

© АКУЛЁНОК А.В., КОЗЛОВСКИЙ В.И., 2016

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ: ФОКУС НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ЭРИТРОЦИТОВ

АКУЛЁНОК А.В., КОЗЛОВСКИЙ В.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 25-32.

DIFFERENTIATED USE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS: FOCUS ON ENDOTHELIUM AND ERYTHROCYTES DAMAGE

AKULIONAK A.U., KOZLOVSKY V.I.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(4):25-32.

Резюме.

Цель – обосновать дифференцированное использование антигипертензивных средств с учётом повреждения эндотелия и эритроцитов.

Материал и методы. Число циркулирующих эндотелиальных клеток, содержание свободного гемоглобина измерены у 74 пациентов с артериальной гипертензией II степени при применении различных комбинаций антигипертензивных средств. Определено число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение $6,4 \pm 1,7$ лет наблюдения.

Результаты. Увеличение числа циркулирующих эндотелиальных клеток, содержания свободного гемоглобина ассоциировано с повышением риска инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени в течение $6,4 \pm 1,7$ лет. Применение комбинации «лизиноприл+гидрохлортиазид+амлодипин» сопровождалось наиболее выраженным снижением прогностически неблагоприятного числа циркулирующих эндотелиальных клеток и содержания свободного гемоглобина в сравнении с двухкомпонентной комбинацией «лизиноприл+гидрохлортиазид» ($p < 0,05$).

Заключение. Повышение уровня маркёров повреждения эндотелия и эритроцитов является предиктором неблагоприятного среднесрочного прогноза при артериальной гипертензии и фактором, определяющим возможность применять антигипертензивные средства дифференцированно.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелий, эритроциты, прогноз, антигипертензивные средства.

Abstract.

Objectives. To substantiate the differentiated use of antihypertensive drugs with endothelium and erythrocytes damage taken into account.

Material and methods. The number of circulating endothelial cells, the level of free hemoglobin were measured in 74 patients with arterial hypertension of the 2nd degree when applying various combinations of antihypertensive agents. The number of adverse cardiovascular events within $6,4 \pm 1,7$ years of observation was determined.

Results. The increase in the number of circulating endothelial cells, the level of free hemoglobin is associated with an increased risk of myocardial infarctions, strokes, deaths in patients with hypertension of the 2nd degree within $6,4 \pm 1,7$ years. The use of the combination «lisinopril+hydrochlorothiazide+amlodipine» was accompanied by the most pronounced reduction in the prognostically unfavorable number of circulating endothelial cells and the level of free hemoglobin in comparison with two-component combination «lisinopril+hydrochlorothiazide» ($p < 0,05$).

Conclusions. The increase in the level of markers of endothelium and erythrocytes damage is a predictor of unfavorable medium-term prognosis in arterial hypertension and a determinant of the possibility to use antihypertensive agents differentially.

Key words: arterial hypertension, endothelium, erythrocytes, prognosis, antihypertensive drugs.

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся ведущей причиной сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости во всём мире [1]. Уровень артериального давления (АД) является важным, но не единственным фактором, определяющим прогноз и тактику лечения при АГ. Установлено, что с наличием и тяжестью АГ ассоциирована степень повреждения эндотелия [2]. Выявлена связь между дисфункцией/повреждением эндотелия и внутрисосудистым гемолизом [3]. Повреждение эндотелия и эритроцитов ассоциированы с увеличением общего периферического сопротивления сосудов, прогрессированием атеросклероза и АГ, поражением органов-мишеней [4, 5, 6].

Оценка повреждения эндотелия и эритроцитов может быть перспективным подходом в прогнозировании сердечно-сосудистого риска. Различный исходный общий сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ определяет различия в тактике антигипертензивной терапии, что позволяет получить максимальный эффект от терапии АГ [7]. Определено, что применение антигипертензивных лекарственных средств (АГС) сопровождалось уменьшением сердечно-сосудистого риска, что обусловлено как зависимыми от артериального давления (АД) [8], так и негемодинамическими эффектами АГС [9]. Установлено, что АГС имели различную эффективность в отношении коррекции дисфункции эндотелия и других нарушений микроциркуляции [10].

