

М.О. Вацеба

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ ТА ПОДАГРОЮ

e-mail: maryanadoc@gmail.com

Метою дослідження було оцінити ефективність впливу лозартану та мельдонію дигідрату на показники СІА у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з ожирінням та подагрою. Обстежено 80 хворих на ЕАГ II стадії 2 ступеня в поєднанні з ожирінням та подагрою. Показники СІА під впливом стандартної терапії в динаміці достовірно не змінювались. Лозартан на тлі стандартної терапії достовірно знижував рівень ІЛ-6. Після 6 місячного лікування його концентрація в крові зменшилась на 10,81% ( $p < 0,05$ ), а рівень СРП – на 17,31% ( $p < 0,05$ ). Мельдонію дигідрат достовірно знижував рівень СРП вже після 1 місяця лікування на 9,22% ( $p < 0,01$ ), а після 6 місяців – на 11,48% ( $p < 0,001$ ). Слід відмітити, що динаміка показників СІА була найбільш вираженою при поєднанні лозартану та мельдонію дигідрату. Про це свідчить зниження рівня СРП в сироватці крові на 23,39% ( $p < 0,001$ ) через 1 місяць лікування, а через 6 місяців – на 35,01% ( $p < 0,001$ ), а вмісту ІЛ-6, відповідно, на 40,15% ( $p < 0,001$ ) та 62,10% ( $p < 0,001$ ). Таким чином, встановлено, що поєднане застосування лозартану та мельдонію дигідрату на фоні стандартної терапії мало значно більшу ефективність щодо зниження СІА, порівняно з роздільним прийомом даних препаратів.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; ожиріння; подагра; системна імунізапальна активація.

*Робота є фрагментом НДР «Розробка методів відновного лікування та реабілітації хворих високого серцево-судинного ризику» (№ державної реєстрації 0112U003690).*

Артеріальна гіпертензія (АГ) – актуальна проблема сучасної охорони здоров'я України, що має істотний вплив на показники серцево-судинної захворюваності та смертності [2,8]. Коморбідність АГ залишається недостатньо вивченою проблемою [3,4]. На тлі її широкій поширеності спостерігається збільшення осіб на АГ з ожирінням та подагрою [10]. Важливо знайти спільні патогенетичні механізми, які б обумовлювали розвиток та прогресування АГ, ожиріння та подагри. Одними з таких є зміни показників системної імунізапальної активації (СІА) [3, 9, 10]. Вважається, що хронічне системне запалення викликає ушкодження ендотелію кровноносних судин. Внаслідок цього синтез оксиду азоту припиняється у стінці судини й активізується ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) [9]. Літературні дані свідчать про зв'язок між АГ та запальним процесом, який поглиблюється на тлі надмірної маси тіла та подагри [1, 7]. Найвагомішими біологічними маркерами запального процесу є СРП, прозапальні цитокіни (ІЛ-6). При хронічній активації імунної відповіді спостерігається активація «прозапальних» елементів: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , 6, 7, 8, 12, 15 – і відносна недостатність синтезу «протизапальних»: ІЛ-4 та 10, антагоніста рецептора ІЛ-1, трансформувального фактора росту-1. Дисбаланс цитокінової мережі призводить до розвитку дисфункції ендотелію, вазоконстрикції, зростання перекисного окиснення ліпідів, гіперкоагуляції [9].

Лікування хворих на тлі метаболічних факторів ризику потребує агресивної терапії. Особлива увага приділяється антигіпертензивним препаратам, які мають позитивний метаболічний ефект. Зважаючи на багатогранність патогенетичних механізмів поєднання АГ, ожиріння та подагри, терапія також повинна бути багатоцільовою. Тому, логічним та перспективним напрямком є активний пошук лікарських засобів, і їх комбінацій, здатних ефективно впливати на різні ланки формування АГ, зокрема на показники СІА.

**Метою** роботи було оцінити ефективність впливу лозартану та мельдонію дигідрату на показники СІА у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) в поєднанні з ожирінням та подагрою.

