

Л.П. Сидорчук

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА ФІБРИНОЛІТИЧНУ СИСТЕМУ У ХВОРИХ ІЗ ЕСЕНЦІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ

*Буковинський державний медичний університет
кафедра сімейної медицини
(зав. – д.мед.н., проф. С.В. Білецький)
м. Чернівці*

Ключові слова: *есенційна гіпертензія, лікування, поліморфізм генів, фібриноліз*
Key words: *essential hypertension, treatment, genes polymorphisms, fibrinolysis*

Резюме. *Исследовано влияние лечения на плазмовый фибринолиз у больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ) и взаимосвязь с полиморфизмом A1166C в гене ангиотензина II рецептора первого типа, Arg389Gly в гене β_1 -адренорецептора, I/D в гене АПФ, Pro12Ala в гене PPAR- γ 2 рецептора, T894G в гене эндотелиальной NO-синтазы. Наличие I аллеля гена АПФ у больных с ЭГ сопровождалось снижением активности энзиматического лизиса фибрина плазмы крови. Наблюдали повышение неферментативной и снижение общей фибринолитической активности (за счёт суммарного и ферментативного фибринолиза). Назначение гипотиазида/рамиприла и метопролола в течение 6 месяцев содействует незначительному росту суммарного, уменьшению интенсивности неферментативного и увеличению энзиматического фибринолиза, но не нормализирует последние.*

Summary. Influence of treatment on plasma fibrinolysis in essential hypertensive patients (EH) and interrelation with polymorphism A1166C in gene of angiotensin II type 1 receptor, Arg389Gly in β_1 -adrenergic receptor gene, I/D in gene of ACE, Pro12Ala in gene of PPAR- γ 2 receptor, T894G in gene of endothelial NO-synthase was investigated. In EH patients presence of I allele of ACE gene was attended by decrease of activity of enzymatic plasma fibrinolysis. An increase of non-enzyme and reduction of general fibrinolytic activity (at the expense of total and enzyme fibrinolysis) were revealed. Hypothiazide/Ramipryl and Metoprolol administration during 6 months caused insignificant rising of total fibrinolysis, decrease of non-enzyme intensity and increase of enzymatic fibrinolysis, but the last ones were not normalized.

В серцево-судинному континуумі артеріальна гіпертензія (АГ) посідає чільне місце і є найбільш розповсюдженою патологією в українській популяції (45,8% всього населення і майже 53,6% - працездатного). Ефективний контроль АГ передбачає не тільки зниження артеріального тиску (АТ) до цільових значень, але й зменшення ризику uszkodження органів-мішеней і смерті, котрі тісно асоційовані з високими цифрами АТ (73,6% смертність в Україні працездатного населення у структурі смертності від серцево-судинних захворювань) [2, 6]. Однак не в усіх гіпертоніків, котрі приймають антигіпертензивну терапію, спостерігається лікувальний ефект [1, 14]. Деякі з досліджень свідчать, що застосування β -адреноблокаторів у монотерапії не призводить до адекватної відповіді майже в 60% пацієнтів із АГ [8]; при застосуванні інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторів кальцієвих каналів в монотерапії тільки 25-50% хворих досягають цільових рівнів АТ, а у решти (50-75%) АТ не нормалізується, більше того, розвиваються побічні ефекти [12]. Припускають, що причиною цього стану є мутації генів, котрі беруть участь у реалізації впливу препаратів на патогенетичні ланки розвитку АГ [3, 5, 9, 11]. Надзвичайної актуальності питання генетичної детермінованості та етнічного фактора при виборі лікувальної тактики у хворих на АГ в різних популяціях надають порівняльні результати останніх досліджень ALLHAT, ASCOT-BPLA (2006). Дослідження трьох генів-кандидатів АГ у шести європейських популяціях (2553 особи) довели синергічність деяких із них у реалізації метаболічного синдрому у хворих на АГ [17]. Однак досі не отримано доказів про полігенність природи АГ та її можливих ускладнень, у тому числі і тромбоеморагічних. Недостатньо дослідженими все ще залишаються питання змін системи фібринолізу у хворих на АГ в залежності від генних мутацій. Існує думка про взаємозв'язок між поліморфізмом по інсерції-делеції (I/D) гену АПФ і рівнем інгібітора активатора

