

УДК 616.12-008.331.1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

¹Гаврилюк Е.В., ¹Сулова Ю.И., ¹Быстрова Н.А., ¹Михин В.П., ²Гарковая Е.Г.

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,

Курск, e-mail: ganneta@list.ru;

²Национальный авиационный университет, Институт экологической безопасности, Киев, e-mail: post@nau.edu.ua

Метаболические нарушения являются причиной развития иммунных нарушений, приводящих к еще большим сдвигам в антиоксидантной системе защиты организма. В настоящее время в лечении пациентов с гипертонической болезнью требуется использование дополнительных средств фармакокоррекции, направленных не только на нивелирование метаболических расстройств, но и иммунных нарушений. Целью исследования явилось определение характера нарушений метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и оценка эффективности использования мексикора и галавита. В работе представлены данные об изменениях показателей метаболического статуса на системном уровне у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Установлена недостаточность коррекции нарушений стандартной терапией метаболических нарушений в крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Определена необходимость включения в стандартную терапию пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией мексикора и галавита.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, метаболический статус, мексикор, галавит, эритроциты

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES AT THE IDIOPATHIC HYPERTENSIA

¹Gavriljuk E.V., ¹Suslova J.I., ¹Bystrova N.A., ¹Mihin V.P., ²Garkovaya E.G.

¹Kursk state medical university, Kursk, e-mail: ganneta@list.ru;

²National Aviation University, Kiev, e-mail: post@nau.edu.ua

Metabolic disturbances are at the bottom of development of the immune disturbances leading to disturbances to antioxidant system of protection of an organism. Now in treatment of patients with an idiopathic hypertension use of additional agents pharmacological correction referred not only on depression of metabolic disorders, but also immune disturbances is required. A research objective was definition of character of disturbances of the metabolic status at patients with an essential arterial hypertension and an estimation of antioxidant efficiency of use of mexicor and galavit. In work the data about changes of indicators of the metabolic status at system level at patients with an essential arterial hypertension is presented. Insufficiency of correction of disturbances by standard therapy of metabolic disturbances in a blood at patients with an essential arterial hypertension is established. Necessity including in standard therapy of patients with an essential arterial hypertension by mexicor and galavit is defined.

Keywords: essential arterial hypertension, the metabolic status, mexicor, galavit, erythrocytes

Изучение генетических полиморфизмов открывает большие перспективы в более глубоком понимании механизмов возникновения и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) [3]. К патофизиологическим факторам развития ЭАГ принадлежат: гиперактивность симпатoadrenalовой системы в ответ на физический и эмоциональный стресс, гиперсекреция гуморальных медиаторов, которые задерживают экскрецию ионов натрия; длительное повышенное потребление соли, увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; дефект синтеза вазодилататоров; изменение функционирования калликреин-кининовой системы, нарушение функции резистивных артерий мышечного типа и фильтрационной функции почек, сахарный диабет, резистентность к инсулину и ожирение [3, 12]. Единение патогенеза ЭАГ, сахарного диабета, атеросклероза, ожирения и мета-

болического синдрома станет более ясным, если к биохимическим параметрам данных состояний добавить молекулярно-генетические маркеры основных метаболических процессов и изучить их в комплексе [13].

Кардиоваскулярные и метаболические расстройства объединены в метаболический синдром на основе их общего проявления. Исследования последних лет свидетельствуют, что метаболический синдром является прогрессирующим состоянием, поскольку суммирование основных компонентов кластера приводит к нарастанию базальной и постнагрузочной гиперинсулинемии с изменением структуры инсулинового ответа [3, 5, 8, 12]. Срыв компенсаторных возможностей поджелудочной железы определяет появление гипергликемии, завершающей формирование «полной» клинической картины метаболического синдрома. Доказана тесная связь гиперинсулинемии с инициированием и ускорением атерогенеза [3, 13, 15].

Высокая атерогенность метаболического синдрома акцентирует принципиальную роль механизмов повреждения эндотелия, определяющих дестабилизацию атеросклеротической бляшки. К ключевым механизмам окислительного стресса, приводящим к дисфункции эндотелия, относится активация окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов как одного из главных источников реактивных метаболитов кислорода в сосудистом русле [4, 5].