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідження включено 80 хворих на ЕАГ II стадії 2 ступеня з ожирінням та подагрою. Дослідження проводилися на базі ревматологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та відділення артеріальної гіпертензії Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру. 1 група – 20 хворих, котрі отримували стандартну терапію: блокатори кальцієвих каналів – амлодипін 5-10 мг/добу, статин – аторвастатин 10-20 мг/добу, нетіазидний діуретик – індапамід 2,5 мг зранку, алопуринол 100-300 мг/добу. 2 група – 20 хворих, окрім стандартної терапії отримували БРА II – лозартан 50-100 мг/добу («Лоріста», Фармацевтична фірма «KRKA», Словенія, 3 група – 20 хворих, окрім стандартної терапії отримували Мельдоній дигідрат («Метамакс», Дарниця, Україна) – 5 мл 10%

розчину розводили в 15 мл 0,9% розчину натрію хлориду, вводили внутрішньовенно струминно протягом 10 днів, з подальшим переходом на капсульну форму – 250 мг 3 рази в день протягом 1 місяця всередину, 4 група – 20 хворих, котрі отримували комбіноване лікування стандартною терапією із Лозартаном та Мельдонієм дигідратом. Здійснили клінічне обстеження пацієнтів. СІА оцінювали шляхом вмісту ІЛ-6, СРП у крові, які визначали імуноферментним методом.

Статистичне опрацювання результатів виконували за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» і пакета прикладних програм «Statistica v.6.0» (StatSoft, USA). Для груп вираховували середні значення показників та їхні стандартні похибки ( $M \pm m$ , де  $M$  – середня величина,  $m$  – її стандартна похибка). Вірогідність розходження середніх величин оцінювали за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У таблиці 1 наведено дані про вплив стандартної терапії на показники СІА. Встановлено, що вона суттєво не впливає на рівень СРП та ІЛ-6 ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

**Динаміка показників системної імунозапальної активації під впливом стандартної терапії, ( $M \pm m$ )**

Показник, од. виміру	Час спостереження		
	До лікування (n=13)	Через 1 місяць (n=13)	Через 6 місяців (n=13)
ІЛ-6, пг/мл, $\Delta$ , %	32,2 $\pm$ 0,95	28,95 $\pm$ 3,33* -10,09	32,31 $\pm$ 0,88* +0,34
СРП, мг/л, $\Delta$ , %	12,38 $\pm$ 0,30	12,19 $\pm$ 1,65* -1,53	12,24 $\pm$ 0,89* -1,13

Примітки: 1.  $p$  – достовірність різниці даних у порівнянні з величинами до лікування (\* –  $p > 0,05$ ). 2.  $\Delta$  – різниця показника в порівнянні з величинами до лікування, %.

Після 6 місячного лікування з використанням лозартану, вдалося досягти достовірного зниження рівня ІЛ-6 у 1,12 рази ( $p < 0,05$ ), а СРП в 1,21 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Динаміка показників системної імунозапальної активації під впливом стандартної терапії в поєднанні з лозартаном, ( $M \pm m$ )**

Показник, од. виміру	Час спостереження		
	До лікування (n=13)	Через 1 місяць (n=13)	Через 6 місяців (n=13)
ІЛ-6, пг/мл, $\Delta$ , %	30,79 $\pm$ 0,79	29,93 $\pm$ 1,65* -2,79	27,46 $\pm$ 1,33** -10,81
СРП, мг/л, $\Delta$ , %	11,67 $\pm$ 0,17	11,49 $\pm$ 1,98* -1,54	9,65 $\pm$ 0,97** -17,31

Примітки: 1.  $p$  – достовірність різниці даних у порівнянні з величинами до лікування (\* –  $p > 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,05$ ). 2.  $\Delta$  – різниця показника в порівнянні з величинами до лікування, %.

Як відомо СІА супроводжується пошкодженням ендотелію судин, що призводить до прогресування дисфункції ендотелію. Вплив лозартану на СІА може бути пов'язаний із блокадою активності РААС і нейтралізацією дії такого потужного прозапального фактора, як ангіотензин II, а також зі зменшенням оксидантного стресу та дисфункції ендотелію. Включення до стандартної терапії таких хворих лозартану призводить не тільки до підвищення ефективної антигіпертензивної терапії, але й чинить протизапальну дію.

