М.А.Степченко

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ

Курский государственный медицинский университет

Представлены результаты исследования цитокинового статуса и эндотелиальной функции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертонией. Выявлено наличие провоспалительной цитокинемии. Проведена сравнительная оценка эффективности коррекции нарушений цитокинового статуса и эндотелиальной дисфункции при терапии метопрололом сукцинатом и комплексной терапии беталоком-ЗОК в сочетании с эналаприлом. Установлена противовоспалительная активность препаратов и потенцирование корригирующего влияния комплексной терапии на цитокиновый статус и эндотелиальную дисфункцию у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией.

Актуальность. Во многих исследованиях была показана взаимосвязь уровня АД и риска развития коронарной болезни сердца (1, 12, 19, 20, 23, 26). На этапах развития сердечно-сосудистого континуума, артериальная гипертензия (АГ) сама по себе может вызывать относительную коронарную недостаточность (1, 12, 13).

АГ часто сочетается с ИБС, диагностирующейся у 60% больных истинной полицитемией (ИП) и усугубляющей ее течение (9, 24).

Истинная полицитемия является системным заболеванием крови, однако, по характеру и частоте осложнений – это, также, сердечно-сосудистая патология (9, 27). В связи с интенсификацией патогенетической терапии больных ИП и существенным увеличением продолжительности их жизни, АГ и ИБС во многом определяют прогноз данной категории больных, поэтому изучение механизмов развития сердечно-сосудистой патологии при ИП приобретает большое практическое значение.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистой патологии (4, 5, 14, 15, 23). С этой точки зрения особый интерес представляет изучение функционального состояния эндотелия у больных АГ с полицитемией.

Установлено, что провоспалительные цитокины обладают способностью индуцировать гипертрофию миокарда (22, 28), повышать прокоагулянтную активность крови, усугублять гиперлипидемию.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют в пользу участия локального и системного воспаления в развитии атеросклероза.

Установлено, что активированные эндотелиальные клетки экспрессируют различные цитокины. В этой связи представляет интерес изучение функционального состояния эндотелия и роли изменений цитокинового статуса в формировании сердечно-сосудистой патологии у больных ИП. Кроме того, безусловный интерес представляет изучение вазопротективной и иммунотропной активности антиангинальных препаратов, применяемых в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит разработать дифференцированные подходы к терапии, контролировать прогрессирование заболевания.

Цель работы: изучение нарушений функционального состояния эндотелия, цитокинового статуса и их коррекции метопрололом сукцинатом и эналаприлом при АГ у больных истинной полицитемией.

Материал и методы исследования. Обследовано 126 больных ИП, из них 69 мужчин и 57 женщин в возрасте 39-64 лет (средний возраст 52,4±1,44 года). Средняя продолжительность ИП составила 9,26±3,21 года. Артериальная гипертензия II ст. имела место у 51,4% больных. Длительность АГ колебалась от 6 месяцев до 12 лет. У 22 больных с сочетанной патологией диагностирована I стадия ИП, у 43 пациентов – II стадия, из них у 23 человек с миелоидной метаплазией селезенки. Группу сравнения составили 34 больных с АГ II степени без истинной полицитемии. Группа контроля была представлена 30 здоровыми донорами.

Содержание в сыворотке провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ-γ) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

Состояние эндотелиальной функции оценивали по уровню циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК) (Hladovec J., с соавт., 1978), содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Amersham) и сосудодвигательную активность плечевых артерий оценивали по методу Ивановой О.В. с соавт., 1998.

Из исследования были исключены больные с обострением ИП. Базисная терапия больных ИП включала комбинацию средств циторедуктивной терапии с кровопусканиями, а также дезагрегантную терапию.

Пациенты с сопутствующей АГ II степени в зависимости от проводимой терапии были разделены на следующие группы: больные 1-ой группы (35 человек) получали метопролол сукцинат пролонгированного действия (беталок-ЗОК) в дозе 150 мг ± 50 мг/сут. + эналаприл 15 ± 5 мг/сут; больные 2-ой группы (30 пациентов) – беталок ЗОК 150 мг ± 50 мг/сут. в течение 12 месяцев.

