

УДК 616.12-008.331.1+616-018

## ЗМІНИ ВМІСТУ БЕТА-2-МІКРОГЛОБУЛІНУ, ФІБРОНЕКТИНУ ТА ЛЕЙКОТРИЄНУ-В<sub>4</sub> У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Л.П. Сигорчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

**Ключові слова:** есенціальна гіпертензія, бета-2-мікроглобулін, фібронектин, лейкотрієн-В<sub>4</sub>, лікування.

На сьогодні артеріальна гіпертензія (АГ) займає одне з перших місць серед причин розвитку серцевої недостатності (СН), ішемічної хвороби серця (ІХС), мозкових інсультів та друге — серед причин хронічних захворювань нирок (ХЗН) [1, 5]. Тому надзвичайно актуальними є питання ранньої діагностики АГ та детекції ураження органів-мішеней. Серед таких маркерів чільне місце посідають β<sub>2</sub>-мікроглобулін, лейкотрієн-В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>) та фібронектин. Слід зауважити, що роботи, присвячені ранньому виявленню ознак гіпертензивного ураження нирок у хворих на АГ зазвичай пов'язані з підвищенням клубочкової фільтрації і мікроальбумінуриєю, що своєю чергою є наслідком капілярно-гломерулярних пошкоджень, а тубулярні зміни і перебудова інтерстицію нирки — вторинні [17—18]. Однак є очевидні свідчення, що вказують на раннє залучення каналців у патологічний процес при АГ [8]. Але дані досліджень екскреції β<sub>2</sub>-мікроглобуліну із сечею як ранньої ознаки пошкодження нирок доволі суперечливі, а його сироватковий вміст при цій нозології вивчено недостатньо.

Раннім предиктором імунозалежної патоморфологічної перебудови стінки судини, змін паракринної активності ендотелію та активним контрактильним агентом, що в експерименті провокує спазм непосмугованих м'язів судин є ЛТВ<sub>4</sub> [4]. Вміст ЛТВ<sub>4</sub> та інших прозапальних цитокінів активно вивчали при ІХС та СН [2, 6, 12]. Є тільки окремі роботи, присвячені активності цитокінів у хворих на АГ як маркерів ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) і ендотеліальної дисфункції [14, 16].

За даними досліджень R. Pankov і K.M. Yamada, в умовах латентного пошкодження ендотелію макрофагально-моноцитарна система людини намагається синтезувати захисні фактори — глікопротеїни, зокрема фібронектин, що відіграє важливу роль у процесах адгезії, міграції, росту та дифе-

ренціювання клітин [15]. Саме зміни сироваткового вмісту цього опсоніну є ранньою ознакою пошкодження міжклітинних взаємодій ендотеліоцитів. Фібронектин плазми крові антигенно ідентичний фібронектину на поверхні клітин ендотелію і має властивість руйнуватися під впливом ліпополісахаридів стінок грамнегативних бактерій, лейкоцитарними протеазами за підвищеної активності протеолітичних ферментів, що активуються у відповідь на ішемічне пошкодження чи запальної відповіді, тощо [3, 15, 19]. Однак результати досліджень щодо змін фібронектину плазми крові досить неоднозначні [3, 7, 9, 10, 11]. Нез'ясованим залишається його вміст залежно від рівня АГ і тяжкості гіпертензії, впливу антигіпертензивних препаратів.

Тому зміни вмісту ранніх маркерів ураження органів-мішеней у хворих на АГ та їхня динаміка під впливом лікування потребує ретельного вивчення та додаткової уваги, особливо з позиції ранньої діагностики й профілактики прогресування АГ.

Мета дослідження — встановити динаміку рівня бета-2-мікроглобуліну, фібронектину та ЛТВ<sub>4</sub> у плазмі крові хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) під впливом лікування.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження стали 96 хворих з ЕГ I—III стадій тяжкості, відповідно до класифікації ВООЗ-МОАГ (1999) [13], середній вік (51,43 ± 9,62) року та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю (P > 0,05).

Дослідження включало такі етапи: скринінг пацієнтів; відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; визначення плазмового рівня β<sub>2</sub>-мікроглобуліну, фібронектину та ЛТВ<sub>4</sub>; призначення низькодозових комбінацій раміприлу («Egis», Угорщина), гідрохлортіазиду (ГДХТ), метопрололу

ретарду («Egis», Угорщина) чи небіволулу («Berlin Chemie», Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз на добу. Одинадцятьом хворим на ЕГ III ст. СН II додатково призначали полікомпонентний еубіотик лінекс («Lek, SANDOZ», Словенія) по 2 капсули 3 рази на добу, два тижні на квартал. Період спостереження тривав 6 міс.