При застосуванні мельдонію дигідрату не спостерігалось достовірних змін ІЛ-6 (табл.3). В той же час СРП зменшувався як через місяць, так і через 6 місяців такої терапії. Так, після місяця лікування СРП знизився на 9,22% ( $p < 0,01$ ), а після 6 – на 11,48% ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3

**Динаміка показників СІА під впливом стандартної терапії в поєднанні з мельдонієм дигідратом ( $M \pm m$ )**

Показник, од. виміру	Час спостереження		
	До лікування (n=13)	Через 1 місяць (n=13)	Через 6 місяців (n=13)
ІЛ-6, пг/мл, $\Delta$ , %	32,04 $\pm$ 1,16	28,59 $\pm$ 2,18* -10,76	28,64 $\pm$ 1,63* -10,61
СРП, мг/л, $\Delta$ , %	11,93 $\pm$ 0,19	10,83 $\pm$ 0,35** -9,22	10,56 $\pm$ 0,32# 11,48

Примітки: 1.  $p$  – достовірність різниці даних у порівнянні з величинами до лікування (\* –  $p > 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  # –  $p < 0,001$ ). 2.  $\Delta$  – різниця показника в порівнянні з величинами до лікування, %.

Під впливом лозартану та мельдонію дигідрату вже після 1 місяця СРП був меншим на 23,39% ( $p < 0,001$ ), а після 6 місяців – на 35,01% ( $p < 0,001$ ) (табл.4). Концентрація ІЛ-6 після 1 місячного лікування знизилась на 40,15% ( $p < 0,001$ ), а після 6 місячного – на 62,10% ( $p < 0,001$ ). Таким

чином, після 6-місячної комбінованої терапії з лозартаном та мельдонієм дигідратом відмічено статистично значуще зменшення концентрації окремих прозапальних цитокінів.

Таблиця 4

**Динаміка адипокінів під впливом стандартної терапії в поєднанні з лозартаном та мельдонієм дигідратом, (M±m)**

Показник, од. виміру	Час спостереження		
	До лікування (n=13)	Через 1 місяць (n=13)	Через 6 місяців (n=13)
ІЛ-6, пг/мл Δ%;	32,85±1,06	19,66±2,66*** -40,15	12,45±1,77*** -62,10
СРП, мг/л Δ%;	12,14±0,18	9,30±0,65*** -23,39	7,98±0,44*** -35,01

Примітки: 1. p – достовірність різниці даних у порівнянні з величинами до лікування (\* – p>0,05; \*\* – p<0,05 \*\*\* – p<0,001).  
2. Δ – різниця показника в порівнянні з величинами до лікування, %

Згідно нашого дослідження показники СІА під впливом стандартної терапії в динаміці достовірно не змінювались. Відсутність впливу традиційної антигіпертензивної терапії (периндоприл, амлодипін та індапамід) на СРП та ІЛ-6 крові відмітили Радченко Г.Д., Муштенко Л.О. [6]. Міщенко Л.А. і співав. [5] теж не спостерігали позитивного впливу базового лікування з включенням амлодипіну на вміст СРП у хворих на ЕАГ. У нашому дослідженні лозартан достовірно знижував рівень ІЛ-6. Зменшення вираженості системного запалення, що проявлялось у достовірному зменшенні рівня СРП під впливом терапії лозартаном та периндоприлом, встановили Безродний В.В. та співав. [5], в той же час лерканідипін суттєво не впливав на активність неспецифічного системного запалення. Даних про вплив мельдонію дигідрату на інтенсивність показників СІА не знайдено. Можливо, доведені протизапальні ефекти в нашому дослідженні пов'язані із здатністю мельдонію дигідрату підвищувати активність захисних антиоксидантних ферментів та знижувати активність перекисного окиснення ліпідів. При визначенні впливу мельдонію дигідрату та лозартану на активність імунного запалення, встановлена протизапальна ефективність обох препаратів, що посилюється при комбінованому застосуванні. Слід відмітити, що динаміка показників СІА була найбільш вираженою при використанні такої комбінації лікування.

Таким чином, встановлено, що поєднане застосування лозартану та мельдонію дигідрату на фоні стандартної терапії мало значно більшу ефективність щодо зниження СІА, порівняно з роздільним прийомом даних препаратів.