Оценка иммунного статуса, состояния функции эндотелия определялись дважды до и после 12 месяцев лечения. Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения ИП и исключить сопутствующие заболевания. Данные подвергнуты стандартной статистической обработке с использованием прикладных программ Microsoft, Excel for Windows XP.

Полученные результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали достоверное повышение концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ-γ у пациентов с АГ II ст. по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ИП в сочетании с АГ на фоне терапии беталоком-ЗОК и эналаприлом.

Группы обследованных	n	ФНО-α (пкг/мл)	ИЛ-1β (пкг/мл)	ИЛ-6 (пкг/мл)	ИЛ-8 (пкг/мл)	ИНФ-γ (пкг/мл)
Контроль	30	32,4±3,6	35,4±4,1	15,8±3,9	8,8±2,4	9,8±1,2
Больные АГ II степени на фоне I стадии ИП						
До лечения	22	244,6±32,2^{*1}	212,4±17,5^{*1}	82,8±10,3^{*1}	58,6±3,3^{*1}	18,8±0,6^{*1}
Терапия беталок-ЗОК + эналаприл	12	82,6±7,2^{*2}	68,4±6,9^{*2}	48,3±1,2^{*2}	14,6±3,1^{*2}	6,9±1,7^{*2}
Терапия беталоком-ЗОК	10	94,3±6,4^{*2}	108,2±8,3^{*2}	53,2±2,1^{*2}	27,5±3,6^{*2}	11,2±1,6^{*2}
Больные АГ II степени на фоне II А стадии ИП						
До лечения	20	366,8±39,2^{*1}	264,5±32,6^{*1}	122,7±11,4^{*1}	104,7±9,2^{*1}	19,1±1,6^{*1}
Терапия беталок-ЗОК + эналаприл	10	228±8,4^{*5}	142,3±5,3^{*5}	78,3±9,2^{*5}	72,5±4,6^{*5}	12,7±0,5^{*5}
Терапия бетало-ком-ЗОК	10	254,5±7,2^{*5}	154,2±6,4^{*5}	88,6±6,5^{*5}	62,2±4,1^{*5}	14,5±1,3^{*5}
Больные АГ II степени на фоне II Б стадии ИП						
До лечения	20	348,6±35,2^{*1}	274,5±26,6^{*1}	129,4±12,4^{*1}	106,6±13,2^{*1}	18,1±1,6^{*1}
Терапия беталок-ЗОК + эналаприл	13	228,5±8,2^{*8}	142,3±3,5^{*8}	84,3±7,1^{*8}	76,3±4,6^{*8}	11,9±1,2^{*8}
Терапия бетало-ком-ЗОК	10	248,5±7,4^{*8}	162,1±2,6^{*8}	94,2±6,5^{*8}	62,2±3,1^{*8}	13,5±1,3^{*8}

Сочетанная патология характеризовалась более высоким уровнем провоспалительной цитокинемии в сравнении с показателями больных АГ без клинических и лабораторных проявлений истинной полицитемии. При этом выявлены достоверные различия в содержании провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии течения ИП. Наличие эритремической стадии, особенно с миелоидной метаплазией селезенки в сочетании с АГ II ст. характеризовалось наиболее высоким уровнем провоспалительных цитокинов (табл. 1). Содержание ФНО-α в этой группе больных было на 90,8%, ИЛ-1β на 87,2%, ИЛ-6 на 87,8%, ИЛ-8 на 91,7%, ИНФ-γ на 45,9% выше, чем у больных АГ в сочетании с начальной стадией ИП, что, вероятно обусловлено тем, что во II Б стадии ИП наиболее часто наблюдаются рецидивирующие тромботические и геморрагические осложнения.

Максимальный уровень исследуемых цитокинов имел место при длительности течения ИП и АГ более 7 лет. (ФНО-α – 316,4±43,4 пкг/мл; ИЛ-1β – 244,4±29,2 пкг/мл; ИЛ-6 – 99,3±13,7 пкг/мл; ИЛ-8 – 98,8±12,5 пкг/мл; ИНФ-γ – 19,8±1,4 пкг/мл). Провоспалительные цитокины способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда, участвуют в процессах ремоделирования левого желудочка (5), играют важную роль в реализации процессов регуляции тонуса сосудов, дисфункции эндотелия (2, 16).