плазміногена (PAI-1) та фібриногена [10, 13, 16]. Однак досі не отримано доказів про взаємозв'язок між клінічними параметрами фібринолізу, тяжкістю гіпертензії, впливом лікування та поліморфізмом деяких генів-активаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Мета дослідження – встановити вплив лікування на фібринолітичну систему у хворих із есенційною гіпертензією (ЕГ) та взаємозв'язок із поліморфізмом A1166C в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсуліно-резистентністю, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Об'єктом дослідження стали 100 хворих на EG 1-3 стадій тяжкості, відповідно до класифікації ВООЗ (1999) [15], середній вік $51,43 \pm 9,62$ року, за умов, що через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення АТ, виміряного в першій половині дня, у положенні сидячи, перевищувало 140/90 мм рт.ст.; та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю ($p > 0,05$). Організація досліджень включала наступні періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення); відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; дистрибуції поліморфізму обраних генів-кандидатів; визначення відповідних параметрів фібри-

нолізу; призначення низькодозових комбінацій раміприлу/гідрохлортіазиду (ГДХТ) ("Egis", Угорщина), метопрололу тартрату ("Egis", Угорщина) чи небівололу ("Berlin Chemie", Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу. Одинадцятьом хворим на ГХ ІІ СН ІІ додатково призначали еубіотик біфіформ ("Fergosan", Данія) по 2 дози 2 рази/день та пробіотик біоспорин ("Дніпрофарм", Україна) по 2 капсули 3 рази/день, два тижні/квартал. Період спостереження склав 6 місяців.

Методи дослідження. Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті "АВРМ" ("Meditech", Угорщина) за стандартним протоколом: активація монітора кожних 15 хв. у денний час (06.00-22.00) і кожні 30 хв. у нічний час (22.00-06.00). Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення даного апарату. Всі хворі також проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо-КГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікробіоценозу кишечника, консультації офтальмолога і невропатолога.

Алелі поліморфних ділянок А1166С в гені рецептора ангіотензину ІІ першого типу (AGTR1), Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені ядерного PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, активованого проліфератором пероксисом, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази вивчали шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amply" (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Визначення інтенсивності плазмової системи фібринолізу проводили за показниками сумарного (СФА), ферментативного (ФФА) та неферментативного (НФА) фібринолізу в присутності азофібрину у крові за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна) [4, 7].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™] та Primer of Biostatistics[®] 6.05. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Student та рангової кореляції Spearman.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежності змін параметрів плазмового фібринолізу крові у хворих на ЕГ від поліморфізму

обраних генів (А1166С в гені AGTR1, Arg389Gly в гені β_1 -АР, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, T894G-NOS-3 в гені eNOS) нами не встановлено. Однак у хворих із наявністю І алеля гена АПФ (дистрибуція I/D поліморфізму: ІІ – у 25% хворих, ІD – у 46%, DD – у 29% ($p < 0,001$), І алель – у 48% пацієнтів, D алель – у 52% ($p < 0,001$), що знаходилось у відповідності до шкали Харді-Вайнберга) спостерігали дещо нижчу активність ФФА ($1,41 \pm 0,15$, $p < 0,01$), ніж у хворих із DD генотипом ($2,13 \pm 0,27$). Це засвідчує, що параметри фібринолізу кодуються іншими генами із наявністю взаємозв'язку лише за СФА із І алелем гену АПФ. У зв'язку з цим були сформовані групи дослідження в залежності від тяжкості ЕГ: 1-ша група - 15 хворих на ЕГ-I стадії; 2-га – 30 хворих на ЕГ-II стадії; 3-тя – 22 хворих на ЕГ-III та хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) - гіпертензивна енцефалопатія II ст; 4-та – 33 хворих на ЕГ-III, СН II. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

