пройденной во время т6мх, как к 20-му, так и к 90-му дням наблюдения. Однако эти изменения носили только характер тенденции.

У пациентов со II ФК ХСН обнаружены достоверные различия между подгруппой, получающей СТ, и подгруппой с СТ + аспирин, по количеству баллов по ШОКС как на 20-й, так и на 90-й дни лечения, и по дистанции, пройденной во время т6мх, также на 20-й и 90-й дни наблюдения. При этом положительная динамика была более выражена у больных со СТ. У пациентов с III ФК ХСН обращало на себя внимание более выраженное улучшение клинических показателей в подгруппе СТ, по сравнению с подгруппой СТ + аспирин, как по количеству баллов по ШОКС, так и по дистанции, пройденной во время т6мх, на 20-й и 90-й дни лечения, однако эти различия были недостоверны.

У больных со II ФК ХСН, подгруппы СТ, к 90-му дню наблюдения количество баллов по ШОКС и дистанция, пройденная во время т6мх, у 20 пациентов

(80 %) соответствовали I ФК ХСН. У 5 пациентов (20 %) определяемые показатели также улучшились, но не достигли уровня, соответствующего I ФК ХСН.

У 33 больных (100 %), подгруппы СТ + аспирин, к 90-му дню наблюдения количество баллов по ШОКС и дистанция, пройденная во время теста 6мх, улучшились, но не достигли уровня, соответствующего I ФК ХСН.

У больных с III ФК ХСН в обеих обследуемых подгруппах к 90-му дню наблюдения количество баллов по ШОКС и дистанция, пройденная во время т6мх, улучшились, но не достигли уровня, соответствующего II ФК ХСН.

Таким образом, у пациентов со II и III ФК ХСН на фоне СТ установлена более выраженная положительная клиническая динамика, чем на фоне СТ + аспирин.

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов и СРБ у больных со II и III ФК ХСН на фоне проводимой терапии представлены в таблице 3. Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов в первый день обследования между подгруппами пациентов СТ и СТ + аспирин, достоверно не отличалось.

К 90-му дню наблюдения у больных, получающих СТ, клиническое улучшение было ассоциировано с достоверным снижением концентраций ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-8 и СРБ как у пациентов со II ФК ХСН, так и у пациентов с III ФК ХСН. Концентрация ФНО-α в сыворотке крови пациентов с III ФК ХСН к 90-му дню наблюдения также достоверно понизилась. При этом уже к 20-му дню наблюдения отмечалось достоверное снижение концентрации СРБ и ИЛ-1β у пациентов со II ФК ХСН и концентрации СРБ, ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-8 и ФНО-α у пациентов с III ФК ХСН по сравнению с первым днем обследования.

Таблица 3

Уровни провоспалительных цитокинов и СРБ у больных со II и III ФК ХСН на фоне терапии

Показа тели	ХСН II, n=58						ХСН III, n=62					
	ИАПФ + аспирин (n=33)			ИАПФ (n=25)			ИАПФ + аспирин (n=35)			ИАПФ (n=27)		
	1-й день	20-й день	90-й день	1-й день	20-й день	90-й день	1-й день	20-й день	90-й день	1-й день	20-й день	90-й день
СРБ (мг/л)	0,8±0,1	0,11±0,02 **	0,48±0,02 [°] ^	1,1±0,2	0 [°] ** ^	0 [°] ^	1,2±0,2	0,03±0,01 *	0 [°] ^	1,3±0,1	0 [°] ** ^	0 [°] ^
ИЛ-1α (пг/мл)	78,1±15,2	54,5±5,9	9,7±3,1 [°] ** ^	84,7±11,2	93,3±12,7 [°] ** ^	50,6±10,3 [°] ** ^	80,1±12,7	51,1±10,4	32,6±11,3 [°] ^	102,2±17,5	48,8±14,4 *	43,9±9,4 [°] ^
ИЛ-1β (пг/мл)	6,5±0,4	14,1±2,8 *	9,8±3,1	6,8±0,1	6,1±0,1 [°] ** ^	4,7±0,2 [°] ** ^	8,9±0,5	4,9±0,2 **	33,5±4,8 [°] ** ^	8,8±0,4	5,1±0,6 **	4,8±0,4 [°] ** ^
ИЛ-8 (пг/мл)	17,9±6,7	49,1±9,8 *	24,1±4,6 [°] ^	4,5±0,9	6,2±2,4 [°] ^	0 [°] ** ^	19,1±10,9	9,9±2,4	8,8±1,6	21,2±1,4	7,2±3,3 **	1,1±0,4 [°] ** ^
ФНО-α (пг/мл)	0	0	0	0	0	0	0,6±0,1	0 [°] **	0 [°] ^	0,2±0,1	0 *	0 [°] ^