Кроме этого, нельзя забывать, что метаболические нарушения являются причиной развития иммунных нарушений, приводящих к еще большим сдвигам в антиоксидантной системе защиты организма [1, 2, 6, 7]. Все вышеизложенное требует использования в лечении пациентов с ЭАГ дополнительных средств фармакоррекции, направленных не только на нивелирование метаболических расстройств, но и иммунных нарушений [6, 7, 9, 11, 14].

Цель исследования – определение характера нарушений метаболического статуса на системном уровне у пациентов с ЭАГ и оценка эффективности использования мексикора и галавита.

Материал и методы исследования

На базе ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» под постоянным наблюдением находилось 62 пациента с верифицированным, согласно рекомендациям ВОЗ/МОГ (1999), диагнозом гипертоническая болезнь II стадии, основанном на данных комплекса клинико-инструментальных методов обследования. Ведущим критерием включения в исследование больных ЭАГ 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 18 здоровых доноров (8 женщин и 10 мужчин), средний возраст которых составил $39,3 \pm 2,5$ лет. Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 30–50 лет; эссенциальная артериальная гипертензия II стадии с анамнезом заболевания 5 лет и более.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и при выписке. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях. Выраженность перекисного окисления липидов в крови оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП). Кроме этого, определяли активность каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД) и общую антиокислительную активность (ОАА) сыворотки крови. В плазме крови определяли уровень стабильных метаболитов оксида азота (SM_{NO}), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), С-реактивного белка (СРБ) и церулоплазмينا (ЦП).

Внутри эритроцитов определяли концентрацию МДА, АГП, SM_{NO} , активность Кат, СОД и ОАА.

Всем пациентам проводилась стандартная терапия, включающая иАПФ (эналаприл) и диуретик (гидрохлоротиазид), тогда как 15 пациентов дополнительно получали мексикор (400 мг/сут внутрь 1 мес.), а 17 больных – мексикор и галавит (75 мг/сут подызычно 10 дней).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [10].

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов с ЭАГ на момент поступления в стационар в плазме крови выявлено повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (МДА и АГП), SM_{NO} , СРБ, ингибиторов протеаз (α_1 -АТ и α_2 -МГ), снижение концентрации ЦП и факторов антиоксидантной защиты (ОАА, СОД, каталаза) (табл. 1).

Использование стандартного комплексного лечения у данной категории пациентов позволило к моменту выписки из стационара нормализовать концентрацию ЦП, СРБ, скорректировать, но не до уровня нормы, уровень МДА, α_2 -МГ и активность каталазы, повысить концентрацию α_1 -АТ и активность СОД (табл. 1).

Применение дополнительно у пациентов с ЭАГ мексикора дополнительно нормализует концентрацию продуктов перекисного окисления липидов, повышает активность каталазы, ОАА, концентрацию ЦП и снижает уровень антипротеаз (табл. 1).

Назначение больным ЭАГ дополнительно к стандартной фармакотерапии мексикора и галавита позволило, в отличие от предыдущих групп больных, нормализовать активность каталазы, ОАА сыворотки крови, стабильных метаболитов NO, α_2 -МГ и α_1 -АТ (табл. 1).

При поступлении в клинику у пациентов с ЭАГ внутри эритроцитов выявлено повышение концентрации МДА, АГП, активности СОД и снижение ОАА и уровня SM_{NO} (табл. 2).

У данной категории пациентов после использования комплексного стандартного лечения к моменту выписки из стационара внутри эритроцитов нормализовалась ОАА, концентрация АГП, снижалось содержание стабильных метаболитов оксида азота (табл. 2).

Применение дополнительно у пациентов с ЭАГ мексикора по сравнению со стандартной фармакотерапией снижает активность СОД и концентрацию МДА, но не до уровня нормы, тогда как назначение больным ЭАГ мексикора и галавита позволило нормализовать активность СОД и повысить концентрацию SM_{NO} (табл. 2).