Зміни параметрів плазмового фібринолізу до лікування наведені в таблиці 1. Спостерігали недостовірні зміни СФА плазми крові у хворих на ЕГ-I із невірогідною тенденцією до зниження у хворих на ЕГ-II ($p > 0,05$). Однак НФА зростала при цьому на 26,85% ($p < 0,001$) та в 2,2 раза ($p < 0,001$), відповідно. У хворих на ЕГ-III ХПМК ІІ та ЕГ-II СН ІІ СФА вагомо знижувалась на 16,34% ($p < 0,05$) та 17,09% ($p < 0,001$), відповідно. Окрім того, спостерігалось достовірне зниження цього показника у хворих на ЕГ-III СН ІІ відносно не тільки пацієнтів із ЕГ-I на 13,70% ($p < 0,001$), але і ЕГ-II – на 11,33% ($p < 0,05$). При цьому показник НФА мав тенденцію до зростання відносно контролю у хворих на ЕГ-III ХПМК ІІ в 3,2 раза ($p < 0,001$) та в 3,8 раза ($p < 0,001$) при ЕГ-III СН ІІ, відповідно. У хворих на ЕГ-III СН ІІ неферментативна фібринолітична активність була вірогідно більшою, ніж у решти хворих ($p_{1-2} < 0,001$, $p_3 = 0,002$). Інтенсивність ферментативного фібринолізу теж зазнавала суттєвих змін у хворих на ЕГ: уже при І стадії виявлялось вірогідне зниження ФФА на 9,27% ($p < 0,01$), при ІІ стадії – на 31,27% ($p < 0,001$) відносно контролю, і на 24,25% ($p < 0,001$) відносно хворих на ЕГ-I. У пацієнтів із ЕГ-III ХПМК ІІ цей показник знизився відносно контролю в 2,6 раза ($p < 0,001$), відносно І-ї групи – в 2,4 раза ($p < 0,001$) і відносно 2-ї групи – в 1,8 раза ($p < 0,001$). Наявність СН ІІ у хворих на ЕГ-III ще вагоміше погіршувала активність ферментативного фібринолізу в 3,9 раза ($p < 0,001$), в 3,5 раза ($p < 0,001$), в 2,7 раза ($p < 0,001$), відповідно; ФФА

зменшилась навіть відносно хворих на ЕГ-III ХПМК II в 1,5 раза ($p < 0,001$), що вказує на вагомі порушення в системі плазмового фібринолізу

у хворих на ЕГ-III при появі такого ускладнення, як серцева недостатність.

Таблиця 1

Сумарна (СФА), неферментативна (НФА), ферментативна (ФФА) фібринолітична активність плазми крові у хворих на есенційну гіпертензію різних стадій ($M \pm m$)

Контроль (практично здорові), (n=20)	6,61±0,36	1,08±0,07	5,50±0,22
ЕГ I стадії (n=15) 1 група	6,35±0,26	1,37±0,07 $p < 0,001$	4,99±0,13 $p < 0,01$
ЕГ-II стадії (n=30) 2 група	6,18±0,38	2,39±0,25 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	3,78±0,35 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ЕГ-III ХПМК II, (n=22) 3 група	5,53±0,42 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,45±0,29 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,08±0,14 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СН II, (n=33) 4 група	5,48±0,30 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	4,06±0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,002$	1,42±0,08 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; n – кількість спостережень

Стандартне лікування обстежуваних хворих на 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 (30 пацієнтам із ЕГ-II – 1-ша група, 22 хворим на ЕГ-III ХПМК II – 2-га група та 11 хворим на ЕГ-III СН II – 3-тя група), з використанням ГДХТ/раміприлу і небівололу (11 хворим на ЕГ III СН II – 4-та група) та ГДХТ/раміприлу, небівололу і бактерійних препаратів (біфіформу і біоспорину) (11 хворим на ЕГ III СН II - 5-та група).