Примечание: * – уровень значимости различий между 1 и 20-м днями обследования (*- p<0,05; **- p<0,01); ° – между 20 и 90-м днями обследования (°- p<0,05; °°- p<0,01); ^ – между 1 и 90-м днями обследования (^- p<0,05; ^^ - p<0,01); °° – между подгруппами на 20-й день обследования (°°- p<0,05; °°°- p<0,01); °°° – между подгруппами на 90-й день обследования (°°°- p<0,05; °°°°- p<0,01).

На фоне СТ + аспирин у больных в обеих обследуемых подгруппах клиническое улучшение носило менее выраженный характер. При этом у пациентов со II ФК ХСН к 90-му дню обследования выявлено достоверное снижение уровня СРБ и ИЛ-1α. К 20-му дню наблюдения отмечены достоверное снижение концентраций СРБ и повышение концентрации ИЛ-1β и ИЛ-8 по сравнению с первым днем. У больных с III ФК ХСН к 90-му дню наблюдения выявлены достоверное снижение концентраций СРБ, ИЛ-1α и ФНО-α и повышение концентрации ИЛ-1β по сравнению с первым днем. К 20-му дню наблюдения отмечалось достоверное снижение концентраций СРБ, ИЛ-1β и ФНО-α по сравнению с первым днем обследования.

У пациентов со II и III ФК ХСН обнаружены достоверные различия между подгруппами СТ и СТ + аспирин, по уровню исследуемых цитокинов и СРБ, как на 20-й, так и на 90-й дни лечения. У пациентов со II ФК ХСН к 20-му и к 90-му дням наблюдения выявлены более низкие уровни СРБ, ИЛ-1β, ИЛ-8 и более высокое содержание ИЛ-1α в подгруппе СТ. У пациентов с III ФК ХСН в подгруппе СТ к 20-му дню лечения отмечен более низкий уровень СРБ, а к 90-му дню наблюдения – ИЛ-1β и ИЛ-8 по сравнению с подгруппой СТ + аспирин.

Таким образом, на фоне СТ к 90-му дню обследования у пациентов со II и III ФК ХСН установлено снижение уровней всех исследуемых провоспалительных цитокинов и СРБ, в то время как на фоне СТ + аспирин одновременное снижение уровней анализируемых показателей отсутствовало, а нередко наблюдался их рост. Обращал на себя внимание тот факт, что снижение уровня провоспалительных цитокинов и СРБ происходило одновременно с улучшением клинического состояния больных, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между этими показателями.

Обсуждение

ИАПФ относятся к препаратам первой линии в лечении ХСН [11]. Очевидно ИАПФ способны снижать уровень ФНО-α не только вследствие гемодинамической разгрузки миокарда и снижения диас-

толического стресса, но и в связи с подавлением препаратом синтеза провоспалительных цитокинов в кардиомиоцитах и в других источниках [15]. Подтверждение этому получено в ряде опубликованных клинических исследований [12,14,15]; было выявлено достоверное снижение уровня ФНО-α у больных ХСН на фоне терапии 4 различными ИАПФ – периндоприлом, беназеприлом, эналаприлом и фозиноприлом [14]. Аналогичные данные были получены при применении и других ИАПФ [12], что свидетельствует о классовом характере антицитокинового действия этих препаратов. Антицитокиновый эффект ИАПФ, скорее всего, опосредован снижением синтеза ангиотензина II (АТ II) – нейрогормона, стимулирующего выработку ФНО-α [13].

В настоящей работе у больных со II и III ФК ХСН имело место выраженное снижение уровней провоспалительных цитокинов на фоне СТ, включающей ИАПФ, что сопровождалось улучшением клинического состояния больных. В то же время, на фоне СТ + аспирин, включающей ИАПФ, не установлено одновременного снижения уровня изучаемых цитокинов как при II, так и при III ФК ХСН.