Групи дослідження сформовано залежно від тяжкості ЕГ: 1-ша — 14 хворих на ЕГ I ст.; 2-га — 27 хворих на ЕГ II ст., гіпертензивне серце; 3-тя — 22 хворих на ЕГ III ст. та з хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) — гіпертензивною енцефалопатією II ст.; 4-та — 33 хворих на ЕГ III ст., СН II (NYHA). Групу контролю становили 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали за рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті «АВРЕ-02» («Solvaig») за стандартним протоколом. Показники аналізували за допомогою програмного забезпечення цього апарата. Також хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо КГ, РЕГ, дуплексне сканування екстракраніальних судин (стан комплексу інтима — медіа сонних артерій), УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, дослідження порожнинної мікрофлори товстої кишки, консультації офтальмолога і невропатолога.

Дослідження вмісту LTV<sub>4</sub>, β<sub>2</sub>-мікроглобуліну (β<sub>2</sub>-МГ) і фібрoneктину плазми крові проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з набором реактивів «ProCon» (Росія), «Corma» (США) і «Beckman Coulter» (США) на аналізаторі «Уніплан-М» (Росія).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS Excel 2003 та Primer of Biostatistics 6.05. Достовірність отриманих даних вивраховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента та рангової кореляції Спірмена.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Середній офісний САТ до лікування в обстежуваних з ЕГ I ст. становив (148 ± 4,3) мм рт. ст., ДАТ — (97,2 ± 6,4) мм рт. ст.; у хворих на ЕГ II ст. САТ дорівнював (171 ± 7,3) мм рт. ст., ДАТ — (100,7 ± 8,5) мм рт. ст.; у пацієнтів з ЕГ III ст. САТ коливався від 155 до 215 мм рт. ст. і становив у середньому (187,4 ± 9,3) мм рт. ст., а ДАТ — від 100 до 125 мм рт. ст., в середньому — (113,5 ± 5,8) мм рт. ст.

Товщина комплексу інтима — медіа на загальних сонних артеріях (виконано у 50 пацієнтів) коливалась від (0,35 ± 0,04) мм (у хворих на ЕГ I ст.) до (1,15 ± 0,09) мм при ЕГ II—III ст. У пацієнтів, починаючи з II стадії ЕГ, за даними РЕГ, виявили порушення мозкового кровообігу різного ступеня залежно від тяжкості гіпертензії: у 50% — транзиторні порушення кровообігу в басейнах сонних і паравертебральних артерій, вертебробазиллярна недостатність II ст., у 23% пацієнтів із ЕГ III ст. — гіпертензивну енцефалопатію II ст. Ехокардіографічно в усіх обстежених 2-ї групи та у 80% хворих 3-ї і 4-ї груп зареєстровано гіпертрофію ЛШ; систолічна функція ЛШ була збережена.

Вміст фібрoneктину, β<sub>2</sub>-МГ та LTV<sub>4</sub> у хворих на ЕГ до лікування наведено в табл. 1. У пацієнтів з ЕГ I ст. плазмова концентрація наведених вище показників достовірно не відрізнялась від показників контрольної групи. У пацієнтів з ЕГ II ст. вміст у крові фібрoneктину та LTV<sub>4</sub> перевищував показники контролю відповідно на 33,5 і 43,2%. У хворих на ЕГ III ст. рівень фібрoneктину плазми крові сягав максимальних значень, особливо при ХПМК, і перевищував контроль на 71,4% (у 3-й групі) і 64,7% (у 4-й групі).

Концентрація β<sub>2</sub>-МГ плазми крові незначно зросла у хворих на ЕГ I ст. з подальшим невірогідним зниженням щодо групи контролю у пацієнтів із ЕГ II ст., однак із достовірною різницею порівняно зі значеннями у хворих на ЕГ I ст. (P < 0,001). При ЕГ III ст. ХПМК рівень β<sub>2</sub>-МГ зменшився від

Таблиця 1. Вміст фібрoneктину, β<sub>2</sub>-мікроглобуліну (β<sub>2</sub>-МГ) та лейкотрієну В<sub>4</sub> (LTV<sub>4</sub>) у крові хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій до лікування (M ± m)

Група хворих	Фібрoneктин, мкг/мл	β <sub>2</sub> -МГ, мкг/мл	LTV <sub>4</sub> , пг/мл
Контроль (практично здорові; n = 20)	423,55 ± 14,30	3,61 ± 0,24	46,41 ± 3,02
1-ша група (ЕГ I ст.; n = 14)	404,26 ± 8,81	3,98 ± 0,10	49,96 ± 2,44
2-га група (ЕГ II ст., ХПМК II; n = 27)	565,34 ± 22,45 P < 0,001; P <sub>1</sub> < 0,001	3,26 ± 0,16 P <sub>1</sub> < 0,001	66,46 ± 4,16 P = 0,001; P <sub>1</sub> = 0,001
3-тя група (ЕГ III ст., ХПМК II; n = 22)	725,83 ± 52,16 P < 0,001; P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,001	3,06 ± 0,19 P < 0,01; P <sub>1</sub> = 0,001	83,38 ± 4,52 P < 0,001; P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,001
4-та група (ЕГ III ст., СН II; n = 33)	697,42 ± 36,91 P < 0,001; P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,001	2,91 ± 0,13 P < 0,001; P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,01	109,87 ± 7,03 P < 0,001; P <sub>1</sub> < 0,001; P <sub>2</sub> < 0,001; P <sub>3</sub> < 0,001

Примітка. P — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> — ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи відповідно.