Аналіз впливу лікувальних програм терміном 1 місяць на фібринолітичну систему плазми крові вказує (табл.2), що СФА залишалася сталою і не відрізнялася від контролю у хворих на ЕГ-I, ЕГ-II із недостовірною тенденцією до зростання у пацієнтів на ЕГ-III ХПМК II і ГХ-III СН II після стандартної терапії та із додатковим застосуванням небівололу ($p > 0,05$), однак комбінація ліків раміприл/ГДХТ, небіволол і бактерійні препарати у 5 групі призвела до вірогідного підвищення СФА на 17,3% ($p < 0,01$) в порівнянні до

лікування. Стандартна терапія призвела до ефективного зниження НФА тільки у 1-й групі в 1,3 раза ($p < 0,05$). Додаткове застосування небівололу і бактерійних препаратів викликало вагоме зменшення неензиматичного лізису фібрину на 21,2% ($p < 0,01$) у 4-й групі і на 24,1% ($p < 0,005$) у 5-й групі. Однак отримані результати за даним показником все ще перевищували контроль: в 1,7 раза ($p < 0,05$) у хворих на ЕГ-II, в 2,7 раза ($p < 0,001$) у пацієнтів із ЕГ-III ХПМК II, в 3,2 ($p < 0,001$), 2,9 ($p < 0,001$) і 2,8 ($p < 0,001$) раза, відповідно, у хворих на ЕГ-III СН II. Суттєвим виявилось зростання ферментативного фібринолізу в усіх групах спостереження (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). При цьому, на відміну від НФА, ензиматичний лізис фібрину був, навпаки, нижчим за контроль на 17,6% ($p < 0,05$) у 1-й групі, на 43,2% ($p < 0,001$) у 2-й групі, в 2,4 раза ($p < 0,001$) у 3-й групі, в 1,9 раза у 4-й і на 39,3% ($p < 0,001$) у 5-й групах.

Комплекс стандартних лікувальних засобів терміном 6 місяців (табл.3) виявився недостатньо ефективним для хворих на ГХ-III щодо корекції змін плазмового фібринолізу: НФА все ще перевищувала контроль в 1,6 раза ($p < 0,005$), а ензиматичний лізис фібрину був у 1,3 раза ($p = 0,001$)

меншим, ніж у осіб контрольної групи. Додаткове призначення небівололу зменшило НФА плазми крові в порівнянні до лікування та після терміном 1 місяць в 2,8 рази ($p < 0,001$) та 2,2 рази ($p < 0,001$) відповідно і водночас збільшувало інтенсивність ферментативного лізису фібрину в 3,6 рази ($p < 0,001$) і 1,7 рази ($p < 0,001$) відповідно. Тим не менш, неферментативна активність контрольних величин теж не досягала, перевищуючи її на 36,1% ($p = 0,003$). Включення до комплексної терапії бактерійних препаратів призводило до зниження НФА відповідно в 3,3 рази ($p_5 < 0,001$) та 2,5 рази ($p_6 < 0,001$) та стимулювало ферментативну активність в 4,1 рази ($p_5 < 0,001$) та 1,7 рази ($p_6 < 0,001$), внаслідок чого обидва параметри

досягали контрольних величин. Загалом варто зазначити, що достовірних змін сумарної фібринолітичної активності відносно контролю не спостерігалось у жодній групі хворих, що було зумовлено різноспрямованими змінами ферментативного і неферментативного фібринолізу. Однак виявилось суттєве збільшення цього показника після шестимісячної терапії в усіх пацієнтів по відношенню до лікування.

Привертає увагу вагоміше зростання інтенсивності ФФА після лікування у гомозигот по І алелю гену АПФ по відношенню до лікування майже в 4 рази ($p < 0,001$), ніж у хворих-носіїв D-алеля в 1,4 рази ($p < 0,01$).

Таблиця 2

Вплив комплексного лікування тривалістю 1 місяць на сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність плазми крові хворих на есенційну гіпертензію різних стадій (M±m)