### Висновки

1. Отже, поєднане застосування лозартану та мельдонію дигідрату в поєднанні зі стандартною терапією має додаткові переваги в лікуванні хворих на ЕАГ II стадії з ожирінням та подагрою, а також дозволяє здійснювати моніторинг за ефективністю терапії та уточнювати прогноз захворювання.

2. Сучасний підхід до підвищення ефективності лікування хворих на АГ в поєднанні з ожирінням та подагрою полягає в комбінуванні антигіпертензивних та метаболічних препаратів з урахуванням можливості зниження інших серцево-судинних факторів ризику, до яких можна віднести активацію синтезу цитокінів.

3. Отримані дані свідчать про доцільність застосування комбінації з стандартною терапією, лозартану та мельдонію дигідрату в якості протизапальної терапії у хворих на ЕАГ з ожирінням та подагрою.

### Список літератури

1. Klasyfikatsiia ta standarty nadannia medychnoi dopomohy khvorym na arterialnu hipertenziiu Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy. Robocha hrupa z arterialnoi hipertenzii ukrainskoi asotsiatsii kardiologiv. Arteria'na hipertenziiia. 2018; 4(60): 28–32. [in Ukrainian].
2. Mishchenko LA, Svishchenko YeP, Bezrodnyi VP. Vplyv antyhipertenzynyvnykh preparativ na prozapalni ta metabolichni faktory sertsevo-sudynnoho ryzyku u khvorykh na hipertonicnuu khvorobu. Halytskyi likarskyi visnyk. 2012;19(4): 55-58. [in Ukrainian].
3. Radchenko HD, Mushtenko LO, Sirenko YuM. Rehres urazhennia orhaniv-misheney na tli terapii fiksovanoyu kombinatsiyeyu peryndoprylu ta amlodypinu v patsientiv z arterialnoyu hipertenziyeyu zalezno vid naiavnosti ishemichnoyi khvoroby sertsia. Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal. 2017; 4: 32-46. [in Ukrainian].
4. Sirenko YuM. Pro novi yevropeiski rekomendatsii z arterialnoyi hipertenziiyi pislia yikh pershoyi prezentatsiyi (komentar). Arterialna hipertenziiia. 2018; 3 (59): 19-22. [in Ukrainian].
5. Strilchuk LM. Osoblyvosti adyoptsytokinovoyi rehuliatyiyi v osib iz hipertonicnoyu khvoroboyu ta pidvyshchenoyu masoyu tila. Arterialna hipertenziiia. 2017; 3 (53) 71-72. [in Ukrainian].
6. Tashchuk VK, Vasek Obeid Al Salama Mukhamed. Komorbidnist, sertsevo-sudynna patolohiya i likuvannia hiperurykemiyi — chy zapobihaye zakhvoriuvanniu alopuryinol? Bukov. med. visn. 2016; 20(2): 209–212. [in Ukrainian].
7. Cibičková L, Langová K, Vaverková H et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. Physiol. Res. 2017; 66(3): 481–487.
8. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. Pulse (Basel). 2016; 3 (3–4): 242-252.

9. Martínez-Quintana E, Tugores A, Rodríguez-González F. Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8(11): 1462–1466.
10. Reviño-Becerra A. Uric Acid: The unknown uremic toxin. *Contrib. Nephrol.* 2018; 192(1): 25–33.

### Реферати

#### ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И ПОДАГРОЙ

Вацеба М.О.

Целью исследования было оценить эффективность влияния лозартана и мелeldonию дигидрата на показатели СИА у больных эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением и подагрой. Обследовано 80 больных ЭАГ II стадии 2 степени в сочетании с ожирением и подагрой. Показатели СИА под влиянием стандартной терапии в динамике достоверно не менялись. Лозартан на фоне стандартной терапии достоверно снижал уровень ИЛ-6. После 6 месячного лечения его концентрация в крови уменьшилась на 10,81% ( $p < 0,05$ ), а уровень СРП - на 17,31% ( $p < 0,05$ ). Мелeldonию дигидрат достоверно снижал уровень СРП уже после 1 месяца лечения на 9,22% ( $p < 0,01$ ), а после 6 месяцев - на 11,48% ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что динамика показателей СИА была наиболее выраженной при сочетании лозартана и мелeldonию дигидрата. Об этом свидетельствует снижение уровня СРП в сыворотке крови на 23,39% ( $p < 0,001$ ) через 1 месяц лечения, а через 6 месяцев - на 35,01% ( $p < 0,001$ ), а содержания ИЛ-6, соответственно, на 40, 15% ( $p < 0,001$ ) и 62,10% ( $p < 0,001$ ). Таким образом, установлено, что сочетанное применение лозартана и мелeldonию дигидрата на фоне стандартной терапии мало значительно большую эффективность по снижению СИА по сравнению с раздельным приемом данных препаратов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; ожирение; подагра; системная иммуновоспалительная активация.

