

УДК 616.12-008-07(312)

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н., Захарова Н.Б.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им.В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: elvirinka-85@mail.ru*

Сердечно-сосудистые заболевания представляют серьезную медико-социальную проблему, продолжают оставаться лидирующей причиной смерти в России. Фундаментальные исследования последних лет позволили уточнить факторы риска различных нозологических единиц патологии сердечно-сосудистой системы, патогенетические механизмы их развития, осуществить стандартизацию подходов к диагностике и лечению. С началом реализации национальных проектов стало возможным практическое осуществление и развитие профилактического направления в ведении пациентов с риском возникновения кардиоваскулярной патологии, реализация превентивных мер и эффективной диспансеризации. Однако в настоящее время отсутствует система активного выявления пациентов кардиологического профиля на ранних доклинических стадиях, что не позволяет снизить показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Проведен анализ литературы, посвященной возможности доклинической диагностики кардиоваскулярной патологии, представлены лабораторные и инструментальные показатели, которые можно рассматривать в качестве ранних маркеров повреждения сосудистой стенки.

Ключевые слова: донозологическая диагностика, факторы риска, предикторы сосудистых нарушений, молекулярные маркеры воспаления и ангиогенеза.

## MODERN POSSIBILITIES OF PRENOLOGICAL DIAGNOSTICS OF THE CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Dzhanaeva E.F., Shemetova G.N., Zakharova N.B.

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia  
(410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: elvirinka-85@mail.ru*

Cardiovascular diseases represent a serious medico-social problem, continue to remain leading reason of death in Russia. Basic researches of last years have allowed to specify risk factors of various nosological units of a pathology of cardiovascular system, pathogenetic mechanisms of their development, to carry out standardization of approaches to diagnostics and treatment. With the beginning of realization of national projects there was possible a practical realization and development of a preventive direction under the authority of patients with risk of occurrence cardiovascular pathologies, realization of preventive measures and effective prophylactic medical examination. However, now there is no system of active revealing of patients of a cardiology profile on early prenosological stages that doesn't allow to lower indicators of disease, death rate and invalidization from cardiovascular diseases as a whole. The analysis of the literature devoted to possibilities prenosological of diagnostics cardiovascular of a pathology is carried out, laboratory and tool indicators which can be considered as early markers of damage of a vascular wall are presented.

Key words: prenosological diagnosis, risk factors, predictors of vascular disorders, molecular markers of inflammation and angiogenesis.

Сердечно-сосудистая патология остается одной из ведущих проблем современной медицины. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 1,3 миллиона человек, около 100 тысяч из них составляют лица молодого возраста, при этом 375 тысяч человек в год становятся инвалидами вследствие ССЗ [2]. В 2010 году показатели смертности от болезней системы кровообращения составили 56,1% от общего числа умерших [6].

В последние годы в нашей стране создаются центры высокотехнологичной медицинской помощи для ряда различных категорий больных, в том числе для страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, что, несомненно, является благом для страны. Но высокие технологии индивидуальны (единичные случаи в масштабах страны) и направлены на лечение запущенных форм заболеваний, они не могут быть массовыми и поэтому в целом не влияют на демографические показатели по стране. Необходимо реорганизовать систему здравоохранения, чтобы развернуть ее лицом к основному массиву пациентов. На смену «болезнецентрической модели» оказания медицинской помощи приходит «здоровоцентрическая парадигма», со смещением акцента с больного человека на здорового.

Всё это вызвало выделение нового направления в профилактической медицине – донозологической диагностики, основанной на изучении клинических состояний, пограничных между здоровьем и болезнью, с использованием специфических методов и приборов для оценки и измерения функционального состояния организма человека [1; 3; 31; 46]. Основа донозологической диагностики заключается в измерении физических и физиологических качеств, психофизиологического состояния, т.е. качественных и количественных показателей здоровья и получении научно обоснованного ответа на вопрос о том, как далеко от возможной дезадаптации и развития заболевания находится человек. Задача, которая стоит перед донозологической диагностикой – определить какие профилактические мероприятия и когда необходимо провести для повышения уровня здоровья и предотвращения заболеваний.