В связи с вышеизложенным, актуально обоснование дифференцированного использования антигипертензивных средств с учётом повреждения эндотелия и эритроцитов.

Материал и методы

В кардиологическом отделении Витебской городской центральной клинической больницы проведено обследование и лечение 74 пациентов с АГ II степени в сочетании с неосложнённым гипертоническим кризом (ГК). Для купирования ГК применяли следующие АГС перорально [11]: каптоприл 12,5-25 мг, нифедипин 10 мг, пропранолол 40 мг, фуросемид 40-80 мг, клонидин 0,075-0,015 мг.

Среди пациентов с АГ (средний возраст $58 \pm 7,1$ лет) были 31 (41,9%) мужчина и 43 (59,1%) женщины. Все пациенты состояли на диспансерном учёте в связи с наличием АГ;

продолжительность АГ составила $10,7 \pm 8,2$ лет. Критерии включения пациентов в исследование: диагноз эссенциальной АГ II степени в сочетании с неосложнённым ГК. Критерии исключения пациентов из исследования: возраст менее 30 лет или свыше 70 лет, вторичные формы АГ, злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) (по классификации NYHA), печёчно-клеточная и терминальная почечная недостаточность, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, перенесенный менее шести месяцев назад, сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз, беременность, предшествующий исследованию приём нестероидных противовоспалительных средств, не прямых антикоагулянтов.

Среди пациентов выделили три группы комбинированной двух- и трёхкомпонентной антигипертензивной терапии: в 1-ой группе ($n=21$) пациенты принимали лизиноприл (10 мг 1 раз в сутки) в комбинации с гидрохлортиазидом (ГХТ) (25 мг 1 раз в сутки) и амлодипином (5 мг 1 раз в сутки), во 2-ой ($n=18$) – лизиноприл (10 мг 1 раз в сутки) в комбинации с ГХТ (25 мг 1 раз в сутки), в 3-ей ($n=21$) – лизиноприл (10 мг 1 раз в сутки) в комбинации с ГХТ (25 мг 1 раз в сутки) и атенололом (50 мг 1 раз в сутки). Средняя продолжительность лечения в стационаре составила 10 ± 2 дня.

Программа обследования контрольной группы и пациентов с АГ II степени включала: сбор жалоб, индивидуального и семейного медицинского анамнеза, физикальное исследование на предмет выявления вторичной АГ, поражения органов-мишеней и ожирения, лабораторное и инструментальное обследование согласно рекомендациям [11]. С помощью микроскопа Micros MC-300 (ХР) (Австрия) определяли число циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методу [12]. Содержание свободного гемоглобина (СГ) в сыворотке крови определяли методом [13] с помощью спектрофотометра PV1251 С «СОЛАР» (Беларусь). Исследование числа ЦЭК, содержания СГ осуществляли при ГК (в течение первых суток от момента поступления в стационар) и

в конце стационарного лечения.

В течение $6,4 \pm 1,7$ лет в группе пациентов отслеживали следующие неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС): инфаркты миокарда (ИМ), мозговые инсульты (МИ) и летальные исходы (ЛИ) в связи с болезнями системы кровообращения. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью электронных таблиц Excel 7 («Microsoft», USA), пакета прикладных программ Statistica 10.0 («StatSoft», USA) и MedCalc 10.2 (MedCalc Software, Belgium). Применялись методы непараметрического анализа с использованием критериев Вилкоксона, Манна-Уитни, критерия согласия хи-квадрат (χ^2). Анализ выживания проводили по методу Каплана-Мейера. Выявление факторов высокого риска сердечно-сосудистых исходов, установление пороговых значений этих факторов проводили с помощью логистического регрессионного анализа и ROC-анализа [14]. Разработка подхода к дифференцированному применению АГС включала:

1. Исследование числа ЦЭК, содержания СГ в группах пациентов, получавших различные АГС.