Таблица 1

Метаболический статус на системном уровне у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией на фоне проводимого лечения (M ± m)

Показатели	1	2	3	4	5
	Здоровые	Пациенты с ЭАГ			
		До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + мексикор	Стандартное лечение + мексикор + галавит
МДА, мкмоль/л	3,1 ± 0,22	5,9 ± 0,22* ¹	4,5 ± 0,26* ^{1,2}	2,8 ± 0,21* ^{2,3}	3,06 ± 0,22* ^{2,3}
АГП, усл. ед.	0,25 ± 0,03	0,51 ± 0,04* ¹	0,45 ± 0,07* ¹	0,23 ± 0,03* ^{2,3}	0,24 ± 0,07* ^{2,3}
Каталаза, мккат/л	18,9 ± 1,01	12,7 ± 0,58* ¹	13,5 ± 0,48* ^{1,2}	15,8 ± 0,75* ¹⁻³	19,6 ± 2,05* ²⁻⁴
СОД, усл. ед.	16,98нтки ± 0,3	14,2 ± 0,51* ¹	17,3 ± 1,2* ^{1,2}	18,0 ± 0,58* ²	17,4 ± 1,7* ²
ОАА, %	40,3 ± 0,78	32,8 ± 0,61* ¹	33,6 ± 0,5* ¹	37,1 ± 0,75* ¹⁻³	41,2 ± 0,54* ²⁻⁴
Церулоплазмин, мг/дл	27,3 ± 1,83	18,2 ± 0,87* ¹	33,3 ± 2,08* ²	40,3 ± 3,91* ¹⁻³	31,8 ± 4,2* ^{1,2,4}
СМ _{NO} , мкмоль/л	2,7 ± 0,19	3,5 ± 0,27* ¹	3,8 ± 0,15* ¹	3,3 ± 0,34* ^{1,2}	2,8 ± 0,17* ²⁻⁴
α ₁ -АТ, г/л	1,2 ± 0,12	1,5 ± 0,06* ¹	2,2 ± 0,12* ^{1,2}	1,8 ± 0,1* ¹⁻³	1,3 ± 0,1* ²⁻⁴
α ₂ -МГ, г/л	1,9 ± 0,13	2,3 ± 0,16* ¹	1,6 ± 0,11* ^{1,2}	1,3 ± 0,12* ¹⁻³	2,0 ± 0,09* ^{3,4}
СРБ, мг/дл	2,3 ± 0,12	5,9 ± 0,36* ¹	2,0 ± 0,16* ²	2,1 ± 0,17* ²	2,2 ± 0,24* ²

Примечание: здесь и далее (табл. 2–4) звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 2

Метаболический статус внутри эритроцитов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией на фоне проводимого лечения (M ± m)

Показатели	1	2	3	4	5
	Здоровые	Пациенты с ЭАГ			
		До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + мексикор	Стандартное лечение + мексикор + галавит
МДА, мкмоль/л	0,6 ± 0,05	1,6 ± 0,1* ¹	1,0 ± 0,09* ^{1,2}	0,8 ± 0,1* ¹⁻³	0,8 ± 0,09* ¹⁻³
АГП, усл. ед.	0,11 ± 0,03	0,31 ± 0,04* ¹	0,14 ± 0,01* ²	0,15 ± 0,02* ²	0,17 ± 0,08* ²
ОАА, %	28,0 ± 1,1	22,1 ± 0,7* ¹	26,0 ± 1,1* ²	25,3 ± 1,6* ²	26,7 ± 1,8* ²
СОД, усл. ед.	18,6 ± 1,7	29,6 ± 1,7* ¹	28,0 ± 1,1* ¹	24,0 ± 1,1* ¹⁻³	19,5 ± 1,1* ²⁻⁴
Кат, мккат/л	24,0 ± 2,4	22,0 ± 1,06	23,6 ± 2,4	22,6 ± 1,7	25,8 ± 2,6
СМ _{NO} , мкмоль/л	6,0 ± 0,3	5,1 ± 0,4* ¹	2,4 ± 0,1* ^{1,2}	2,1 ± 0,1* ^{1,2}	4,0 ± 0,1* ¹⁻⁴