Група	Сума р-факторів (СФА)	Неферментативна активність (НФА)	Ферментативна активність (ФФА)
Контроль (практично здорові), (n=20)	6,61±0,36	1,08±0,07	5,50±0,22
ЕГ-II (n=30), 1 група	6,34±0,17	1,81±0,14 $p < 0,05$ $p_5 < 0,05$	4,53±0,35 $p < 0,05$ $p_5 < 0,05$
ЕГ-III ХПМК II (n=22), 2 група	6,05±0,24	2,94±0,25 $p < 0,001$ $p_1 < 0,005$	3,12±0,51 $p < 0,001$ $p_1 < 0,005$ $p_5 < 0,001$
ЕГ-III СН II (n=11) стандартне лікування, 3 група	5,80±0,15 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	3,51±0,34 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,05$	2,30±0,27 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,05$ $p_5 < 0,001$
ЕГ-III СН II (n=11) лікування з використанням небівололу, 4 група	6,11±0,41	3,20±0,19 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,01$	2,90±0,33 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,05$ $p_5 < 0,001$
ЕГ-III СН II (n=11) з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5 група	6,43±0,20 $p_5 < 0,01$ $p_5 < 0,01$	3,08±0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,005$	3,34±0,16 $p < 0,001$ $p_1 < 0,005$ $p_5 < 0,01$ $p_5 < 0,001$

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p_4 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p_5 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості до лікування; n – кількість спостережень

Зниження загальної фібринолітичної активності у хворих на ЕГ-III (за рахунок сумарного та ферментативного фібринолізу) супроводжується підвищенням неферментативної фібринолітичної активності при появі незначного дисбалансу між НФА і ФФА вже на I та II стадіях захворювання.

Отже, отримані дані є результатом складного багатокомпонентного патогенетичного механізму, котрий має чіткий взаємозв'язок із тяжкістю артеріальної гіпертензії та появою її ускладнень. Комплекс стандартних лікувальних засобів терміном 1 та 6 місяців у пацієнтів із ЕГ-III прак-

тично не впливає на зміни у сумарній фібринолітичній системі, із внутрішнім перерозподілом у бік зниження інтенсивності неферментативного і збільшення ензиматичного фібринолізу, котрі все ще суттєво відрізнялись від контрольних показників. Включення до довготривалої комплексної терапії (6 місяців) небівололу дещо зменшує надмірну інтенсивність НФА та нормалізує ензиматичний лізис фібрину, а комбінація

ліків раміприл/ГДХТ, небіволол і бактерійні препарати сприяла нормалізації інтенсивності і структури плазмового фібринолізу. У гомозигот по I алелю гену АПФ (II генотип) після комплексної терапії суттєвіше зростає інтенсивність ФФА по відношенню до лікування майже в 4 рази ($p < 0,001$), ніж у хворих-носіїв D-алеля в 1,4 рази ($p < 0,01$).

Таблиця 3

Вплив комплексного лікування тривалістю 6 місяців на сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність плазми крові хворих на есенційну гіпертензію різних стадій (M±m)

Група	СФА (мкг/мл) (M±m)	НФА (мкг/мл) (M±m)	ФФА (мкг/мл) (M±m)
Контроль (практично здорові), (n=20)	6,61±0,36	1,08±0,07	5,50±0,22
ЕГ II (n=30), 1 група	6,98±0,14 $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,05$	1,32±0,16 $p < 0,05$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,05$	5,65±0,78 $p_5 = 0,008$ $p_6 < 0,05$
ЕГ-III ХПМК II (n=22), 2 група	6,73±0,57 $p_5 < 0,05$	1,52±0,36 $p < 0,05$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	5,22±0,78 $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,01$
ЕГ-III СН II (n=11) після стандартного лікування, 3 група	6,11±0,35 $p_1 < 0,05$ $p_5 < 0,05$	1,75±0,48 $p < 0,005$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	4,35±0,00 $p = 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,01$
ЕГ-III СН II (n=11) лікування з використанням небівололу, 4 група	6,52±0,56 $p_5 < 0,05$	1,47±0,26 $p = 0,003$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	5,05±0,45 $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
ЕГ-III СН II (n=11) лікування з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5 група	7,06±0,29 $p_5 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,05$	1,21±0,20 $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	5,84±0,22 $p_5 < 0,001$ $p_4 = 0,007$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$

Примітки: p – ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p_2 – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p_3 – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p_4 – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p_5 – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості до лікування; p_6 – ступінь достовірності різниці показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості після лікування терміном 1 місяць; n – кількість спостережень

ВИСНОВКИ

1. Не встановлено чіткого взаємозв'язку між змінами параметрів плазмового фібринолізу у хворих на ЕГ та поліморфізмом A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β 1-адренорецептора, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, t894g в гені eNOS. Наявність I алеля гену АПФ у хворих на ЕГ супроводжується зниженням активності ензиматичного фібринолізу плазми крові.