2. Определение с помощью ROC-анализа пороговых значений числа ЦЭК, содержания СГ, ассоциированных с повышением относительного риска развития неблагоприятных СССР. Снижение уровня маркёров повышенного риска неблагоприятных СССР ниже установленного порогового значения считали критерием достижения суррогатной конечной точки при проведении антигипертензивной терапии. Сравнение частоты неблагоприятных факторов при различных вариантах антигипертен-

зивной терапии проводили с помощью точного критерия Фишера.

3. Обоснование подхода к дифференцированному применению АГС с учётом: частоты выявления факторов, ассоциированных с высоким риском развития неблагоприятных СССР, в конце стационарного применения различных АГС; коэффициента риска развития неблагоприятных СССР при применении различных АГС в течение периода наблюдения с помощью метода Каплана-Мейера.

Результаты

Целевое АД (менее 140/90 мм рт.ст.) достигнуто у 63 (85,1%) пациентов. Изменения систолического и диастолического АД при приёме различных АГС представлены в таблице 1.

Наиболее выраженное снижение АД выявлено при применении комбинации «лизиноприл + ГХТ + амлодипин» (1-я группа), однако отличия с другими группами статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Выявлено значимое снижение числа ЦЭК и содержания СГ во всех группах пролеченных пациентов ($p < 0,01$) (табл. 2).

При сравнении схем комбинаций АГС наименьшие значения числа ЦЭК и содержания СГ отмечали в 1-ой группе (лизиноприл + ГХТ + амлодипин), отличия с другими группами также недостоверны ($p > 0,05$).

За $6,4 \pm 1,7$ лет наблюдения в группе пациентов с АГ II степени зарегистрировано: 9 инфарктов миокарда – у 12% пациентов, 7 мозговых инсультов – у 9%, 15 летальных исходов – у 20% пациентов. Суммарная конечная точ-

Таблица 1 – Динамика показателей артериального давления в группах пациентов с артериальной гипертензией II степени при терапии различными антигипертензивными средствами

Группы пациентов, получавших:	САД, мм рт.ст. (M \pm SD)		ДАД, мм рт.ст. (M \pm SD)	
	при ГК	в конце стационарного лечения	при ГК	в конце стационарного лечения
1. лизиноприл+ГХТ+амлодипин (n=21)	187,4 \pm 24,9	128,1 \pm 8,1*	103,6 \pm 16,4	80 \pm 5*
2. лизиноприл+ГХТ (n=18)	186,7 \pm 19,9	137,2 \pm 19,6*	104,2 \pm 14,3	84,7 \pm 10,2*
3. лизиноприл+ГХТ+атенолол (n=21)	188,3 \pm 23,4	133,3 \pm 11,6*	104,3 \pm 12,3	81,8 \pm 7,5*

Примечание: * – статистически значимые различия показателей АД при ГК и в конце стационарного лечения ($p < 0,01$).

Таблица 2 – Динамика числа циркулирующих эндотелиальных клеток и содержания свободного гемоглобина в группах пациентов с артериальной гипертензией II степени при терапии различными антигипертензивными средствами

Группы пациентов, получавших:	Число ЦЭК на 100 мкл, (M±SD)		Содержание СГ×10 ⁻³ г/л, (M±SD)	
	при ГК	в конце стационарного лечения	при ГК	в конце стационарного лечения
1. лизиноприл+ГХТ+амлодипин (n=21)	142,7±26,7	101,6±26,7*	60,1±46,7	36,4±16,1*
2. лизиноприл+ГХТ (n=18)	140,2±41,2	107,8±48,7*	59,8±35,4	48,6±33,4*
3. лизиноприл+ГХТ+атенолол (n=21)	136,6±44,4	108,4±45,9*	58,1±36,4	40,8±22,5*

Примечание: * – статистически значимые отличия показателей при ГК и в конце стационарного лечения в соответствии с критерием Вилкоксона (p<0,05).