Основным методом донозологической диагностики является скрининг больших массивов населения (от англ. «просеивание») – оценка состояния, поиск фактора риска или заболевания путем опроса, физикального обследования, аппаратного или лабораторного исследования или с помощью других процедур, которые могут быть выполнены относительно быстро [4; 29; 30]. В нашей стране уже 30 лет используются автоматизированные информационные системы (АИС) – как в клинической практике (диагностический комплекс «Анамнез-МТ», компьютерный диагностический комплекс RDC-Pneumo, автоматизированная система многофакторной оценки здоровья пациентов АСМОЗ и др.), так и в управлении – комплексная автоматизированная система медицинских осмотров (КАСМОИ), выявление заболеваний и оценка риска (ВЗОР), автоматизированный регистр населения (АРЕНА), автоматизированная система предрейсовых осмотров работников локомотивных бригад (АСПО), автоматизированная система количественной оценки риска основных патологических синдромов (АСКОРС). Сотрудниками кафедры поликлинической терапии СГМУ дополнена скрининговая система по выявлению экстрагенитальной патологии у женщин [5; 25–29; 30]. Актуальность применения АИС

существенно повышается в условиях первичного звена здравоохранения, на долю которого приходится до 80% объема медицинской помощи населению, и имеется необходимость оперативной обработки и анализа большого количества информации. Система АСКОРС включает в себя формализованную анкету, содержащую вопросы по жалобам, анамнестическим, генетическим и психологическим данным, особенностям труда, быта, питания, а также минимум объективных исследований (рост, вес, САД, ДАД, частота пульса).

На базе специализированных алгоритмов, разработанных на основе решающих правил теоремы Байеса, совокупность результатов опроса и основных объективных показателей используется для определения количественной меры риска основных патологических синдромов и состояний, АСКОРС позволяет выявлять риск как манифестированной патологии, так и донозологических стадий по 13 профилям: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения функционального состояния органов желудочно-кишечного тракта, печени, органов дыхания, мочеполовой, эндокринной и иммунной систем, определить уровень онкологической настороженности, выраженность риска неврологического синдрома, угрозы пограничных психических расстройств и алкогольной зависимости; прогнозировать риск беременности и родов у женщин с экстрагенитальной патологией. В ходе компьютерной обработки данных анкет выдается количественный эквивалент имеющегося риска. От 0 до 0,74 – низкий риск (здоровые лица), от 0,75 до 0,94 – средний риск (здоровые лица), от 0,95 до 1 – высокий риск («угрожаемые» лица). Далее проводится верификация диагноза традиционными методами обследования согласно стандартам ведения пациентов кардиологического профиля. Затем формируются потоки диспансерного наблюдения населения: первый поток – доманифестная стадия, ежегодное обследование (профосмотр); второй поток – лица с впервые выявленной патологией по данным скрининга (профилактические осмотры 2 раза в год); третий поток – больные с различной степенью компенсации.

С началом реализации национального проекта «Здоровье» регистрируется тенденция усиления первичного звена медицинской помощи, укрепление его материально-технической базы, появились дополнительные возможности совершенствования методов диагностики и лечения патологии сердечно-сосудистой системы. Стало возможным и доступным определение различных биомаркеров с помощью реакций иммуноферментного анализа. Однако хорошо известно, что определение таких традиционных факторов риска, как содержание в плазме холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), не всегда дает объективную картину вероятности развития ССЗ в исследуемой популяции. Описаны многочисленные случаи возникновения кардиологических заболеваний при подпороговом

