

## 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- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) 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 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , 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),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -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 клинико-диагностического значения динамического изучения маркеров хронического воспаления: ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  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 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  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* <sup>°</sup>             | 6,5±0,5              | 6,3±0,3           |
| 90-й день         | 4,3±0,1              | 3,1±0,5 <sup>^</sup> <sup>#</sup> | 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* <sup>°</sup>             | 180,5±15,3           | 220,6±25,6               |
| 90-й день         | 364,3±23,9           | 448,5±29,3 <sup>^</sup> <sup>#</sup> | 210,4±24,7           | 260,3±20,3 <sup>^^</sup> |

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 <sup>°</sup> ^ | 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 <sup>°</sup> ^ | 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 <sup>°</sup> ^   | 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-1α, ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α, в сыворотке крови и СРБ в плазме крови являются параметрами, объективирующими 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