такого в осіб контрольної групи на 15,2% ( $P < 0,01$ ), від пацієнтів з ЕГ-I — на 23,1% ( $P = 0,001$ ). При ЕГ III ст. СН II плазмова концентрація  $\beta_2$ -МГ була відповідно на 19,4; 26,9 і 10,7% нижчою, ніж в осіб контрольної, 1-ї та 2-ї груп, не відрізняючись суттєво від значень у хворих на ЕГ III ст. з ХПМК II. Отже, вміст у крові  $\beta_2$ -мікроглобуліну свідчить про зворотну залежність ступеня тяжкості гіпертензії.

Концентрація у крові  $LTB_4$  поступово наростала, починаючи з II стадії захворювання, на 43,2% порівняно з практично здоровими та на 33,0% ( $P = 0,001$ ) — з хворими на ЕГ I ст. У пацієнтів із ЕГ III ст. 3-ї та 4-ї груп рівень цього ейкозаноїда збільшувався щодо контролю відповідно в 1,8 і 2,4 рази ( $P < 0,001$ ), хворих з ЕГ I ст. — в 1,7 і 2,2 рази ( $P_1 < 0,001$ ), пацієнтів з ЕГ II ст. — в 1,3 і 1,7 рази ( $P_2 < 0,001$ ). Однак максимальних значень плазмовий вміст лейкотрієну  $V_4$  досягав у разі ускладнення ЕГ — серцевої недостатності і перевищував такий у хворих того самого ступеня тяжкості без СН на 31,8% ( $P_3 < 0,001$ ).

Отже, при ЕГ, починаючи з II стадії, зростає вміст у крові фібрoneктину, сягаючи максимальних значень у хворих на ЕГ III ст. ХПМК II, зменшується  $\beta_2$ -мікроглобуліну із перманентним підвищенням концентрації лейкотрієну  $V_4$ , яке виявляє пряму залежність від тяжкості ЕГ і появи СН.

Стандартне лікування обстежених з ЕГ включало рекомендації з модифікації способу життя, дієту з обмеженням вживання солі, рідини та жирів тваринного походження і комбіновану медикаментозну терапію, починаючи з II стадії захворювання в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу: стандартну — ГДХТ/раміприл і метопролол (27 пацієн-

там з ЕГ II ст. — 1-ша група, 22 хворим на ЕГ III ст. ХПМК II — 2-га група та 11 хворим на ЕГ III ст. СН II — 3-тя група), з використанням ГДХТ/раміприлу і небіволулу (11 хворим на ЕГ III ст. СН II — 4-та група) та ГДХТ/раміприлу, небіволулу і бактерійного препарату лінексу (11 хворим на ЕГ III ст. СН II — 5-та група).

Після застосування комплексу лікувальних засобів протягом 1 міс (табл. 2) спостерігали вірогідне зниження вмісту фібрoneктину в усіх групах (1-ша — 5-та групи) відповідно на 15,1; 22,3; 13,6; 16,2 і 15,3%, однак він залишався значно вищим за контрольні дані. Після стандартного лікування зріс  $\beta_2$ -МГ плазми крові на 17,8% у хворих на ЕГ II ст., на 20,9% у хворих на ЕГ III ст. ХПМК II і на 13,1% у пацієнтів із ЕГ III ст. СН II. У хворих 4-ї та 5-ї груп після курсу ГДХТ/раміприлу і небіволулу та лінексу вміст  $\beta_2$ -МГ виріс відповідно на 21,9 і 23,7% і не відрізнявся від контролю. Концентрація  $LTB_4$  під впливом стандартної терапії достовірно зменшилася на 16,2% у 1-й групі, на 9,9% — у 2-й та на 25,9% — у 3-й, однак вагомо перевищувала показник контролю. Включення до лікувального комплексу небіволулу та небіволулу + лінекс зменшувало вміст лейкотрієну  $V_4$  як порівняно з початковими даними, так і відносно аналогічних за тяжкістю хворих, що отримували стандартне лікування, відповідно на 33,4 і 10,1% у 4-ї та 36,5 і 14,2% у 5-ї групах. Однак  $LTB_4$  не нормалізувався. В усіх хворих на ЕГ III ст. показник вірогідно перевищував такий у хворих на ЕГ II ст.