Таблица 3 – Пороговые значения факторов, ассоциированные с повышением относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией II степени в течение 6,4±1,7 лет

Фактор	Пороговые значения	Se, %	Sp, %	ОР	[95% ДИ]
Частота сердечных сокращений	> 80 ударов в минуту	68,2	57,7	2,1	1,1-4,6
	> 72 ударов в минуту	57,1	73,5	2,4	1,2-4,7
Гипертрофия левого желудочка (по данным ЭКГ)	наличие	86,4	59,6	5,4	1,7-16,6
Расчётная скорость клубочковой фильтрации (по СКД-EPI)	≤ 57 мл/мин/1,73 м ²	81,8	61,5	4,3	1,6-11,4
Число ЦЭК	> 132 клеток/100 мкл	81,8	63,5	4,5	1,7-12
	> 122 клеток/100 мкл	77,3	75	5	2,1-12,1
Содержание СГ	> 75×10⁻³ г/л	68,2	92,3	6,2	3-12,9
	> 45×10 ⁻³ г/л	68,2	84,6	4,8	2,2-10,1

Примечание: значения показателей при ГК выделены полужирным курсивом; Se – чувствительность, Sp – специфичность.

ка (ИМ+МИ+ЛИ) выявлена у 30% пациентов. Установлены пороговые значения факторов, статистически значимо ассоциированные с увеличением относительного риска (ОР) развития неблагоприятных ССС у 74 пациентов с АГ II степени в течение 6,4±1,7 лет (табл. 3).

Уменьшение повреждения эндотелия и эритроцитов в виде снижения числа ЦЭК и содержания СГ, соответственно, ниже установленного порогового значения может быть, наряду с достижением целевого АД, суррогатной конечной точкой в терапии пациентов с АГ.

С помощью точного критерия Фишера выявлены отличия при сравнении частоты достижения числа ЦЭК менее 122 клеток/100 мкл и содержания СГ менее 45×10⁻³ г/л к концу стационарного лечения при применении различ-

ных АГС (табл. 4).

Снижение числа ЦЭК и содержания СГ ниже порогового значения, ассоциированного с высоким риском развития неблагоприятных ССС, реже достигалось при 2-компонентной терапии (лизиноприл в сочетании с ГХТ) по сравнению с 3-компонентной: лизиноприл в сочетании с ГХТ и амлодипином ($p_{\text{Fisher}}=0,056$) и лизиноприл в сочетании с ГХТ и атенололом ($p_{\text{Fisher}}=0,2$).

Определено, что проведение 3-компонентной терапии (лизиноприл + ГХТ + амлодипин) в сравнении с 2-компонентной (лизиноприл + ГХТ) сопровождалось снижением риска неблагоприятных ССС в течение 6,4±1,7 лет наблюдения ($p=0,033$) (рис. 1).

С учётом установленных отличий пред-

Таблица 4 – Распределение пациентов с артериальной гипертензией II степени в группах различной антигипертензивной терапии в зависимости от частоты достижения суррогатной конечной точки к концу стационарного лечения

Число ЦЭК и содержание СГ	Число (%) [95% ДИ] пациентов с АГ, получавших:		
	лизиноприл+ГХТ (n=18)	лизиноприл+ГХТ+ +амлодипин (n=21)	лизиноприл+ГХТ+ +атенолол (n=21)
менее или равно (122 клеток/100 мкл и 45×10^{-3} г/л)	6 (33,3%) [9,2-57,4]	14 (66,7%) [44,7-88,6]	12 (57,1%) [34,1-80,2]
более (122 клеток/100 мкл и 45×10^{-3} г/л)	12 (66,7%) [42,5-90,8]	7 (33,3%) [11,3-55,3]	9 (42,9%) [19,8-65,9]

Примечание: * – статистически значимые различия в сравнении с группой, получавшей каптоприл ($p_{\text{Fisher}} < 0,05$).