содержании общего холестерина и ЛПНП. Не секрет, что у ряда пациентов первым проявлением коронарного атеросклероза становится внезапная смерть и инфаркт миокарда без каких-либо предшествующих симптомов. Это свидетельствует о том, что существующие способы оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний традиционными методами занижены и назрела потребность дополнительных исследований для определения риска в популяции, которая только кажется здоровой. В совокупности эти факты диктуют необходимость создания системы раннего выявления кардиоваскулярного риска, в связи с этим постоянно ведется поиск биомаркеров, определение которых позволило бы с большей долей вероятности получить информацию о наличии сбоев на доклиническом этапе формирования сердечно-сосудистой патологии. Такая информация будет иметь огромную профилактическую значимость, поскольку дает возможность ранней донозологической диагностики сердечно-сосудистой патологии и своевременной организации соответствующих профилактических мер уже на амбулаторном этапе. Всё это позволяет говорить о формировании «предиктивной медицины» как важнейшего направления профилактической медицины в целом [15–24; 27–31]. В качестве предикторов атеросклероза в настоящее время рассматриваются маркеры повреждения эндотелия (оксид азота, эндотелин-1) и факторы воспаления (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок), факторы ангиогенеза (MCP-1, ФРЭС).

По мнению американского исследователя Росса, инициирующим моментом к формированию атеросклеротической бляшки служит повреждение эндотелия (дисфункция эндотелия) [8; 9; 32; 33]. Дисфункцию эндотелия провоцируют: свободные радикалы, окисленные липопротеиды, гомоцистеин, повышенный уровень глюкозы, вирусы и хламидии, курение. Клетки эндотелия снабжаются не из капилляров, как все нормальные ткани, а путем диффузии из тока крови. Поэтому часто эндотелиальные клетки страдают от нехватки питательных веществ, и прежде всего аргинина, из которого вырабатывается оксид азота, необходимый для расширения сосудов [33–37]. При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин – PGI), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан A<sub>2</sub>, супероксид-анион).

В исследованиях Лутай М.И. (2004 г.) установлено, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации по данным «манжеточной» пробы и уровень эндотелина-1 в крови находятся в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [11–13]. Повышение уровня эндотелина-1 превышало почти в 2 раза контрольные цифры как у больных со стабильной, так и у пациентов с нестабильной (прогрессирующей)

стенокардией. Следовательно, степень нарушений комплекса указанных факторов при нарушениях функции эндотелия может служить неинвазивным индикатором подтверждения диагноза ИБС и отражать степень прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и их прогноз.

При ишемических состояниях, возникающих в процессе роста органа, происходит активация ангиогенеза (ФРЭС). ФРЭС – специфический митоген, направленный на эндотелиальные клетки, является ключевым регулятором ангиогенеза [14]. Молекулы факторов роста, в том числе и ФРЭС, связываются с рецепторами, инициируя целый каскад биохимических событий, в результате которых расщепляется оболочка сосудов. В образовавшиеся «дырки» эндотелиальные клетки выходят наружу и мигрируют. Ингибирование или снижение активности ФРЭС индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что вносит вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза.

В настоящее время появились данные, свидетельствующие об эссенциальной роли иммунного воспаления в атерогенезе [8]. В последнее время появились данные о том, что СРБ также имеет самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза и атеротромбоза. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, стимулировать продукцию – моноцитарный хемотаксический белок-1 – MCP-1. Человеческий MCP-1 продуцируется многими типами клеток, включая мононуклеарные клетки, тучные клетки, Т-клетки, остеобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки, клетки костного мозга, астроциты, эпителиальные клетки. Синтез MCP-1 индуцируется ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-4,  $\gamma$ -ИНФ. Он не обнаружен в нормальной сосудистой стенке, однако его экспрессия значительна в атеросклеротических бляшках в богатых макрофагами областях, прилегающих к липидному ядру, и в зонах инфаркта миокарда.