Таким чином, стандартне лікування (раміприл, ГДХТ, метопролол) чи із застосуванням додатково небіволулу протягом 1 міс і лінексу (2 тиж) вірогідно зменшує вміст фібрoneктину і  $LTB_4$  та нормалі-

Таблиця 2. Вплив комплексного лікування терміном 1 місяць на вміст фібрoneктину,  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $\beta_2$ -МГ) та лейкотрієну  $V_4$  ( $LTB_4$ ) у крові хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій ( $M \pm m$ )

Група хворих	Фібрoneктин, мкг/мл	$\beta_2$ -МГ, мкг/мл	$LTB_4$ , пг/мл
Контроль (практично здорові; n = 20)	423,55 ± 14,30	3,61 ± 0,24	46,41 ± 3,02
1-ша група (ЕГ II ст.; n = 27)	480,13 ± 17,25 $P < 0,05$ $P_5 < 0,01$	3,84 ± 0,20 $P_5 < 0,05$	55,68 ± 1,34 $P < 0,05$ $P_5 < 0,01$
2-га група (ЕГ III ст., ХПМК II; n = 22)	564,15 ± 35,49 $P < 0,001$ $P_5 < 0,001$	3,70 ± 0,24 $P_5 < 0,01$	75,16 ± 3,02 $P < 0,001$ ; $P_1 < 0,001$ ; $P_5 < 0,05$
3-тя група після стандартного лікування (ЕГ III ст., СН II; n = 11)	602,85 ± 27,61 $P < 0,001$ ; $P_1 < 0,001$ ; $P_5 < 0,01$	3,29 ± 0,17 $P_1 < 0,05$ ; $P_2 = 0,05$ ; $P_5 < 0,05$	81,35 ± 4,72 $P < 0,001$ ; $P_1 < 0,001$ ; $P_5 < 0,001$
4-та група після лікування з використанням небіволулу (ЕГ III ст., СН II; n = 11)	584,36 ± 40,18 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ ; $P_5 < 0,01$	3,55 ± 0,19 $P_5 < 0,005$	73,14 ± 3,25 $P < 0,001$ ; $P_1 < 0,001$ ; $P_5 < 0,05$ ; $P_5 < 0,001$
5-та група після лікування з використанням небіволулу і лінексу (ЕГ III ст., СН II; n = 11)	590,53 ± 62,34 $P < 0,001$ ; $P_1 < 0,001$ ; $P_5 < 0,05$	3,60 ± 0,18 $P_5 < 0,003$	69,76 ± 5,08 $P < 0,001$ ; $P_1 < 0,001$ ; $P_5 < 0,05$ ; $P_5 < 0,001$

Примітка.  $P$  — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

$P_1, P_2, P_3, P_4$  — ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї та 4-ї групи відповідно;  
 $P_5$  — відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості до лікування.

зує концентрацію  $\beta_2$ -МГ у плазмі крові при ЕГ II ст. та ЕГ III ст. При цьому  $LTB_4$  більше знижувався у хворих, які приймали раміприл, ГДХТ і небіволол та раміприл, ГДХТ, небіволол і лінекс.

Стандартна терапія терміном 6 міс (табл. 3) сприяла нормалізації плазмового фібрoneктину у хворих на ЕГ II ст. та ще вагомніше зменшила його рівень у плазмі крові пацієнтів з ЕГ III ст. ХПМК II та СН II відповідно на 26,9 і 24,7% порівняно зі станом до лікування та на 12,9% у хворих 3-ї групи після терапії протягом 1 міс. Приєднання до комплексного лікування небівололу в 4-й групі та небівололу і лінексу в 5-й теж сприяло порівнюваному зниженню рівня цього опсоніну на 28,6 і 26,6%, однак не нормалізувало його вміст у плазмі крові. Плазмовий рівень  $\beta_2$ -МГ відповідав такому в осіб контрольної групи і мав тенденцію до зростання, особливо після призначення комплексу стандартних лікувальних засобів, що включав раміприл, ГДХТ і метопролол у хворих на ЕГ II ст. та ЕГ III ст. ХПМК II (відповідно на 15,6 та 21,6%) і дещо менше у хворих, які вживали раміприл, ГДХТ, небіволол та лінекс (на 14,6 і 16,7% відповідно).

Застосування стандартних лікувальних засобів сприяло зменшенню плазмової концентрації лейкотрієну- $V_4$  на 20,4% при ЕГ III ст. ХПМК II, на 37,9% при ЕГ III ст. СН II та нормалізувало рівень цього ейкозаноїду при ЕГ II ст. Включення до лікувального комплексу небівололу (4-та група) і небівололу + лінекс (5-та група) викликало суттєвіше зниження  $LTB_4$ , як порівняно з початковими даними, так і щодо пацієнтів з таким самим ступенем тяжкості хвороби, що отримували стандартну те-

рапію відповідно на 46,2 і 48,5% та 13,4 і 17,0%. Однак рівень  $LTB_4$  лишився у 1,3 та 1,2 разу вищим, ніж контрольні значення.