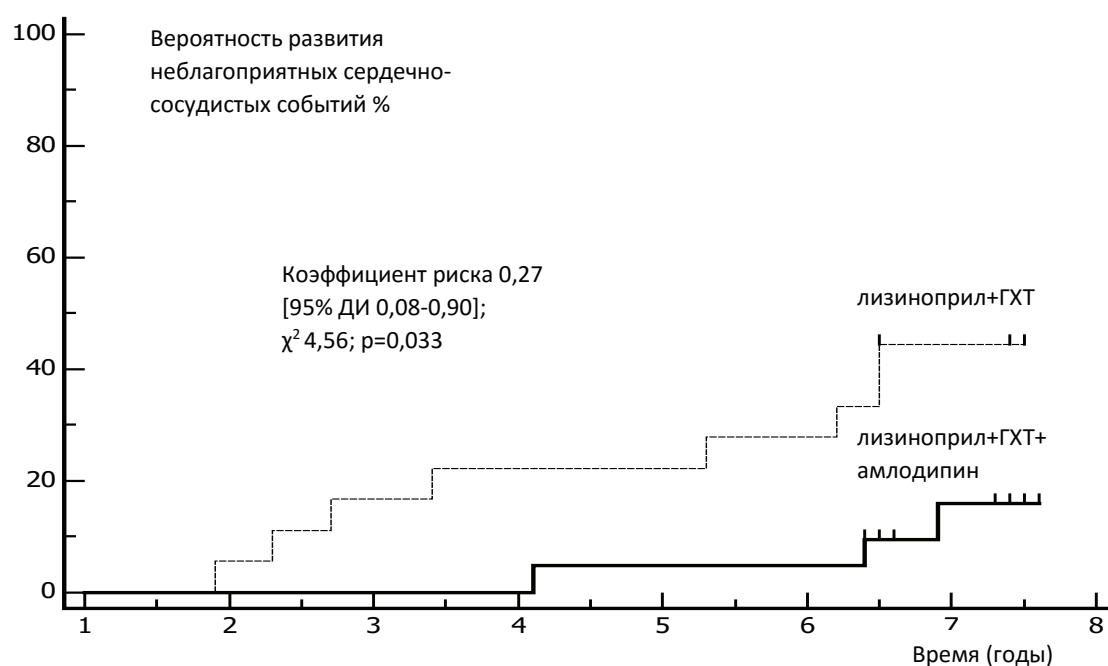


Рисунок 1 – Кривые Каплана-Мейера, отражающие вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах различных комбинаций антигипертензивных средств.

ложена схема дифференцированного выбора АГС для пациента с АГ с учётом достижения суррогатной конечной точки – снижения числа ЦЭК менее 122 клеток/100 мкл и содержания СГ менее 45×10^{-3} г/л (рис. 2).

Обсуждение

В нашем исследовании обнаружено увеличение уровня маркёров повреждения эндотелия и эритроцитов у пациентов с АГ при ГК в сравнении с пациентами в конце стационарного лечения АГС. Полученные результаты согласуются с данными о повышении повреждения эндотелия при АГ [15].

С учётом повышения содержания СГ при ГК можно думать о развитии феномена внутрисосудистого гемолиза низкой интенсивности. Важно отметить, что СГ оказывает цитотоксические и прооксидантные эффекты в отношении эндотелия [3, 16], вызывая его повреждение. Показано, что гемолиз-индуцированная дисфункция эндотелия, включающая инактивацию монооксида азота при взаимодействии с СГ и развитие «окислительного» стресса [3], может сопровождаться вазоконстрикцией и существенным повышением АД [16].