Высокая концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови способствует процессам гиперкоагуляции крови, нарушениям сосудистого тонуса, являясь пусковым механизмом формирования и прогрессирования АГ, также способствует возникновению рецидивов ИП с более выраженными нарушениями гемостаза, формированию постэритремического миелофиброза, опухолевой прогрессии заболевания.

В настоящее время большая роль в ремоделировании сосудов отводится дисфункции эндотелия (8). Поскольку тонус и проницаемость сосудов, адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, ангиогенез, тромбогенность и тромборезистентность являются эндотелийзависимыми процессами (10).

Представляло интерес изучение состояния эндотелия сосудистой стенки при ИП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. В качестве одного из диагностических тестов, характеризующих состояние эндотелия сосудистой стенки, рассматривается определение количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток в крови (ЦЭК).

Определено повышение содержания ЦЭК у больных АГ II ст. (6,6±0,7 кл/мкл, $p<0,01$) в сравнении с контролем (3,4±0,5 кл/мкл). У больных АГ на фоне ИП выявлено увеличение числа ЦЭК параллельно с прогрессированием ИП, при этом достоверность различия показателей отмечена между всеми сравниваемыми группами. Наиболее высокое содержание ЦЭК имело место у больных АГ на фоне II ст. ИП с миелоидной метаплазией селезенки (14,3±0,8 кл/мкл).

В качестве маркера эндотелиальной функции при сердечно-сосудистой патологии рассматривается уровень эндотелиальных пептидов в плазме крови. Эндотелин-1, являясь мощным вазоконстриктором, уменьшает просвет резистентных сосудов и, соответственно, приводит к значительному повышению периферического сопротивления (5, 21). Освобождение ЭТ-1 можно ожидать в ответ на любое локальное изменение условий кровотока (5). К стимулирующим факторам имеют отношение напряжение сдвига, гипоксия, гиперпродукция ФНО-α и интерферонов, тромбина, а также активированные тромбоциты и др.

Проведенные исследования показали повышение содержания ЭТ-1 у больных АГ II ст. (8,42±1,3 нг/л, $p<0,05$) в сравнении со здоровыми (4,36±0,5 нг/л). У больных с сочетанной патологией уровень ЭТ-1 на 44,2% превышал величину в группе больных АГ без ИП. Отмечен достоверно более высокий уровень ЭТ-1 в группах больных ИП в эритремическую стадию (11,8±2,1 нг/л, $p<0,05$ у пациентов во IIБ ст. ИП). Установлено нарастание концентрации ЭТ-1 параллельно длительности ИП. Максимальный уровень ЭТ-1 (12,98±0,7 нг/л, $p<0,05$) отмечен у больных при длительности заболевания более 7 лет. Определена прямая корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и количеством ЦЭК в сыворотке крови больных АГ на фоне ИП ($r=0,67$; $p<0,01$).

Наряду с лабораторными тестами, распространенным методом оценки эндотелиальной функции является изучение сосудодвигательной реакции плечевой артерии с использованием ультразвука. Проба для оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) была проведена у больных АГ II ст. и пациентов с АГ II ст. в сочетании с ИП.

Относительное расширение плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных АГ II ст. было достоверно меньшим, чем в контрольной группе 5,4±1,7% и 10,5±2,3% соответственно, при этом наименьший показатель ЭЗВД был зарегистрирован в группе больных сочетанной патологией и составил 2,6±1,3, $p<0,01$. В группе больных АГ на фоне ИП при реактивной гиперемии определялось менее значительное (в среднем на 37% ниже контрольного уровня) изменение скорости кровотока. Средний уровень дилатации, вызванный потоком, был более чем в 3,2 раза ниже у больных АГ и ИП в сравнении с контролем. У пациентов АГ II ст. на фоне IIБ стадии истинной полицитемии относительное расширение плечевой артерии было наименьшим (1,9±1,3%, $p<0,05$), в сравнении с больными АГ II ст. и пациентами АГ на фоне I и IIА стадии истинной полицитемии. Следует отметить, что с увеличением длительности течения ИП и АГ, показатель относительной дилатации плечевой артерии претерпевал незначительные изменения.

Определена обратная корреляционная зависимость между концентрацией ЭТ-1 в плазме крови и уровнем ЭЗВД ($r=-0,78$, $p<0,001$) у больных АГ на фоне эритремической стадии ИП с миелоидной метаплазией селезенки, также обратная связь обнаружена между количеством ЦЭК и ЭЗВД ($r=-0,57$, $p<0,05$).

