

УДК 616.12 - 008.331.1:616.15

Л.П. Сидорчук

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ПЛАЗМОВИЙ ПРОТЕОЛІЗ У ХВОРИХ НА  
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ЗМІНИ ПІД  
ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ****Ключові слова:** гіпертонічна  
хвороба, протеоліз, лікування.**Резюме.** Досліджено зміни плазмового протеолізу у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) під впливом лікування. Застосування зипотиазиду/раміпрілу, небіволулу і бактерійних препаратів (біфіформу і біоспоришу) у 6 місячному лікуванні хворих на ГХ III нормалізує інтенсивність плазмового колагенолізу та лізис високомолекулярних білків, тоді як лізис низькомолекулярних білків залишається підвищеним.**Вступ**

У серцево-судинному континуумі ключову позицію займає артеріальна гіпертензія (АГ) [2]. В Україні, за результатами епідеміологічних досліджень мають підвищений артеріальний тиск (АТ) 44,2% населення. Ці дані перевищують показники офіційної статистики і вказують на те, що значна кількість осіб із підвищеним АТ все ще залишається невиявленою. За оцінками експертів справжня кількість хворих на АГ в Україні повинна бути майже вдвічі більшою - 13-15 мільйонів [6]. Це призвело до того, що Україна посіла на сьогоднішній день одне з перших місць серед країн Європи за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу та мозкових інсультів. Взагалі серцево-судинні захворювання є причиною кожного третього випадку смерті в світі і, за прогнозами ВООЗ до 2020 року цей показник виросте до 37% [1]. Оскільки порушення гемокоагуляції при гіпертонічній хворобі (ГХ) відіграють вирішальну роль у прогресуванні захворювання, розвитку властивих їй атеротромботичних ускладнень, необхідно враховувати вплив антигіпертензивних препаратів на показники гемодинаміки та систему гемостазу [3,4,10]. У чисельних багатоцентрових дослідженнях (What's What in Cardiology Trials, 2006) вивчені різні властивості основних антигіпертензивних засобів: вплив на органи-мішені, гемодинаміку, нейрогормональну активність та розроблено рекомендації по їх застосуванню [1,12]. Однак дані про їх вплив на систему гемостазу обмежені [7,13,14].

Недостатньо дослідженими все ще залишаються питання змін системи протеолізу у хворих на АГ залежно від генних мутацій [8,15]. Існує думка про взаємозв'язок між поліморфізмом по інсерції-делеції (I/D) гена ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та рівнем інгібітора активатора плазміногена (РАІ-1) у хворих на АГ [15]. Однак досі не отримано даних про взаємозв'язок клінічних параметрів протеолізу, тяжкістю гіпертензії та поліморфізмом деяких генів-активаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

© Л.П. Сидорчук, 2007

**Мета дослідження**

Обґрунтувати зміни параметрів плазмового протеолізу у хворих на АГ під впливом лікування.

**Матеріал і методи**

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).

**Критерії включення.** Об'єктом обстеження стали 100 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I-3 стадій тяжкості, відповідно до класифікації ВООЗ-МОАГ (1999) [11], середній вік 51,43±9,62 роки, за умов, що через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення АТ, виміряного в першій половині дня, в положенні сидячи, перевищувало 140/90 мм рт.ст.; та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю (p>0,05).

**Критерії виключення.** Не включені в обстеження хворі із симптоматичною гіпертензією, суб-і декомпенсованими захворюваннями печінки (рівень АсАТ, АлАТ вище верхньої межі норми втричі), нирок (рівень креатиніну сироватки крові 200 мкмоль/л і вище), серцевою недостатністю вище II функціонального класу (NYHA), суб-і декомпенсованим цукровим діабетом, гострим порушенням мозкового кровообігу, психічними розладами, такі, котрі приймали кортикостероїди та контрацептиви, з нестабільною стенокардією, гострою серцевою недостатністю, в період вагітності чи лактації.

**Організація дослідження.** Обстеження пацієнтів проводилося до лікування та після лікування терміном 1 та 6 місяців. 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 протеолізу до та після лікування; призначення низькодозових комбінацій раміприлу/гіпотіазиду ("Egis", Угорщина), метопрололу тартрату ("Egis", Угорщина) чи небіволулу ("Berlin Chemie", Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу. 11 хворим на ГХ ІІІ СНІІ додатково призначали еубіотик біфіформ ("Fertosan", Данія) по 2 дози 2 рази/день та пробіотик біоспорин ("Дніпрофарм", Україна) по 2 капсули 3 рази/день, 2 тижні. Період спостереження склав 6 місяців.

Були сформовані групи дослідження залежно від тяжкості ГХ: 1-шу групу включали 15 хворих на ГХ І стадії; 2-гу групу - 30 хворих на ГХ ІІ стадії; 3-тю групу - 22 хворих на ГХ ІІІ та хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) - гіпертензивна енцефалопатія ІІ ст; 4-ту групу - 33 хворих на ГХ ІІІ, СН ІІ. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, відповідного віку.

**Методи дослідження.** Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно рекомендацій Американської асоціації кардіологів [9]. Моніторування АТ впродовж 24 год виконували на апараті "АВРМ" ("Meditech", Угорщина) за стандартним протоколом: активація монітора кожних 15 хв в 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. Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо-КГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікробіоценоза кишечника, консультації офтальмолога і невропатолога.