Таким чином, стандартне лікування (раміприл, ГДХТ і метопролол) протягом 6 міс нормалізує вміст фібрoneктину та лейкотрієну  $V_4$  у плазмі крові хворих на ЕГ II ст. та значно зменшує ці показники в пацієнтів з ЕГ III ст. ХПМК II, дещо менше при ЕГ III ст. СН II. Застосування в комплексному лікуванні небівололу суттєвіше знижує плазмовий рівень фібрoneктину і  $LTB_4$ , однак теж не нормалізує їх. Після терапії раміприлом, ГДХТ, небівололом протягом 6 міс і лінексом (2 тиж/квартал) знижувався рівень фібрoneктину, порівнюваний зі стандартною терапією та із застосуванням небівололу, що супроводжувалося найвагомнішим зменшенням концентрації  $LTB_4$  порівняно з іншими групами. Лікування впродовж 6 міс не тільки нормалізувало, а й викликало незначне зростання плазмового рівня  $\beta_2$ -МГ, що більше виявлялося після застосування стандартного комплексу лікувальних засобів.

У багатьох роботах неодноразово підтверджувалися тісні кореляційні зв'язки між рівнями прозапальних цитокінів інтерлейкіну- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) і фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та тяжкістю клінічних виявів хронічної СН, розвитком ГАШ при АГ [2, 6, 12, 14, 16]. Так, TNF- $\alpha$  здатний впливати на 5-ліпооксигеназний метаболізм арахідонової кислоти і синтез, відповідно лейкотрієна  $V_4$ , що є активними контрактильним агентом непосмугованих м'язів судин [4]. Важливим моментом є те, що фібрoneктин та продукти його деградації молекулярною масою (ММ)

Таблиця 3. Вплив комплексного лікування терміном 6 місяців на вміст фібрoneктину,  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $\beta_2$ -МГ) та лейкотрієну  $V_4$  ( $LTB_4$ ) у крові хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій ( $M \pm m$ )

Група хворих	Фібрoneктин, мкг/мл	$\beta_2$ -МГ, мкг/мл	$LTB_4$ , пг/мл
Контроль (практично здорові; n = 20)	423,55 $\pm$ 14,30	3,61 $\pm$ 0,24	46,41 $\pm$ 3,02
1-ша група (ЕГ II ст.; n = 27)	416,70 $\pm$ 57,80 $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,01$	4,44 $\pm$ 0,18 $P_5 = 0,008$ ; $P_6 < 0,01$	46,15 $\pm$ 1,67 $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,01$
2-га група (ЕГ III ст., ХПМК II; n = 22)	509,88 $\pm$ 41,39 $P < 0,01$ ; $P_5 < 0,001$	4,50 $\pm$ 0,51 $P_5 < 0,01$ ; $P_6 < 0,05$	66,33 $\pm$ 2,54 $P < 0,001$ ; $P_5 = 0,005$ ; $P_6 < 0,01$
3-тя група після стандартного лікування (ЕГ III ст., СН II; n = 11)	525,06 $\pm$ 32,65 $P < 0,01$ ; $P_1 < 0,05$ ; $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,01$	3,72 $\pm$ 0,24 $P_1 < 0,05$ ; $P_5 = 0,001$ ; $P_6 = 0,05$	68,15 $\pm$ 5,62 $P < 0,001$ ; $P_1 < 0,001$ ; $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,05$
4-та група після лікування з використанням небівололу (ЕГ III ст., СН II; n = 11)	497,58 $\pm$ 40,07 $P < 0,01$ ; $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,05$	4,07 $\pm$ 0,24 $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,05$	59,11 $\pm$ 4,68 $P < 0,01$ ; $P_1 = 0,007$ $P_2 = 0,05$ ; $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,01$
5-та група після лікування з використанням небівололу і лінексу (ЕГ III ст., СН II; n = 11)	511,89 $\pm$ 24,58 $P < 0,01$ ; $P_1 < 0,05$ ; $P_5 < 0,001$	4,20 $\pm$ 0,37 $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,05$	56,55 $\pm$ 5,74 $P < 0,05$ ; $P_1 < 0,05$ ; $P_2 < 0,05$ ; $P_3 = 0,05$ ; $P_5 < 0,001$ ; $P_6 < 0,01$

Примітка.  $P$  — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

$P_1, P_2, P_3, P_4$  — ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї та 4-ї групи відповідно;

$P_5$  — відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості до лікування;

$P_6$  — відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості після лікування протягом 1 міс.

110—120 кДа, що утворюються у великій кількості в зоні ушкодження ендотелію та ішемії, стимулюють продукцію макрофагами цитокинів та факторів, які сприяють виживанню пошкоджених ішемією ендотеліо- та міокардіоцитів. Вважають, що синтез макрофагами в ранню фазу запального процесу TNF- $\alpha$ , фактора росту фібробластів-1 (FGF-1), інсуліноподібного фактора росту (IGF I) та лейкоїчного інгібіторного фактора (LIF) попереджають пошкодження, але ще життєздатні кардіоміоцити від сигналів, що індують апоптоз [19].