Таким образом, проведенные исследования показали большую тяжесть эндотелиальной дисфункции у больных АГ на фоне ИП в сравнении с группой пациентов с АГ II ст. без ИП. Установлена прямая взаимосвязь между концентрацией ЭТ-1, ЦЭК и обратная зависимость между данными показателями и величиной ЭЗВД.

Данные корреляционного анализа показали наличие высокой степени корреляционной зависимости между показателями эндотелиальной функции и цитокинового статуса у больных АГ II ст. в сочетании с ИП (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями эндотелиальной функции и уровнем провоспалительных цитокинов у больных АГ II ст. на фоне ИП

Показатели эндотелиальной функции	Провоспалительные цитокины				
	ФНО-α	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИНФ-γ
ЭТ-1	r=0,76**	R=0,81**	r=0,66**	r=0,63**	r=0,47*
ЭЗВД	r=-0,56**	R=-0,53**	r=-0,62**	r=-0,72**	r=-0,37*
ЦЭК	r= 0,36*	r= 0,48	r= 0,55**	r= 0,46*	r= 0,43*

Примечание: * - $p<0{,}05$; ** - $p<0{,}01$

Таким образом, проведенные исследования выявили наличие корреляционной зависимости между показателями иммунного статуса и маркерами эндотелиальной дисфункции, что свидетельствует об участии провоспалительной цитокинемии в интенсификации процессов повреждения эндотелия сосудов у больных АГ на фоне ИП.

Коррекция эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистой патологии является актуальной задачей, решение которой позволит оптимизировать терапию заболеваний. В нашей работе проведено изучение эффективности влияния терапии метопрололом сукцинат и эналаприлом на цитокиновый статус и эндотелиальную дисфункцию у больных АГ на фоне ИП.

Исследования показали корригирующее влияние беталока-ЗОК на содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АГ на фоне ИП (табл. 1). У больных АГ на фоне I стадии ИП после 12 месяцев терапии беталоком-ЗОК достигнуто снижение содержания сывороточных цитокинов: ФНО-α на 51,5%, ИЛ-1β на 49,9%, ИЛ-6 на 35,7%, ИЛ-8 на 53,1%, ИНФ-γ на 40,4%. Комплексное лечение беталок-ЗОК + эналаприл сопровождалось более эффективным корригирующим влиянием на провоспалительную цитокинемию, что характеризовалось уменьшением уровня ФНО-α на 66,2%, ИЛ-1β на 67,8%, ИЛ-6 на 41,7%, ИЛ-8 на 75,1%, ИНФ-γ на 63,3%.

Сравнительная оценка результатов лечения у больных АГ в сочетании с ИП в эритремическую стадию заболевания показала, что назначение беталока-ЗОК приводило к достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов, при этом в группе пациентов, получавших комплексную терапию (беталок-ЗОК + эналаприл) было достигнуто достоверно большее снижение изучаемых показателей: ФНО-α на 37,8%, ИЛ-1β на 46,2%, ИЛ-6 на 36,2%, ИЛ-8 на 30,8%, ИНФ-γ на 33,5% в сравнении с монотерапией. Изучение эффективности влияния терапии на параметры эндотелиальной функции показало следующие результаты. Монотерапия беталоком-ЗОК во всех обследуемых группах также характеризовалась эффективной коррекцией уровня ЭТ-1. У больных АГ с начальными проявлениями ИП лечение беталоком-ЗОК сопровождалось снижением концентрации ЭТ-1 до 7,68±0,61 нг/л, $p<0{,}05$ (исходный уровень составил 9,4±1,9 нг/л, $p<0{,}05$), после комплексной терапии с эналаприлом – 6,02±0,43 нг/л ($p<0{,}01$).

У больных с АГ на фоне развернутой стадии ИП наблюдалась аналогичная динамика: после монотерапии беталоком-ЗОК содержание ЭТ-1 снизилось до 7,98±0,7 нг/л, $p<0{,}05$, после комплексной терапии составило – 6,34±1,03 нг/л, $p<0{,}05$. Также отмечено достоверно более выраженное уменьшение количества ЦЭК у больных с АГ на фоне ИП при использовании комплексной терапии в сравнении с монотерапией на 28,1% и 46,3% соответственно.