В экспериментальных исследованиях выявлены множественные регуляторные эффекты провоспалительных цитокинов в очаге атеросклеротического поражения, специфически связанные с патогенезом, при этом в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток: моноциты, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, однако ключевая роль принадлежит клеткам крови – моноцитам/макрофагам, которые продуцируют медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины. Наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1 и ИЛ-6 [7; 9; 10; 26; 32; 41; 45; 46]. Условием выработки ИЛ-1 моноцитами и макрофагами является их активация бактериальными и

иными продуктами (липополисахаридами, некоторыми экзотоксинами, митогенами), а также вследствие адгезии и фагоцитоза. ИЛ-1 может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе, повышает подвижность нейтрофилов, для ряда клеток является хемоаттрактантом, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции. ИЛ-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса как провоспалительный, гепатоцитактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия [40; 42–46]. Биологические эффекты ИЛ-6 сходны с таковыми ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . Прежде всего, это участие в реализации иммунной воспалительной реакции. ФНО- $\alpha$  преимущественно продуцируется моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия и тучными клетками. Цитотоксическое действие ФНО- $\alpha$  имеет комплексную природу. Обладая способностью индуцировать апоптоз, ФНО- $\alpha$  вызывает также генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. ФНО- $\alpha$  влияет на эндотелий, усиливая экспрессию на нем молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Было показано, что постишемическая реперфузия миокарда сопровождается выделением цитокинов.

Таким образом, использование скринингового этапа в работе с пациентами кардиологического профиля мы считаем необходимым, поскольку автоматизированный анкетный скрининг дает возможность активно выявлять пациентов кардиологического профиля, определять не только манифестированную патологию, но и ранние стадии заболеваний системы кровообращения; позволяет уточнить и оценить истинную распространенность и структуру сердечно-сосудистой патологии среди лиц молодого возраста; своевременно определить пациентам необходимый объем лечебно-реабилитационных или оздоровительных мероприятий. Выявление ранних маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , оксид азота, МСР-1, ФРЭС, эндотелин-1, С-реактивный белок), а также дислипидемии позволит сформировать группы риска и своевременно организовать проведение профилактических мероприятий на ранних этапах заболевания (еще до развития органических изменений в органах и системах), тем самым способствуя предупреждению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и преждевременной смертности населения.

## Список литературы

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Здоровье детей России как фактор национальной безопасности / ГУ НЦЗД РАМН. – 2008. – URL: <http://www.nczd.ru/art12.htm>.
2. Борзова О. Председатель комитета Государственной Думы по охране здоровья, выступление в Казани, акция «Ваше здоровье – будущее России». – Казань, 2011.
3. Величковский Б.Т. Стратегия охраны здоровья населения России. Патогенетическое обоснование медицинских и социальных приоритетов. – М. : РИО ГУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ. – 2003. – 32 с.
4. Вилянский М.П. Скрининг в массовых профилактических осмотрах (автоматизированная система) / М.П. Вилянский, Б.С. Кибрин, А.А. Чумороков. – М. : Медицина, 1987. – 160 с.
5. Герасименко Ю.А. Медико-социальные аспекты экстрагенитальной патологии у беременных и ее профилактика : авт. дисс. ... канд. мед. наук. – 1992. – 22 с.
6. Голикова Т.Д. Доклад на расширенном заседании Коллегии «Об итогах работы Минздравсоцразвития России в 2010 году и задачах на 2011 год».
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр. – М., 2009. – 80 с.
8. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / И.А. Ковалева [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 39-42.
9. Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. – Саратов : Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. – 129 с.
10. Липовецкий Б.М., Чураков Г.А. Клиническая оценка сниженного и повышенного уровня ЛПВП в плазме крови // Кардиология. – 2001. – Т. 41. – № 3. – С. 33-35.
11. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардиол. журн. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
12. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? // Укр. кардиол. журн. – 2002. – № 5. – С. 45-49.
13. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Дислипидемии: клиническое значение // Мистецтво лікування. – 2003. – № 1. – С. 12-16.
14. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 4. – С. 786-790.
15. Оганов Р.Г. Болезни сердца. Рук-во для врачей / Р.Г. Оганов, И.Г. Фомина // М. : Литера, 2006. – С. 1326.

16. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – 3 (11) : 10-14.
17. Оганов Р.Г., Галкин В.А., Масленникова Г.Я. Артериальная гипертензия – проблема поликлиническая // Терапевтический архив. – 2006. – № 1. – С. 6-9.
18. Оганов Р.Г. [и др.] Кардиоваскулярная профилактика в действии // Кардиология. – 2011. – С. 47-49.
19. Оганов Р.Г. [и др.] Организация Школ здоровья в первичном звене здравоохранения. Организационно-методическое письмо Минздрава РФ. – М., 2002. – 30 с.
20. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Л. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 4-7.
21. Оганов Р.Г. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваск. тер. и проф. – 2007. – Т. 6. – № 8. – С. 7-14.
22. Орлова Г.Г. Стратегия профилактической медицины в улучшении национального здоровья как приоритет социального государства : аналитический доклад для комиссии Совета Федерации. – М., 2007.
23. Руководство по медицинской профилактике / под ред. Р.Г. Оганова, Р.А. Хальфина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 464 с.
24. Сидоров П.И. Здоровье молодежи – здоровье нации // Высшее образование в России. – 2000. – № 3. – С. 39-42.
25. Струневская В.А. Пути оптимизации наблюдения женщин с болезнями органов дыхания при бесплодии : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2004. – 25 с.
26. Турна А.А., Торгузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 5. – С. 532-538.
27. Шеметова Г.Н. Патология подросткового возраста и её коррекция / учебно-методическое объединение по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России. – 2004. – 35 с.
28. Шеметова Г.Н. Современные тенденции распространения болезней костно-мышечной системы среди лиц молодого возраста и концепция их профилактики // Современные проблемы развития амбулаторно-поликлинической помощи и общеврачебной практики : сб. научн. тр. – Саратов : Изд-во СГМУ. – 2006. – С. 95-100.
29. Шеметова Г.Н., Красникова Г.В., Губанова Г.В. и соавт. Приоритеты профилактической работы при сердечно-сосудистой патологии среди лиц трудоспособного возраста. – Саратов : Изд-во СГМУ, 2011. – 216 с.



30. Шеметова Г.Н., Пшеничная Е.И., Дудрова Е.В. Использование скрининговой системы АСКОРС для активного выявления заболеваний внутренних органов на амбулаторно-поликлиническом этапе // Аспирантские чтения. Материалы межрегиональной конференции. – Саратов : Изд-во СГМУ. – Вып. 2. – 2008. – С. 217-218.
31. Шулутко Б.И. Вчера, завтра и сегодня реальной медицины // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – № 4 (58). – С. 75-81.
32. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интима артерий у больных ИБС / Н.Б. Кухтина [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 4. – С. 63-69.
33. Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев и соавт. // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 25-28.
34. Яровая Г.А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза. Распространение, классификация и основы механизма действия протеиназ // Лаб. медицина. – 2001. – № 4. – С. 75-80.
35. Anthony S., Leiper J., Vallance P. Endogenous production of nitric oxide synthase inhibitors // Vasc Med. – 2005. – 10 : S3-S9.
36. Hsu C.P., Huang C.Y., Wang J.S. Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 86 (4). – P. 1243-1249.
37. URL: <http://www.medhorsk.ru/hypertension/whybloodvesselgonecrazy.php>.
38. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase 2 and 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – № 2. – P. 368-372.
39. Kell R., Haunstetter A., Dengler T.J. et al. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. – Eur Heart J. – 2002. – 23 : 70-78.
40. Kleemann R., Zedelddr S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice // Cardiovasc Res. – 2008. – 79 : 360-376.
41. Libby P., Sukhova G., Lee R.T., Galis Z.S. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque // J. Cardiovasc Pharmacol. – 1995. – 25 : Suppl 2 : S9-S12.

42. Mancia G.; Gui de Backer et al / 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2007. – № 28. – С. 1462-1536.
43. Plenz G., Song Z.F., Tjan T.D. et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure // Eur Heart fail. – 2001. – 3 : 415-421.
44. World Health Organization. Mortality Country Fact Sheet. Estonia. [www.who.int](http://www.who.int). Murray J.L., Lopez A.D. The global burden of disease. WHO: Geneva (1996).
45. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. WorldHealthOrganization: Geneva, 2002.

### **Рецензенты**

Лифшиц Владимир Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина, г. Тамбов.

Горбань Владимир Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.