Фібронектин як універсальний опсонін і ранній маркер пошкодження ендотелію та міокардіоцитів має специфічні локуси (домени), що афінно зв'язуються з колагеном, фіброген/фібрином, гепарином, інтегриновими рецепторами клітинних мембран, ДНК, C1q-фактором комплементу, фактором XIII та іншими макромолекулами [15]. У зоні хронічного запалення вивільнений фібронектин та деякі продукти його деградації, маючи спорідненість до фібрину, формують макромолекулярні комплекси фібронектин — фібрин для прикриття місця «дефекту». Однак без адекватного лікування цей захисний механізм виснажується, що своєю чергою призводить до розвитку периваскулярного та інтерстиціального фіброзу [6, 19, 20]. Дослідження щодо змін фібронектину плазми крові та його фракцій неоднозначні: окремі автори свідчать про підвищення цього опсоніну в пацієнтів із ВСД за гіпертензивним типом [7] і в разі раннього ушкодження мікроциркуляторного русла у хворих на АГ [9]; проф. Дзяк Г.В. і співавтори встановили, що відсутність фракцій фібронектину ММ 220 кДа в 1-шу добу гострого інфаркту міокарда (ГІМ) і поява фракцій ММ < 19 кДа на 8-му є високочутливим і специфічним тестом появи геморагічних ускладнень ГІМ із зубцем Q [3]; польські вчені довели, що його рівень у вагітних із гіпертензією значно нижчий, ніж при розвитку гестозів вагітності [11], а Aghaoui С. і співавтори з'ясували, що вміст фібронектину тісно корелює з біохімічними показниками і клінічними виявами преєклампсії у вагітних, і не може самостійно передбачати розвиток у них гіпертензії [10]. Отримані попередньо дані теж були достатньо суперечливі, однак повторний ІФА виявив прямопропорційну залежність рівня цього опсоніну в плазмі крові від тяжкості гіпертензії та появи її ускладнень, особливо ХПМК, що узгоджувалося з даними інших авторів [7, 9].

Важливим маркером детекції пошкодження нирок є  $\beta_2$ -мікроглобулін. У деяких роботах було доведено, що підвищена екскреція  $\beta_2$ -МГ із сечею є раннім предиктором ураження каналцевого епітелію нирок при есенціальній гіпертензії ще до появи в сечі більш високомолекулярного альбуміну, а в плазмі — підвищеного рівня креатиніну [8, 18]. J. Schrader та співавтори встановили, що мікроальбумінурія, тубулярна протеїнурія (альбумін,  $\alpha_1$ -мікроглобулін), їхнє поєднання чи макропротеїнурія у гіпертензивних пацієнтів підвищують ризик розвитку серцево-судинних і цереброваскулярних подій на 54,7; 30; 64,0 і 74,4% відповідно. Під впливом

базисної терапії І-АПФ раміприлом 3529 хворих на АГ протягом 42,5 міс тубулярна протеїнурія нормалізувалася у 31,9% пацієнтів, мікроальбумінурія — у 30,6%, їхнє поєднання — у 27,3%, а макропротеїнурія — у 10,2% осіб (MARPLE Study) [17].  $\beta_2$ -МГ є мембраноклітинноасоційованим 100-амінокислотним білком, компонентом лімфоцитарного HLA-комплексу, рівень якого може зростати в сироватці при неспецифічних запальних процесах (зв'язок із CD4+ лімфоцитами/хелперами), малігнізації, захворюваннях нирок. Цікавими є результати S.J. Soldin та співавторів, які довели, що при гломерулярних дисфункціях рівень  $\beta_2$ -МГ у крові зростає, а в сечі зменшується, при тубулярних — частіше навпаки: зменшується рівень  $\beta_2$ -МГ у крові та зростає в сечі [18], що узгоджується з результатами наших досліджень.

Однак попри активну лікарську тактику, питання ранньої діагностики ураження органів-мішеней та лікування їх ще не вирішено і потребує подальшого вивчення.

### ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЕГ, починаючи з II стадії, зростає в 1,3 рази і більше вміст у крові фібронектину, зменшується рівень  $\beta_2$ -мікроглобуліну з перманентним підвищенням концентрації лейкотриєну B<sub>4</sub> в 1,4 рази і більше, яке виявляє пряму залежність від тяжкості ЕГ і появи СН.

2. Терапія раміприлом/ГДХТ і метопрололом протягом 1 міс чи із застосуванням додатково небівололу терміном і лінексу вірогідно зменшує вміст фібронектину і LTV<sub>4</sub> у плазмі крові у хворих на ЕГ II ст. та ЕГ III ст. та нормалізує концентрацію  $\beta_2$ -МГ. При цьому зниження LTV<sub>4</sub> було більшим у хворих, які вживали раміприл, ГДХТ і небіволол та раміприл, ГДХТ, небіволол і лінекс.