Исследования показали увеличение ЭВЗД плечевой артерии у больных АГ с различными стадиями течения истинной полицитемии после 12-месячной терапии беталоком-ЗОК, при этом более выраженная динамика отмечена у больных IIA ст. Среднее значение ЭЗВД после лечения беталоком-ЗОК у больных АГ на фоне IIA стадии ИП составило 7,34±1,4%, $p<0,05$, что свидетельствовало об улучшении эндотелиальной функции сосудистого русла. Комбинированное использование беталока-ЗОК с эналаприлом у пациентов с данной стадией ИП способствовало незначительному увеличению ЭЗВД (7,52±2,1%), достоверной разницы между показателями достигнуто не было.

У больных с АГ при IIБ ст. ИП положительная динамика заключалась в значимом увеличении ЭЗВД на фоне комплексной терапии, относительный прирост величины ЭЗВД составил 6,7±1,4% в сравнении с 4,8±2,1% на фоне монотерапии беталоком-ЗОК.

Таким образом, полученные в исследовании результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии терапии метопрололом сукцинат на нарушения цитокинового статуса и эндотелиальную дисфункцию у больных АГ на фоне ИП, более выраженном на ранних этапах формирования заболевания. Комбинация эналаприла с беталоком-ЗОК приводит к потенцированию противовоспалительной и вазопротективной эффективности терапии, что связано со способностью препаратов восстанавливать нормальную деятельность B_2 брадикининовых и ряда других рецепторных систем, а также синтез эндогенного NO, нивелировать вазоконстрикторные эффекты, замедлять ремоделирование стенок сосудов, сердца, способствовать снижению агрегации тромбоцитов.

Выводы. У больных АГ на фоне ИП прогрессирование заболевания сопряжено с увеличением уровня провоспалительных цитокинов. Отмечена высокая степень корреляционной зависимости между показателями цитокиновго статуса и эндотелиальной функции, что свидетельствует о патогенетической роли изменений цитокинового статуса в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных АГ на фоне ИП.

Установлено корригирующее влияние на провоспалительную цитокинемию и эндотелиальную дисфункцию терапии беталоком-ЗОК, наиболее значимый эффект наблюдался на ранних этапах развития заболевания (у больных АГ на фоне I ст. ИП). Комбинация эналаприла и метопролола характеризуется потенцированием результативности влияния терапии на изучаемые показатели.

Литературы

1. Беленков, Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум /Ю.Н.Беленков //Сердечная недостаточность. - 2005г. - Т. 3, № 1. - С. 7-11.

2. Беленков, Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: Новая теория старого заболевания / Ю.Н.Беленков, Ф.Т.Агеев, В.Ю.Мареев //Сердечная недостаточность. – 2000. – Т 1, № 4. – С. 135-138.

3. Белоусова, Е.В. Состояние минутного объёма сердца у больных полиглобулиями /Е.В.Белоусова //Экспер. и клинич. радиология (Киев). – 1971. - № 7. – С. 50-52.

4. Гуревич, М.А. Хроническая сердечная недостаточность /М.А.Гуревич //Мед. информ. Агентство. - М., 2005. - 280 С.

5. Карпов, Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы /Ю.А.Карпов //Сердечная недостаточность. – 2005. - Т. 3, № 1. - С. 22-24.

6. Ковалев, И.А. Факторы риска развития дисфункции эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и у больных коронарным

атеросклерозом. /И.А.Ковалев, Г.И.Марцинкевич, Т.Ф.Суслова //Бюл. сиб. медицины. – 2002. - № 1. – с. 45-52.

7. Маколкин, В.И. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: фармакотерапия с позиций патогенетической взаимосвязи /В.И.Маколкин //РМЖ. - 2003. - Т. 11, № 27.

8. Маколкин, В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни /В.И.Маколкин, В.И.Подзолков, В.И.Павлов и др. //Кардиология. – 2003. - №5. – С. 60-67.

9. Мартынов, А.И. Сердечно-сосудистая патология при истинной полицитемии /А.И.Мартынов, Г.Н.Гороховская, В.В.Соболева //М., ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 71 С.