Заключение

Таким образом, у больных ЭАГ в плазме крови и внутри эритроцитов выявлены изменения в метаболическом статусе, что в свою очередь, безусловно, сказывается и на функциональной активности клеток органов и тканей. Но при этом есть некоторые различия: так у пациентов с ЭАГ в плазме крови при поступлении в клинику выявлено повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота, тогда как внутри эритроцитов концентрация их ниже контрольных значений, что свидетельствует об усилении образования оксида азота за счет гибели клеток эндотелия [3, 5, 12].

Повышенная концентрация продуктов перекисного окисления липидов, снижение активности каталазы и повышение уровня протеолитических ферментов в плазме крови свидетельствует об активации гранулоцитов. При этом одной из главных мишеней для полиморфноядерных лейкоцитов является эндотелий сосудов. Активированные гранулоциты участвуют в ангиогенезе через механизм прилипания к эндотелию посредством селектинов, исходным материалом для синтеза которых является арахидоновая кислота [3, 12]. Принимая во внимание полученные нами данные, можно предположить, что в ремоделировании сосудов при ЭАГ участвуют многие механизмы, но

в первую очередь метаболические нарушения [13].

Список литературы

1. Гаврилюк В.П. Нарушения иммунного статуса и перекисного окисления липидов при разлитом аппендикулярном перитоните у детей / В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля, С.В. Костин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 1. – С. 34–39.
2. Гаврилюк Е.В. Иммунные и оксидантные нарушения у больных острым инфарктом миокарда и их коррекция мексикором / Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 4. – С. 54–60.
3. Значение генетических мутаций в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией / В.Б. Бородулин, О.В. Шевченко, Е.Н. Бычков и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 751–756.
4. Иммунные и оксидантные нарушения и изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных с острым коронарным синдромом / О.В. Мансимова, Е.В. Гаврилюк, В.П. Михин, Е.Н. Конопля // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 130–135.
5. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести / К.А. Пёхова, В.П. Михин, Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 172–173.
6. Использование иммуномодуляторов в комплексном лечении воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух / С.В. Будяков, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк и др. // Иммунология. – 2009. – № 4. – С. 213–217.
7. Использование полиоксидония в комплексном лечении хронического простатита / А.И. Конопля, С.П. Серегин, С.Г. Шестаков, М.Н. Шатохин // Иммунология. – 2002. – № 6. – С. 382.
8. Клинические показатели и белковый спектр крови при артериальной вазоренальной гипертензии в эксперименте / Г.А. Дроздова, Е.Г. Румянцева, М.С. Михеев, В.Ф. Мустяца // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2003. – № 2. – С. 12–18.
9. Коррекция местных иммунометаболических нарушений при аденоме предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом / О.В. Теодорович, М.Н. Шатохин, Конопля А.И. и др. // Урология. – 2010. – № 5. – С. 22–26.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
11. Применение иммунокорректоров в комплексной терапии острого панкреатита / А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, Д.П. Назаренко, Д.А. Пехов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 2. – С. 50–52.
12. Руюткина Л.А. Окислительный метаболизм полиморфоядерных лейкоцитов при формировании сердечно-сосудистого метаболического синдрома у мужчин / Л.А. Руюткина, З.Г. Бондарева, А.Р. Антонов // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 36–41.
13. Терентьев В.П. Изменения метаболизма оксида азота у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом / В.П. Терентьев, А.Д. Багмет, М.К. Лукьянчиков // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 98–99.
14. Шабалин А.Р. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса и клинику урогенитального герпеса / А.Р. Шабалин, Е.А. Шатохина, А.И. Конопля // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 2. – С. 42.
15. Эффективность стандартной фармакотерапии в условиях гипертонической болезни различной степени тяжести / К.А. Пёхова, Н.А. Быстрова, Ю.И. Суслова, Е.В. Гаврилюк // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 241–241.