Вероятно, это связано с наличием метаболических механизмов антагонистических взаимодействий между аспирином и ИАПФ [16]. В метаболизме аспирина и эналаприла малеата прослеживается ряд общих моментов, связанных с их биотрансформацией в организме. Эналаприла малеат, являясь пролекарством, превращается в активную форму – эналаприлат под действием эстераз путем гидролиза [16]. Этот процесс происходит преимущественно в печени и в значительно меньшей степени в крови, почках, головном мозге. Гидролитическая активация эналаприла малеата является важнейшим условием терапевтического действия препарата [16]. В свою очередь при приеме аспирина происходит гидролиз эфирной группы препарата эстеразами, что ведет к образованию первичного метаболита – салициловой кислоты [16]. Гидролиз аспирина также осуществляется неспецифическими эстеразами. Предположение о сходстве процессов метаболической трансформации аспирина и эналаприла малеата подтверждается сведениями о близком по време-

ни достижении максимальной концентрации в крови (3–4 часа) метаболитов этих лекарств [16].

Таким образом, есть основание предполагать, что пролекарственные формы ИАПФ, в частности эналаприла малеат, и аспирин могут находиться в конкурентных взаимоотношениях в процессе печеночного метаболизма, что снижает эффективность ИАПФ.

Блокада фермента циклооксигеназы, нарушение синтеза простаглицина и простаглицлинов Е, вызываемые аспирином, могут ослаблять эффекты тех групп препаратов, которые в основе своего действия имеют активацию синтеза простаглицина [16]. Из средств лечения ХСН к ним относятся в первую очередь ИАПФ, а также Д, β -АБ, антагонисты альдостерона. Это, в свою очередь ослабляет эффект ИАПФ.

Выводы

На фоне СТ у больных со II и III ФК ХСН при улучшении клинического состояния (увеличении

дистанции, пройденной во время тбмх, и уменьшении количества баллов по ШОКС) происходит выраженное снижение уровней провоспалительных цитокинов и СРБ.

На фоне СТ + аспирин отсутствовало одновременное снижение уровней провоспалительных цитокинов и СРБ, а нередко наблюдался их рост при II и при III ФК ХСН.

Уровни провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , в сыворотке крови и СРБ в плазме крови являются параметрами, объективизирующими тяжесть состояния пациентов с ХСН.

При необходимости комбинированного назначения ИАПФ и аспирина пациентам с ХСН оптимально включать в эту комбинацию ИАПФ, изначально являющиеся активной лекарственной формой и не подвергающиеся гидролитической трансформации в печени. Подобная комбинация предотвратит конкуренцию ИАПФ и аспирина в процессе печеночного метаболизма и повысит эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Cohn JN. The management of chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 490–8.
2. Bachetti T, Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation. Eur Heart J 1998; 19: 681–2.
3. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной. Тер архив 2000; 4: 77–80.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Кардиология 2001; 5: 100–4.
5. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология 1999; 3: 66–72.
6. Ольбинская Л.И., Игнатенко СБ. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Тер архив 2001; 12: 82–4.
7. Ольбинская Л.И., Игнатенко СБ., Маркин С.С. Фактор некроза опухолей в плазме крови и морфофункциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца. Динамика под влиянием лечения. Тер архив 2003; 2: 54–8.
8. Ситникова М.Ю., Хмельницкая К.А., Максимова Т.А. и др. Влияние ингибиторов АПФ на цитокиновую активацию и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Гедон Рихтер в СНГ 2001; 4(8): 62–4.
9. Buttkle TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. Immunol Today 1994; 5: 7–10.
10. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly. Arterioscler Thromb Vase Biol 2000; 20: 1057–60.
11. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003г.). Ж серд недостат 2003; 4: 6(22): 276–97.
12. Fukuzawa M, Satoh J, Sagara M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress product of tumor necrosis factor-alpha in vitro and in vivo. Immunopharmacology 1997; 36(1): 49–66.
13. Koller-Strametz J, Pacher R, Fery B, et al. Circulating tumor necrosis factor levels in chronic heart failure: relation to its soluble receptor II, interleukin-6 and neurohumoral variables. Heart Lung Transpl 1998; 17: 356–62.
14. Liu L, Zhao S-P. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy. Intern J Cardiol 1999; 69: 77–82.
15. Samsonov M, Nasonov E, Werner-Felmayer G, et al. Captopril and the effect of interferon gamma on monocytes. Arch Intern Med 1993; 153: 1138–42.
16. Савенков М.П., Иванов С.Н., Бродская С.А. Антигипертензивный эффект эналаприла и лизиноприла при применении НПВС. Тер архив 2001; 9: 27–31.

Поступила 02/05–2007