10. Мишустина, М.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической болезнью почек /М.А.Мишустина, И.Ю.Панина, А.В.Смирнов и др. //Нефрология. – 2004. – Т.8, № 2. – С. 75-78.

11. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. - М., Медицина. - 1965.

12. Ольбинская, Л.И. Общность патогенеза АГ и ХСН /Л.И.Ольбинская //Сердечная недостаточность. - Т. 3, № 1. - С. 17-18.

13. Преображенский, Д.В. Особенности лечения ХСН у больных артериальной гипертензией /Д.В.Преображенский, И.И.Столярова //Consilium medicum. – 2004. - Т. 6, №11.

14. Сидоренко, Б.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. / Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А. // Кремлевская медицина. Клинич. вестн. – 1999. - № 2. – С. 1824.

15. Ющук, Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е.Н. Ющук, Ю.А.Васюк, А.Б.Хадзнгова и др. // Клиническая фармакология и фармакотерапия – 2005 – Т. 1, № 5. - С. 85-87.

16. Ярема, Н.З. Роль цитокинов/ Н.З. Ярёма, П.С.Назар// Врачеб. дело.- 1997. - №4.- С. 89-90.

17. Biasucci, I.M. Elevater Levels of interlinkin – 6 in unstable angina. / I.M. Biasucci // Circulation – 1996. - №94. – P. 874.

18. Blum, A. Role of cytorines in heart failure /A.Blum // Am. Heart – 1998 – Vol. 35 – P. 181 – 186.

19. Ezzati, M. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors /M. Ezzati, S.V.Hoorn, A.Kodgers et al. //Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 271 – 280.

20. Ezzati, M. Seiected major risk factors and global and regional burden of disease / M.Ezzati, A.D.Lopez, A.Rodgers et. al. // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1347 – 1360.

21. Mombonli, J.V. Endothelial dyafunction: from physiology to therapy/J.V.Mombonly, P.M. Vanhontte //J. Mol. Cell. Cardiol. – 1999. – Vol. 31. – P. 61-74.

22. Finkel, M.S. Negative inotropic effects of cytocins on the heart mediated by nitric oxide / M.S.Finkel, C.V.Oddis, T.D.Jacob et. al. //Science. - 1992. - №57. – P. 387-389.

23. Age-specific relevance of usual blood pressur to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S.Lewington, R.Clarke, N.Qizilbash et. al. //Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903 – 1913.

24. Pearson, T.C. Hemorheologic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera. /T.C.Pearson // Semin. Tromb. Hemost. – 1997. – Vol. 23, № 5. – P. 433-439.

25. Seta, V. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. J. / V.Seta, K.Shon, B. Bozkurt et. al. //Cardiac Failure. - 1996. -№ 2. – P. 243-249.

26. Staessen, J.A. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised leuble-blind comparison of placebo and active treatment for older perients with isolated systolic hypertension. / J.A. Staessen, R.Fagard, Thijsl. et. al. //Lancet. – 1997. – Vol. – 350. – P.757-764.

27. Venegoni, P. Polycythemia and the heart / P.Venegoni, G.Cyprus, /Areview. Heart. Jnst.). – 1994. – Vol. 21, № 3. – P. 198-201.

28. Vokoyama, T. Jumor necrosis factor a provokes a hypertrophic growth respons in adult cardiac myocytes. /T.Vokoyama, M.Nakano, Y.L.Bednerrczyk et. al. //Circulation. - 1997. – Vol. 95. – P. 1247-1252.

29. Wei, C.M. Endotheli in human congestive heart failure /C.M.Wei, A.Lerman, K.I.Rodeneffer et. al. //Circulation. – 1989. – P. 1580-1586.

Abstract

M.A.Stepchenko

INFLUENCE OF HYPOTENSIVE THERAPY ON THE CONCENTRATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH POLYCITHEMIA VERA.

Kursk State Medical University

The results of cytokine status and endothelial function investigation of hypertensive patients with polycythemia vera are discussed in this article. Effectivity according influence or immune status and endothelial dysfunction Betalok-ZOK and combination Betalok-ZOK + Enalapryl therapy was compared. Complex therapy Betalok-ZOK and Enalapryl potentates anti-inflammatory activity of drugs their influence or the cytokine status and endothelial dysfunction of the patients in the arterial hypertension and polycythemia vera.