

УДК 616.12-008.331.1

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

**Пёхова К.А., Быстрова Н.А., Сусллова Ю.И., Гаврилюк Е.В.**

*ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3) ganneta@list.ru*

Ключевую роль в патогенезе прогрессирования гипертонической болезни, поражения органов-мишеней и развитии осложнений играет ремоделирование сердца и сосудов. В связи с этим, в настоящее время, коррекция дисфункции эндотелия считается важнейшей задачей лечения гипертонической болезни. Целью исследования явилось установление изменений иммунометаболического статуса у больных гипертонической болезнью I, II, III стадий и эффективности стандартной фармакотерапии в коррекции выявленных нарушений. Для этого под постоянным наблюдением находилось 72 пациента с верифицированным диагнозом гипертоническая болезнь I, II, III стадии. В работе представлены данные об изменениях в плазме крови уровня про- и противовоспалительных цитокинов, компонентов системы комплемента, уровня продуктов перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантного статуса у пациентов с гипертонической болезнью различной степени тяжести. Установлена недостаточная эффективность стандартного лечения больных гипертонической болезнью I, II, III стадий в коррекции показателей иммунного и оксидантного статуса.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, степень тяжести, иммунный статус, стандартная фармакотерапия.

## **EFFICIENCY OF STANDARD PHARMACOLOGICAL THERAPY IN THE CONDITIONS OF HYPERTENSIVE ILLNESS OF VARIOUS SEVERITY LEVEL**

**Pehova K.A., Bystrova N.A., Suslova Y.I., Gavrioliouk E.V.**

*Kursk state medical university, Kursk, Russia (305041, Kursk, street K. Marksa, 3) ganneta@list.ru*

Key role in pathogenesis of progressing of hypertensive illness, defeat of bodies and development of complications plays remodeling of heart and vessels. In this connection now dysfunction correction of endotheliumis considered the major problem of treatment of hypertensive illness. A research objective was the establishment of changes of immune and metabolic statuses at sick of hypertensive illness I, II, III stages and efficiency of standard pharmacotherapy in correction of the revealed infringements. For this purpose under constant supervision there were 72 patients with the established diagnosis hypertensive illness I, II, III stages. In work the data about changes in plasma of blood of level proinflammatory and anti-inflammatory cytokine, system components, level of products lipid peroxidations and indicators of oxygen the status at patients with hypertensive illness of various severity level is presented. Insufficient efficiency of standard treatment sick of hypertensive illness I, II, III stages in correction of indicators immune and antioxidant status is established.

Key words: hypertensive illness, severity level, the immune status, standard pharmacological therapy.

**Введение.** Эффективная коррекция артериальной гипертензии – наиболее актуальная задача современного здравоохранения в Российской Федерации и во всем мире. Высокое артериальное давление (АД), в настоящее время, является самым распространенным модифицируемым фактором риска, влияющим на величину сердечно-сосудистой смертности. Эпидемиологическая ситуация в России характеризуется широкой распространенностью гипертонической болезни, высоким уровнем инвалидности и смертности, «омоложением» заболевания. Обращает на себя внимание низкая эффективность лечения артериальной гипертензии: малая доля лиц с целевыми цифрами АД, высокая частота поражения органов-мишеней и развития ассоциированных клинических состояний.

Сложившаяся ситуация требует поиска новых подходов к лечению артериальной гипертонии [1, 6, 8].

Ключевую роль в патогенезе прогрессирования гипертонической болезни, поражения органов-мишеней и развитии осложнений играет ремоделирование сердца и сосудов. Существенное значение в начальной стадии ремоделирования имеет функциональное изменение сосудов, обусловленное эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся дисбалансом между синтезом вазопрессорных и вазодилатирующих субстанций, снижением биодоступности последних, в частности, эндотелийзависимого фактора релаксации – оксида азота, играющего ведущую роль в реализации вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия [8, 9]. При этом происходит нарушение эндотелийзависимой дилатации сосудов, усиление процессов пролиферации с развитием ремоделирования сосудистой стенки и формированием ангиопатий. Кроме того, дисфункция сосудистого эндотелия существенно снижает эффективность гипотензивной терапии, усугубляет нарушение периферической и центральной гемодинамики, что является ключевым фактором формирования гипертонического сердца, включающего гипертрофию миокарда левого желудочка, его диастолическую и систолическую дисфункцию. В связи с этим, в настоящее время, коррекция дисфункции эндотелия считается важнейшей задачей лечения гипертонической болезни [1, 3, 9].

Большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции и последующего ремоделирования сердечно-сосудистой системы имеют процессы свободнорадикального окисления. Усиление свободнорадикального окисления приводит к инаktivации оксида азота, подавлению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, развитию вазоконстрикции, усилению адгезивных свойств эндотелия, апоптозу эндотелиальных клеток [1, 3].

**Цель исследования** – установление нарушений иммунометаболического статуса у больных гипертонической болезнью I, II, III стадий и эффективности стандартной фармакотерапии в коррекции выявленных нарушений.

**Материал и методы исследования.** В работе представлены данные обследования и лечения на базе ОБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Курска 72 пациентов с верифицированным, согласно рекомендациям ВОЗ/МОГ (1999), диагнозом гипертоническая болезнь I, II, III стадии, основанном на данных комплекса клинико-инструментальных методов обследования. Ведущим критерием включения в исследование больных ГБ было наличие у них стойкой ночной гипертензии и «non-dipper» типа суточной кривой по результатам двойного суточного мониторирования артериального давления для исключения влияния случайных факторов на профиль артериального давления. Все больные находились на безнитратной диете.

Группу контроля составили 21 здоровый донор (11 женщин и 10 мужчин), средний возраст которых составил  $37,1 \pm 2,2$  лет. Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 30-60 лет; эссенциальная артериальная гипертензия I, II или III стадии с анамнезом заболевания 5 лет и более.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях. Содержание ФНО, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина, ИЛ-2, C<sub>3</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5a</sub>, фактора H, C<sub>1</sub>-ингибитора,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина, C-реактивного белка и церрулоплазмينا проводилась с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оценивали интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [2]. Кроме этого, определяли активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), уровень стабильных метаболитов оксида азота и общую антиокислительную активность сыворотки крови (ОАА) [5].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [7].

**Результаты исследования.** При обращении за медицинской помощью у больных ГБ I ст. в плазме крови выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-10, РАИЛ), ИЛ-2 и неоптерина (табл. 1). Кроме этого у данной категории пациентов в плазме крови выявлено снижение уровня C<sub>3</sub> и C<sub>5a</sub>-компонентов системы комплемента (табл. 1).

Таблица 1

**Цитокины и компоненты системы комплемента у пациентов с гипертонической болезнью (M±m)**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	Стадия гипертонической болезни		
			I	II	III
ФНОα	пг/мл	3,27±0,2	5,41±0,12 <sup>*1</sup>	5,62±0,37 <sup>*1</sup>	10,14±0,23 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-1α	пг/мл	4,71±0,34	8,18±0,25 <sup>*1</sup>	9,46±0,2 <sup>*1,2</sup>	14,26±0,42 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-6	пг/мл	5,81±0,08	7,33±0,14 <sup>*1</sup>	8,02±0,69 <sup>*1</sup>	13,7±0,21 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-8	пг/мл	4,71±0,34	8,18±0,25 <sup>*1</sup>	8,54±0,23 <sup>*1</sup>	11,62±0,34 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-10	пг/мл	0,86±0,15	2,67±0,33 <sup>*1</sup>	10,1±0,567 <sup>*1,2</sup>	15,02±0,38 <sup>*1-3</sup>
РАИЛ	пг/мл	519,7±49,98	616,0±37,42 <sup>*1</sup>	871,38±62,34 <sup>*1,2</sup>	1047,5±49,92 <sup>*1-3</sup>
Неоптерин	пг/мл	1,47±0,3	2,57±0,25 <sup>*1</sup>	3,84±0,29 <sup>*1,2</sup>	5,44±0,33 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-2	пг/мл	0,86±0,15	2,67±0,33 <sup>*1</sup>	2,78±0,21 <sup>*1</sup>	3,92±0,30 <sup>*1-3</sup>
C <sub>3</sub>	мг/дл	114,4±4,58	97,2±2,8 <sup>*1</sup>	98,38±2,64 <sup>*1</sup>	100,81±2,4 <sup>*1</sup>
C <sub>3α</sub>	нг/мл	66,0±7,93	71,3±5,42	74,2±6,12	80,3±4,71 <sup>*1</sup>
C <sub>4</sub>	мг/дл	39,3±3,53	44,7±1,63	49,75±2,88 <sup>*1</sup>	50,88±1,18 <sup>*1,2</sup>
C <sub>5</sub>	нг/мл	39,6±3,1	41,4±2,8	43,5±3,3	52,71±4,83 <sup>*1-3</sup>
C <sub>5α</sub>	нг/мл	71,2±6,19	47,8±2,4 <sup>*1</sup>	94,06±2,02 <sup>*1,2</sup>	95,88±8,45 <sup>*1,2</sup>
Фактор Н	нг/мл	223,8±16,9	248,9±10,3	267,9±9,31 <sup>*1</sup>	308,5±14,81 <sup>*1-3</sup>
C <sub>1</sub> -ингибитор	нг/мл	29,9±2,7	31,7±1,74	27,4±2,81	37,6±2,1 <sup>*1-3</sup>