3. Тривале (6 міс) застосування раміприлу/ГДХТ і метопрололу нормалізує вміст фібронектину та лейкотриєну B<sub>4</sub> у плазмі крові хворих на ЕГ II ст. та вагомо зменшує їхній вміст при ЕГ III ст. ХПМК II, дещо менше при ЕГ III ст. СН II.

4. Лікування раміприлом/ГДХТ і небівололом протягом 6 міс суттєвіше знижує плазмовий рівень фібронектину і LTV<sub>4</sub>, однак не нормалізує їх. Терапія раміприлом, ГДХТ, небівололом протягом 6 міс і лінексом 2 тиж/квартал призвела до порівнянного зі стандартною терапією та із застосуванням небівололу зниження фібронектину, що супроводжувалося найбільш вагомим зменшенням концентрації LTV<sub>4</sub> порівняно з іншими групами.

5. Після лікування протягом 6 міс не тільки нормалізувався, а й незначно зріс плазмовий рівень  $\beta_2$ -МГ, що більше виявлялося після застосування стандартного комплексу лікувальних засобів (раміприл/ГДХТ і метопролол).

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними є подальші дослідження ураження органів-мішеней залежно від поліморфізму основних генів-активаторів РААС та аналіз ефективності фармакогенетично обґрунтованого лікування хворих на ЕГ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артеріальна гіпертензія — медико-соціальна проблема. — К.: Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, 2002. — 101 с.
2. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. — К.: Инфо-Ф, 2002. — 136 с.
3. Дзяк Г.В., Коваль О.А., Іванов А.П., Шевцова А.І. Тип деградації фібронектину як новий додатковий чинник ризику тромботичних та геморагічних ускладнень гострого інфаркту міокарда із зубцем Q // Серце і судини. — 2007. — № 1 (17). — С. 39—51.
4. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: МИА, 2003. — 604 с.
5. Дугар І.О. Ренопротекція: що може лікар сьогодні // Укр. мед. газета. — 2006. — № 2. — С. 6—9.
6. Кременева Л.В., Абатурова О.В. Молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности // Клини. медицина. — 2003. — № 2. — С. 4—7.
7. Кричун І.І. Вплив комплексного лікування з використанням глутаргіну і ербісолу на плазмовий вміст адгезивних молекул (фібронектину, SVCAM-1, SE-селектину) у хворих на вегето-судинну дистонію // Бук. мед. вісник. — 2007. — № 1. — С. 33—37.
8. Кулинич Р.Л. Клинико-диагностическое значение бета-2-микроглобулинурии как маркера поражения почек у больных гипертонической болезнью // Укр. мед. альманах. — 2004. — Т. 7, № 5. — С. 85—88.
9. Aqabiti-Rosei E. Structural and functional changes of the microcirculation in hypertension: influence of pharmacological therapy // Drug. — 2003. — Vol. 63, N 1. — P. 19—29.
10. Arnaud C., Chau C., Dizier B. et al. Plasma fibronectin: predictive factor in gestational hypertension? // Pathol. Biol. — 1997. — Vol. 45, N 6. — P. 487—490.
11. Falkowski B., Soszka J., Soszka T., Piszka J. The clinical value of determination of fibronectin: the endothelium lesion marker in EPH-gestosis // Ginecol Pol. — 2000. — Vol. 71, N 5. — P. 387—394.
12. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. // Am. J. Cardiol. — 2000. — N 35. — P. 537—544.
13. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization — International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. // J. Hypertension. — 1999. — Vol. 17. — P. 151—183.
14. Levasheva E.V., Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V. et al. Cytokine levels in patients with different types of left ventricular hypertrophy // J. Hypertension. — 2006. — Vol. 24. — P. 130.
15. Pancov R., Yamada K.M. Fibronectin at a glance // J. Cell Science. — 2002. — Vol. 115. — P. 3861—3863.
16. Pavlioukova E.N., Suslova T.E., Karpov R.S. Left ventricular systolic function, endothelial dysfunction and cytokines' levels in hypertensive patients // J. Hypertension. — 2006. — Vol. 24. — P. 155.
17. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study) // J. Hypertension. — 2006. — Vol. 24. — P. 541—548.
18. Soldin S.J., Hicks J.M., Bailey J. et al. Pediatric Reference Ranges for B2-microglobulin and Ceruloplasmin. // Clin. Chem. — 1997. — N 43. — S. 199.
19. Trial J. Inflammation and ischemia: macrophages activated by fibronectin fragments enhance the survival of injured cardiac myocytes // Exp. Biol. Med. — 2004. — Vol. 22. — P. 538—545.
20. Weber K. Fibrosis, a common pathway to organ failure. Angiotensin II and tissue repair // Semin. Nephrol. — 1997. — N 17. — P. 467—491.