Обнаруженная в нашей работе взаимосвязь между маркёрами повреждения эндотелия

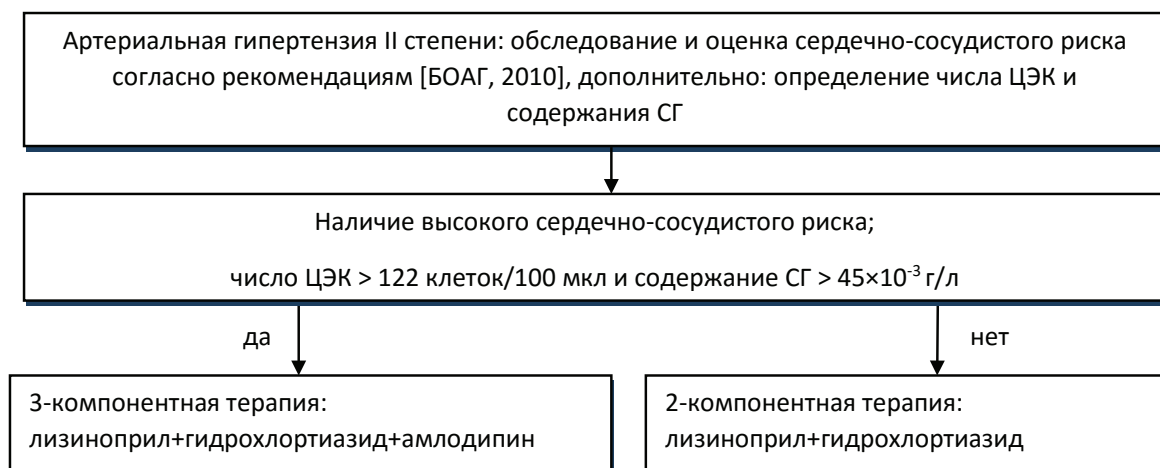


Рисунок 2 – Схема дифференцированного применения антигипертензивных средств с учётом повреждения эндотелия и эритроцитов.

и эритроцитов и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий подтверждает значимую роль эндотелия и эритроцитов в патогенезе поражения органов-мишеней при АГ [15].

Выявлено, что приём комбинации АГС сопровождался снижением содержания СГ и числа ЦЭК. При этом наиболее выраженное влияние на снижение маркёров повреждения эндотелия и эритроцитов отмечено при использовании трёхкомпонентной комбинации «лизиноприл+гидрохлортиазид+амлодипин». Важно подчеркнуть, что приём данной комбинации сопровождался существенным снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение $6,4 \pm 1,7$ лет. Различная эффективность АГС в отношении коррекции повреждения и дисфункции эндотелия, также как и других нарушений микроциркуляции [17] требует дальнейшего исследования механизмов, лежащих в основе плейотропных эффектов АГС.

Заключение

Увеличение числа циркулирующих эндотелиальных клеток, содержания свободного гемоглобина выше определённых пороговых значений ассоциировано с повышением относительного риска инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени в течение $6,4 \pm 1,7$ лет.

Прогностически неблагоприятное повышение числа циркулирующих эндотелиальных

клеток более 122 на 100 мкл и содержания свободного гемоглобина более 45×10^{-3} г/л чаще выявлено при двухкомпонентной терапии (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом) в сравнении с трёхкомпонентной терапией (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом и амлодипином ($p_{\text{Fisher}}=0,056$), лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом и атенололом ($p_{\text{Fisher}}=0,2$)). Проведение трёхкомпонентной терапии (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом и амлодипином) в сравнении с двухкомпонентной (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом) сопровождалось снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение $6,4 \pm 1,7$ лет наблюдения ($p=0,033$).

У пациентов с артериальной гипертензией II степени и высоким риском развития инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов, имеющих число циркулирующих эндотелиальных клеток более 122 клеток/100 мкл и содержание свободного гемоглобина более 45×10^{-3} г/л, целесообразно проведение трёхкомпонентной антигипертензивной терапии (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом и амлодипином).

Литература

1. Messerli, F. H. Essential hypertension / F. H. Messerli, B. Williams, E. Ritz // Lancet. – 2007 Aug. – Vol. 370, N 9587. – P. 591–603.
2. Arikan, E. Endothelial damage and hemostatic markers in patients with uncomplicated mild-to-moderate hypertension and relationship with risk factors / E. Arikan, S. Sen // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2005