*Примечание:* звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

У больных ГБ II ст. в плазме крови по сравнению с пациентами с ГБ I ст. еще больше повышена концентрация ИЛ-1α, ИЛ-10, РАИЛ и неоптерина, повышен уровень C<sub>5α</sub>, C<sub>4</sub>-компонентов системы комплемента и фактора Н (табл. 1). Максимальный уровень цитокинов выявлен был у пациентов с ГБ III ст., у которых уровень ИЛ-10, РАИЛ, неоптерина и фактора Н был значительно выше, чем у пациентов предыдущих групп (табл. 1).

При ГБ I ст. в плазме крови выявлено повышение уровня продуктов ПОЛ (МДА и АГП), стабильных метаболитов NO, α<sub>1</sub>-антитрипсина, снижение активности каталазы, СОД, ОАА и уровня церрулоплазмина и α<sub>2</sub>-макроглобулина (табл. 2).

У пациентов ГБ II ст., в отличие от предыдущей группы больных, в меньшей степени плазме крови повышена концентрация АГП, стабильных метаболитов NO, α<sub>1</sub>-антитрипсина, С-реактивного белка, но еще больше снижена ОАА сыворотки крови (табл. 2).

Оценивая метаболический статус у пациентов с ГБ III ст. в крови выявлен максимальный уровень α<sub>2</sub>-макроглобулина и минимальная активность СОД, тогда как остальные показатели существенно не отличались от уровня у больных ГБ II ст. (табл. 2).

Таблица 2

**Метаболический статус у пациентов с гипертонической болезнью (М±m)**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	Стадия гипертонической болезни		
			I	II	III
МДА	мкмоль/л	3,15±0,22	6,2±0,38 <sup>*1</sup>	5,91±0,22 <sup>*1</sup>	5,95±0,43 <sup>*1</sup>
АГП	усл. ед.	0,25±0,03	1,21±0,07 <sup>*1</sup>	0,51±0,04 <sup>*1,2</sup>	0,58±0,06 <sup>*1,2</sup>
Каталаза	мккат/л	18,9±1,01	13,52±0,45 <sup>*1</sup>	12,79±0,58 <sup>*1</sup>	15,38±0,61 <sup>*1-3</sup>
Супероксиддисмутаза	усл. ед.	16,98±0,3	13,26±0,35 <sup>*1</sup>	14,20±0,51 <sup>*1</sup>	12,41±0,46 <sup>*1-3</sup>
ОАА	%	40,3±0,78	35,7±0,91 <sup>*1</sup>	32,88±0,61 <sup>*1,2</sup>	33,19±0,73 <sup>*1,2</sup>
Стабильные метаболиты NO	мкмоль/л	2,73±0,19	5,1±0,26 <sup>*1</sup>	3,52±0,27 <sup>*1,2</sup>	4,64±0,26 <sup>*1-3</sup>
α <sub>1</sub> -антитрипсин	г/л	1,2±0,12	1,97±0,08 <sup>*1</sup>	1,53±0,06 <sup>*1,2</sup>	1,52±0,10 <sup>*1,2</sup>
α <sub>2</sub> -макроглобулин	г/л	1,91±0,13	1,36±0,07 <sup>*1</sup>	2,29±0,16 <sup>*1,2</sup>	2,83±0,18 <sup>*1-3</sup>
С-реактивный белок	мг/дл	2,34±0,12	2,64±0,27	5,96±0,36 <sup>*1,2</sup>	6,34±0,37 <sup>*1,2</sup>
Церрулоплазмин	мг/дл	27,3±1,83	14,1±0,72 <sup>*1</sup>	18,19±0,87 <sup>*1,2</sup>	14,39±1,28 <sup>*1,3</sup>

*Примечание:* звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Далее нами устанавливалась динамика изученных иммунометаболических показателей у пациентов с ГБ различной стадий на фоне стандартной фармакотерапии. Так, у больных ГБ I стадии в плазме крови нормализовались концентрация ИЛ-6, α<sub>2</sub>-макроглобулина, С<sub>3</sub>-компонента комплемента, активность СОД, ОАА, корректировались уровень ФНОα, ИЛ-1α и повышалась концентрация противовоспалительных цитокинов (РАИЛ и ИЛ-10).