## ІЗМЕНЕННЯ СОДЕРЖАННЯ БЕТА-2-МИКРОГЛОБУЛІНА, ФІБРОНЕКТИНА І ЛЕЙКОТРИЕНА-В<sub>4</sub> У БОЛЬНИХ С ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ ПІД ВЛИВАННЯМ ЛІЧЕННЯ

А.П. Сидорчук

Під наглядом знаходилось 96 больних з есенціальною гіпертензією (ЕГ) І—ІІІ стадії тяжесті і 20 практично здорових людей. Уровні лейкотриєна В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>), фібронектину і β<sub>2</sub>-мікроглобуліна (β<sub>2</sub>-МГ) визначали імуноферментним методом. Групи сформували в залежності від тяжесті ЕГ: 1-я — 14 больних с ЕГ-І, 2-я — 27 больних с ЕГ-ІІ, 3-я — 22 больних с ЕГ-ІІІ і гіпертензивною енцефалопатією ІІ ст., 4-я — 33 больних с ЕГ-ІІІ і серцевою недостаточністю (СН) ІІ. В течение 6 мес пацієнти отримували низкодозові комбінації рамиприла, гідрохлортиазиду (ГДХТ), метопролола ретарда або небіволлола 1 раз в сутки. Одиннадцять больних с ЕГ-ІІІ, ускладненою СН ІІ ФК (НУНА), додатково призначали лінекс 2 нед/квартал. У больних с ЕГ, починаючи з ІІ стадії, збільшується в 1,3 рази і вище рівень фібронектину плазми крові, зменшується вміст β<sub>2</sub>-мікроглобуліна з постійним підвищенням рівня ЛТВ<sub>4</sub> в 1,4 рази і вище, яке прямо залежить від тяжесті ЕГ і появи СН. Довге (6 мес) застосування рамиприла/ГДХТ і метопролола нормалізує плазмічний вміст фібронектину і ЛТВ<sub>4</sub> у больних с ЕГ-ІІ і суттєво зменшує їх вміст у пацієнтів с ЕГ-ІІІ і гіпертензивною енцефалопатією ІІ ст., трохи менше с ЕГ-ІІІ СН ІІ. Плазмічний рівень β<sub>2</sub>-МГ не тільки нормалізувався, але й достовірно знизився, що було більш виражено після лікувальної програми з застосуванням рамиприла/ГДХТ і метопролола. Лікування рамиприлом/ГДХТ і небіволлолом в течение 6 мес і бактерійним препаратом лінексом (2 нед/квартал) приводить до зменшення рівня фібронектину порівняно з стандартною терапією і з призначенням небіволлола, що супроводжалося найбільш вираженим зменшенням концентрації ЛТВ<sub>4</sub> в порівнянні з іншими групами. Зміни концентрації фібронектину і ЛТВ<sub>4</sub> прямо пропорційні (але не лінійно), а рівня β<sub>2</sub>-МГ — обернено пропорційні тяжесті ЕГ і розвитку її ускладнень.

**THE CHANGES OF BETA-2-MICROGLOBULIN, FIBRONECTIN  
AND LEUKOTRIENE-B<sub>4</sub> LEVELS IN PATIENTS  
WITH ESSENTIAL HYPERTENSIVE UNDER TREATMENT**

**L.P. Sydorчук**

The observations were held on 96 patients with the EH I-III stages and 20 practically healthy persons. The levels of LTB<sub>4</sub>, fibronectin and β<sub>2</sub>-MG were defined by immune enzymatic method. The groups were formed depending on the EH severity: the first group included 14 patients with EH-I; the 2nd — 27 patients with EH-II; the 3rd — 22 patients with EH-III and hypertensive encephalopathy II; and the 4th — 33 patients with EH-III and heart failure II (HF). All patients received the low dose combinations of Ramypril, Hydrochlorothiazide (HCTZ), Metoprolol Retard or Nebivolol once daily during 6 months. Additional Linex was administered to 11 patients with EH III complicated with HF II took during 2 weeks a quarter.

It has been discovered that in EH patients, starting from the 2nd stage, the fibronectin plasma level increased in 1,3 times and higher, the β<sub>2</sub>-MG level decreased along with the permanent increasing of LTB<sub>4</sub> level in 1,4 time, and this increase correlates with the EH severity and HF onset. The long-lasting administration of Ramypril/HCTZ and Metoprolol during 6 months resulted in the normalization of plasma fibronectin and LTB<sub>4</sub> levels in EH II patients and significant decrease of these markers in EH III patients with hypertensive encephalopathy II, some less with EH III HF II patients. Plasma β<sub>2</sub>-MG level was not only normalized but even insignificantly increased especially after Ramypril/HCTZ and Metoprolol administration. Ramypril/HCTZ and Nebivolol taking during 6 months and Linex 2 weeks/quarter caused reduction of fibronectin level in comparison with standard therapy, which accompanied by the mostly pronounced reduction of LTB<sub>4</sub> concentration in comparison with others groups.

The changes of fibronectin and LTB<sub>4</sub> levels directly correlated (but in non-linear fashion) and those of β<sub>2</sub>-MG level reversely correlated with the severity of hypertension and development of its complications.