2. Зміни фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ЕГ супроводжуються підвищенням неферментативної та зниженням загальної фібринолітичної активності (за рахунок сумарного та ферментативного фібринолізу), особливо при II та III стадіях.

3. Застосування в комплексному лікуванні ГДХТ/раміприлу і метопрололу протягом 6 місяців сприяє деякому зростанню сумарного плазмового фібринолізу, зменшенню інтенсивності неферментативного і збільшенню ензима-

тичного фібринолізу, однак не нормалізує останні.

4. Терапія ГДХТ/раміприлом і небівололом (6 місяців) дещо знижує надмірну інтенсивність НФА та нормалізує ензиматичний лізис фібрину, підвищуючи до контрольного рівня сумарну фібринолітичну активність уже протягом однієї місячного терміну лікування. Терапія ГДХТ/раміприлом і небівололом (6 місяців) та біфіформом і біоспорином (2 тижні/квартал) хворих на ЕГ-III СН II призводить до нормалізації інтенсивності і структури плазмового фібринолізу.

5. Наявність у хворих на есенційну гіпертензію II генотипу гену АПФ супроводжується вагомим зростанням інтенсивності ФФА під впливом комплексного лікування, ніж у носіїв Д-алеля.

Перспектива даного дослідження полягає в розробці та аналізі ефективності патогенетично обґрунтованого лікування змін рівнів месенджерних посередників регуляції коагуляційного гемостазу, фібринолізу і протеолізу, активаторів РААС у хворих на ЕГ, у залежності від поліморфізму обраних генів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова К.М. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006.- №1.- С.19-25.
2. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема: Метод. посібник.- К.: Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, 2002.- 101с.
3. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр. терапевт. журн. – 2006.- №2.- С.92-99.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 280с.
5. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II 1-го типу / Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. // Лікарська справа.- 2006.- №7.- С.62-66.
6. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2006.- №1.- С.9-13.
7. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Метод. посібник / Магальс В.М., Міхев А.О., Роговий Ю.Є. та ін. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42с.
8. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β 1-adrenergic receptor / Mason D.A., Moore J.D., Green S.A. et al. // J. Biol. Chem.-1999.- Vol.274.- P.12670-12674.
9. Alpha adducing, AGT, ACE and AGTR1 Gene polymorphisms as predictors of antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in Hypertensive males / Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg T. et al. // J.Hypertension. – 2006.- Vol 24, Suppl 4.-P4.286.- S.86.
10. Angiotensin-converting enzyme genotype, albuminuria and plasma fibrinogen in type 2 diabetes mellitus / Tkac I., Salagovic J., Kozarova M. et al. // Wien. Klin. Wochenschr. – 2003.- Vol.115, N 23.- P.835-839.
11. Association of selected candidate Genes Polymorphisms with Essential Hypertension and Resistance to Therapy / Hlubocka Z., Jachymova M., Horky K. et al. // J.Hypertension. – 2006.- Vol 24, Suppl 4.- P.16.95.- S.333.
12. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era / Mooser V., Waterworth D.M., Isenhour T., Middleton L. // J. Thromb. Haemost. – 2003.- Vol.1, N7. – P.1398-1405.
13. Endothelial function and some haemostatic parameters in treated and untreated patients with Essential Hypertension / Malyszko J., Tymcio J., Malyszko J.S. et al. // J.Hypertension – 2006.- Vol 24, Suppl 4.- P.15.25. – S.315.
14. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension.- 2003.- Vol.21.- P.1011-1053.
15. 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.
16. Insertion deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension / Penesova A., Kvetnansky R., Koska J. et al. // J.Hypertension – 2006.- Vol 24, Suppl 4.- P16.80.- S.329.
17. The metabolic syndromè in relation to three candidate Genes in 6 European populations / Tikhonoff V., Stolarz K., Brand E., Freson K. et al. // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24, Suppl 4. – S.145.