Применение стандартной фармакотерапии у больных ГБ II стадии позволило нормализовать концентрацию ИЛ-6, С<sub>3</sub>- и С<sub>5</sub>-компонентов системы комплемента, активность СОД. Кроме этого, проводимая фармакотерапия у данной категории пациентов с ГБ позволила частично корректировать концентрацию в плазме крови ФНОα, неоптерина, ИЛ-2, С-реактивного белка и повысить уровень ИЛ-10 и стабильных метаболитов NO.

У больных ГБ III стадии проводимое стандартное лечение позволило нормализовать полностью в плазме крови концентрацию компонентов системы комплемента (С<sub>3</sub>, С<sub>3a</sub>, С<sub>4</sub>), С<sub>1</sub>-ингибитора, IgM, α<sub>2</sub>-макроглобулина, частично корректировать концентрацию АГП и повысить уровень противовоспалительных цитокинов (РАИЛ, ИЛ-10).

**Обсуждение результатов исследования.** К общим универсальным метаболическим процессам относится перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое, как известно, контролируется многочисленными системами ферментативных и неферментативных антиоксидантов. Между процессами перекисного окисления и реакциями их ограничивающими существует динамическая взаимосвязь. Если организм способен удерживать антиоксидантный гомеостаз, то некоторые отклонения от нормы обратимы. Если же восстановление антиоксидантного гомеостаза запаздывает, то нарастают

клинические проявления патологического состояния. Поскольку важным элементом в этиологии гипертонической болезни является дисбаланс в системе нейрогуморальной регуляции, то нарушения путей трансформации жирных кислот могут приобретать патогенетическое значение [1, 3, 4].

Как известно, гуморальная составляющая регуляторных систем организма в значительной степени зависит от ПОЛ; поскольку синтез биологически активных производных полиненасыщенных жирных кислот: лейкотриенов, тромбоксанов, простагландинов начинается с реакции перекисидации свободных жирных кислот. Отсутствие ограничений со стороны антиокислительной активности системы может приводить к лавинообразному усилению ПОЛ и нарастанию содержания в крови токсических продуктов этих реакций, что в свою очередь влияет на состояние иммунного гомеостаза [1, 3].

Кроме этого, в соответствии с современными концепциями, ведущую роль в патогенезе сердечной недостаточности играет иммуновоспалительная активация, опосредованная провоспалительными цитокинами и компонентами системы комплемента. Как известно, цитокины участвуют в регуляции клеточного цикла, в дифференцировке и апоптозе, в процессах хемотаксиса и ангиогенеза [4]. Полагают, что они могут играть важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, нарушении регуляции тонуса сосудов, развитии острого коронарного синдрома, дисфункции эндотелия, недостаточности левого желудочка и у больных, страдающих гипертонической болезнью [1].

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных изменениях иммунно-метаболического статуса у пациентов с гипертонической болезнью пропорциональных тяжести заболевания, при этом проводимая стандартная фармакотерапия не оказывает достаточного корригирующего эффекта выявленных нарушений, что необходимо учитывать при разработке эффективных способов терапии у пациентов с данной нозологией.

### **Список литературы**

1. Бахтияров Р.З. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция / Р.З. Бахтияров, М.Р. Забиров // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. – № 4. – С. 114-118.
2. Бенисевич В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596-599.
3. Иммунные и оксидантные нарушения и изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных с острым коронарным синдромом / Е.В. Гаврилюк, О.В. Мансимова,

В.П. Михин, Е.Н. Конопля // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 130-135.

4. Конопля А.И. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии / А.И. Конопля, Л.Г. Прокопенко, С.А. Долгарева и др. – Курск: Изд-во КГМУ, 2011. – 192 с.

5. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

6. Крохина, Е.В. Качество жизни и гипертоническая болезнь / Е.В. Крохина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 34-35.

7. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.

8. Латфуллин И.А. Гипертоническая болезнь: терапия, основанная на доказательствах / И.А. Латфуллин, М.Г. Андреева // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 64-65.

9. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека / А.В. Караулов, С.И. Сокурено, О.В. Калюжин, И.В. Евсегнеева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 1. – С. 7.

#### **Рецензенты:**

Снимщикова Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Афанасьев Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.