- Apr. – Vol. 11, N 2. – P. 147–159.
3. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin / P. C. Minecci [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005 Dec. – Vol. 115, N 12. – P. 3409–3417.
 4. Endothelium, aging, and hypertension / S. Taddei [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2006 Apr. – Vol. 8, N 1. – P. 84–89.
 5. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis / B. J. van den Born [et al.] // J. Hypertens. – 2011 May. – Vol. 29, N 5. – P. 922–927.
 6. Jeney, V. Red blood cell, hemoglobin and heme in the progression of atherosclerosis / V. Jeney, G. Balla, J. Balla // Front. Physiol. – 2014 Oct. – Vol. 5. – P. 379.
 7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk [et al.] // Eur. Heart. J. – 2012 Jul. – Vol. 33, N 13. – P. 1635–1701.
 8. Staessen, J. A. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs / J. A. Staessen, W. H. Birkenhager // Lancet. – 2005 Sep. – Vol. 366, N 9489. – P. 869–871.
 9. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) / N. R. Poulter [et al.] // Lancet. – 200 Sep. – Vol. 366, N 9489. – P. 907–913.
 10. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function / L. Ghiadoni [et al.] // Hypertension. – 2003 Jun. – Vol. 41, N 6. – P. 1281–1286.
 11. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии : нац. рек. / А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2010. – 52 с.
 12. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, N 2. – P. 140–144.
 13. Перспективы использования в клинической практике бензидинового метода определения свободного гемоглобина в крови / В. И. Козловский [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 53–60.
 14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
 15. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in hypertension / C. J. Boos [et al.] // Chest. – 2007 Nov. – Vol. 132, N 5. – P. 1540–1547.
 16. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease / R. P. Rother [et al.] // JAMA. – 2005 Apr. – Vol. 293, N 13. – P. 1653–1662.
 17. Félétou, M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets / M. Félétou, R. Köhler, P. M. Vanhoutte // Curr. Hypertens. Rep. – 2010 Aug. – Vol. 12, N 4. – P. 267–275.

Поступила 03.05.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

References

1. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. Lancet. 2007 Aug;370(9587):591-603.
2. Arian E, Sen S. Endothelial damage and hemostatic markers in patients with uncomplicated mild-to-moderate hypertension and relationship with risk factors. Clin Appl Thromb Hemost. 2005 Apr;11(2):147-59.
3. Minneci PC, Deans KJ, Zhi H, Yuen PS, Star RA, Banks SM et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. J Clin Invest. 2005 Dec;115(12):3409-17.
4. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, aging, and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2006 Apr;8(1):84-9.
5. van den Born BJ, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. J Hypertens. 2011 May;29(5):922-7.
6. Jeney V, Balla G, Balla J. Red blood cell, hemoglobin and heme in the progression of atherosclerosis. Front Physiol. 2014 Oct;5:379.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701.
8. Staessen JA, Birkenhäger WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. Lancet. 2005 Sep;366(9489):869-71.
9. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005 Sep;366(9489):907-13.
10. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. Hypertension. 2003 Jun;41(6):1281-6.
11. Mrochek AG, Nechesova TA, Korobko IYu, Liventseva MM, Pavlova OS, Pristrom AM. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii [Diagnostics, treatment and prophylaxis of arterial hypertension]: nats rek. Minsk, RB; 2010. 52 p.
12. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov. 1978;27(2):140-4.

13. Kozlovskiy VI, Akulenok AV, Bykovskiy PP, Nikolaykin SV. Perspektivy ispol'zovaniia v klinicheskoi praktike benzidinovogo metoda opredeleniia svobodnogo gemoglobina v krovi [Prospects of use in clinical practice benzidine a method of definition of a free hemoglobin in a blood]. Vestn VGMU. 2009;8(3):53-60.
14. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Use of a package of the STATISTICA application programs]. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 312 p.
15. Boos CJ, Lane DA, Karpas M, Beevers DG, Haynes R, Lip GY. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in hypertension. Chest. 2007 Nov;132(5):1540-7.
16. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005 Apr;293(13):1653-62.
17. Félétou M, Köhler R, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets. Curr Hypertens Rep. 2010 Aug;12(4):267-75.

Submitted 03.05.2016

Accepted 05.08.2016

Сведения об авторах:

Акулёнок А.В. – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about authors:

Akulionak A. U. – senior teacher of the Chair of General and Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;

Kozlovsky V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Faculty Therapy, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: alex.eagle78@gmail.com – Акулёнок Александр Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of General and Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: alex.eagle78@gmail.com – Akulionak Aliaksandr U.