References

1. Gavriljuk V.P., Konoplja A.I., Kostin S.V. Narusheniya immunnogo statusa i perekisnogo oksileniya lipidov pri razlitom appendikuljarnom peritonite u detej. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorove», 2010, no. 1, pp. 34–39.
2. Gavriljuk E.V., Konoplja A.I., Mihin V.P. Immunnye i oksidantnye narusheniya u bolnyh ostrym infarktom miokarda i ih korrekciya meksikorom. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorove», 2008, no. 4, pp. 54–60.
3. Borodulin V.B., Shevchenko O.V., Bychkov E.N. i dr. Znachenie geneticheskikh mutacij v razvitiu metabolicheskikh narushenij u pacientov s arterialnoj gipertenziej. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal, 2012, Vol. 8, no. 3, pp. 751–756.
4. Mansimova O.V., Gavriljuk E.V., Mihin V.P., Konoplja E.N. Immunnye i oksidantnye narusheniya i izmeneniya strukturno-funkcionalnyh svojstv jericitocitov u bolnyh s ostrym koronarnym sindromom. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorove», 2011, no. 4, pp. 130–135.
5. Pjohova K.A., Mihin V.P., Gavriljuk E.V., Konoplja A.I. Immunometabolicheskie narusheniya pri gipertionicheskoj bolezni razlichnoj stepeni tjazhesti. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012, vol. XIX, no. 1, pp. 172–173.
6. Budjakov S.V., Konoplja, A.I., Gavriljuk V. P. i dr. Ispolzovanie immunomoduljatorov v kompleksnom lechenii vospalitelnyh zabolevanij verhneceljustnyh pazuh. Immunologija, 2009, no. 4, pp. 213–217.
7. Konoplja A.I., Seregin S.P., Shestakov S.G., Shatohin M.N. Ispolzovanie polioksidonija v kompleksnom lechenii hronicheskogo prostatita. Immunologija, 2002, no 6, pp. 382.
8. Drozdova G.A., Rumjanceva E.G., Miheev M.S., Mustjaca V.F. Klinicheskie pokazateli i belkovyj spektr krovi pri arterialnoj vazorenalnoj gipertenzii v jeksperimente. Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Medicina, 2003, no. 2, pp. 12–18.
9. Teodorovich O.V., Shatohin M.N., Konoplja A.I. i dr. Korrekciya mestnyh immunometabolicheskikh narushenij pri adenome predstatel'noj zhelezy v sochetanii s hronicheskim prostatitom. Urologija, 2010, no. 5, pp. 22–26.
10. Lakin G.F. Biometrija. Moscow, Vysshaja shkola, 1980. 243 p.
11. Loktionov A.L., Konoplja A.I., Nazarenko D.P., Pehov D.A. Primenenie immunokorrektorov v kompleksnoj terapii ostrogo pankreatita. Vestnik novyh medicinskih tehnologij, 2007. T. XIV, no. 2, pp. 50–52.
12. Rujatkina L.A., Bondareva Z.G., Antonov A.R. Okislitelnyj metabolizm polimorfnojadernyh lejkcocitov pri formirovanii serdechno-sosudistogo metabolicheskogo sindroma u muzhchin. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal, 2005, no. 4, pp. 36–41.
13. Terentev V.P., Bagmet A.D., Lukjanчиков M.K. Izmeneniya metabolizma oksida azota u bolnyh arterialnoj gipertenziej i saharnym diabetom, Sovremennye naukoemkie tehnologii, 2006, no. 2, pp. 98–99.
14. Shabalin A.R., Shatohina E.A., Konoplja A.I. Vlijanie kompleksnoj terapii na pokazateli immunnogo statusa i kliniku urogenital'nogo gerpesa. Vestnik dermatologii i venerologii, 2004, no. 2, pp. 42.
15. Pjohova K.A., Bystrova N.A., Suslova E.V. Gavriljuk Jeffektivnost standartnoj farmakoterapii v uslovijah gipertionicheskoj bolezni razlichnoj stepeni tjazhesti. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija, 2012, no. 6, pp. 241–241.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин, ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 09.10.2013.