Статья надійшла 5.03.19 р.

#### INFLUENCE OF THE COMPLEX TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION ON THE INDICATORS OF THE SYSTEMICAL IMMUNOINFLAMMATORY ACTIVATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH OBESITY AND GOUT

Vatseba M.O.

The aim of the study was to evaluate the effect of losartan and meltedonium dihydrate on the parameters of systemic immune activation in patients with essential hypertension with obesity and gout. The study involved 80 patients with essential hypertension II stage 2 degrees combined with obesity and gout. Indicators of systemic immune activation under the influence of standard therapy in the dynamics did not significantly change. Losartan on the background of standard therapy significantly lowered the level of IL-6. After 6 months of treatment, its concentration in the blood decreased by 10.81% ( $p < 0.05$ ), and the level of CRP - by 17.31% ( $p < 0.05$ ). Meldonium dihydrate significantly reduced the CRP level after 1 month of treatment by 9.22% ( $p < 0.01$ ), and after 6 months - by 11.48% ( $p < 0.001$ ). It should be noted that the dynamics of systemic immun activation rates was most pronounced while combination losartan and meltedium dihydrate. This is evidenced by a decrease level of the CRP in the blood in 23.39% ( $p < 0.001$ ) after 1 month of treatment, and after 6 months - by 35.01% ( $p < 0.001$ ) and IL-6 content, respectively, by 40,15% ( $p < 0.001$ ) and 62.10% ( $p < 0.001$ ). Thus, it has been found that the combined use of losartan and meltedonium dihydrate against the background of standard therapy was much more effective in reducing the systemic immune activation compared with the separate administration of these drugs.

**Key words:** arterial hypertension; obesity; gout; systemic immunoactive activation.

Рецензент Катеренчук І.П.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-2-68-162-166

UDC 616.12+616-002.52+616.5-004.1

O.I. Drohomerevska, H.M. Kuryliv, T.I. Hrydzhuk, P.R. Herych, O.M. Didushko  
HSEE "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk

#### MULTIPARAMETRIC APPROACHES TO DIAGNOSING FUNCTIONAL STATUS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC SCLERODERMA

e-mail: drogomoksana@gmail.com

It has been established that among the visceral pathology in systemic scleroderma and systemic lupus erythematosus, the key role is played by the heart damages. For early diagnosis of heart failure in these pathologies, the most informative are electrocardiography and echocardiography with the transmitral blood flow study. At the same time, in the vast majority of patients, the specific features of the left ventricle structural-geometric changes are normal cavities with the walls hypertrophy and the preserved pumping function, but the diastolic function is significantly disordered. Development of the chronic heart failure in such patients is due to the natural evolution of the transmitral blood flow spectrum from the normal type through hypertrophic and pseudonormal to the decompensated (restrictive) one.

**Key words:** systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, heart failure, diastolic dysfunction.

*The study is a fragment of the research project "Clinical and immunological aspects of the internal organs major diseases course and their correction", state registration No. 0114U002040.*

Systemic connective tissue diseases (SCTD) is a serious disabling pathology, which is based on the shift of immunological tolerance to the body's own cells with development of the systemic inflammatory process [7]. Regarding their incidence, they occupy the 3rd place in the overall somatic diseases structure together with other rheumatic diseases after the pathology of the hematopoiesis organs and the gastrointestinal tract, covering over 4 million (8%) of the world's population [3]. In recent years, there has been a significant growth in the incidence of systemic scleroderma (SSD) and systemic lupus