Дослідження протеолітичної активності плазми крові проводили за лізисом азоальбуміну (деградація низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (протеоліз високомолекулярних білків) та азоколу (колагеноліз) в присутності активаторів та інгібіторів протеолізу ("Simko Ltd.", Україна) до та після лікування терміном 1 і 6 місяців [3, 5].

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

### Обговорення результатів дослідження

У всіх хворих на ГХ ІІІ (33 особи), у 83,3% хворих на ГХ ІІ (25 чоловік) та в 13,3% (2 особи) хворих на ГХ-І встановили різні зміни видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки. Отримані дані вказують на те, що кишечник стає також органом-мішенню у хворих на ГХ ІІ та ІІІ стадій, що може суттєво погіршити перебіг основного захворювання.

Зміни в системі регуляції агрегатного стану крові у хворих на ГХ супроводжувалися активацією протеолітичних процесів (табл.1). Якщо у хворих на ГХ-І плазмовий лізис азоальбуміну практично не відрізнявся від контролю ( $p=0,05$ ), то у хворих на ГХ-ІІ (2-га група) та, особливо ГХ-

Таблиця 1

Лізис низькомолекулярних (ЛНБ), високомолекулярних (ЛВБ) білків і колагенолітична активність плазми крові (КАП) у хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій до лікування ( $M \pm m$ )

Групи хворих		Показники протеолізу		
		ЛНБ (мкг азоальбуміну / мл за 1 год)	ЛВБ (мкг азоказеїну / мл за 1 год)	КАП (мкг азоколу / мл за 1 год)
Контроль (практично здорові), (n=20)		1,91±0,05	1,46±0,06	0,53±0,08
ГХ І стадії (n=15) 1 група		2,02±0,06 $p=0,05$	1,72±0,09 $p<0,001$	0,47±0,04
ГХ-ІІ стадії (n=30) 2 група		2,55±0,08 $p<0,001$ $p_1<0,001$	2,23±0,20 $p<0,001$ $p_1<0,001$	0,40±0,03 $p=0,002$ $p_1=0,05$
ГХ-ІІІ	ХПМК ІІ, (n=22) 3 група	2,90±0,06 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	2,61±0,17 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2<0,05$	0,32±0,02 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$
	СН ІІ, (n=33) 4 група	3,46±0,19 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	3,38±0,12 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	0,25±0,02 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,01$

**Примітка.** p - ступінь вірогідності різниці показників відносно контролю;  $p_1$  - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 1 групи;  $p_2$  - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 2 групи;  $p_3$  - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; n - число спостережень.

III (3-тя, 4-та групи), інтенсивність протеолітичного розпаду низькомолекулярних білків перевищувала контрольні величини в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) та в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), відповідно. При цьому у пацієнтів лізис азоальбуміну на 26,2% ( $p < 0,001$ ), 43,6% ( $p < 0,001$ ) та 71,3% ( $p < 0,001$ ) більший за такий у хворих на ГХ-I із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між ГХ-II та ГХ-III із ХПМК II і СН II ( $p < 0,001$ ).

У свою чергу, інтенсивність деструкції високомолекулярних протеїнів у плазмі крові мав теж пряму тенденцію до збільшення залежно від тяжкості ГХ (1-4 групи): лізис азоказеїну зростав відносно контролю в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) та в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) відповідно із суттєвими міжгруповими відмінностями (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ).

Колагенолітична активність плазми крові відповідала контрольним показникам пацієнтів із ГХ-I і починала поступово зменшуватися при наростанні тяжкості гіпертензії: на 24,5% ( $p = 0,002$ ) у 2-й групі, на 39,6% ( $p < 0,001$ ) у 3-й групі та в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) у 4-й групі. При цьому інтенсивність плазматичного колагенлізу у хворих із ГХ-III СН II на 46,8% менша ( $p < 0,001$ ), ніж у хворих із ГХ-I, на 37,5% менша ( $p < 0,001$ ), щодо хворих із ГХ-II та на 21,9% менша ( $p < 0,01$ ), ніж у хворих із ГХ-III ХПМК II. Зазначені зміни плазматичної протеолітичної активності супроводжувалися підвищенням вмісту молекул середньої маси відносно контролю відповідно на 23,6% ( $p < 0,001$ ) у хворих із ГХ-I, на 44,7% ( $p < 0,001$ ) у хворих із ГХ-II, на 57,1% ( $p < 0,001$ ) у хворих із ГХ-III ХПМК II та на 82,61% ( $p < 0,001$ ) у хворих із ГХ-III СН II. Вагома міжгрупова різниця виявлялася тільки у пацієнтів із ГХ-III ускладненої СН II (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ).

Стандартне лікування обстежуваних хворих на АГ 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 - гіпотіазид/раміприл і метопролол (30 пацієнтам із ГХ-II - 1-ша група, 22 хворим на ГХ-III ХПМК II - 2-га група та 11 хворим на ГХ-III СН II - 3-тя група), з використанням гіпотіазиду/раміприлу і небівололу (11 хворим на ГХ-III СН II - 4-та група) та гіпотіазиду/раміприлу, небівололу і бактерійних препаратів (біфіформу і біоспорину) (11 хворим на ГХ-III СН II, що склали 5-ту групу).

Зміни плазматичного протеолізу під впливом лікування терміном 1 місяць наведено в таблиці 2. Незважаючи на отримане лікування лізис низько-

та високомолекулярних білків у всіх групах хворих вагомо все ще перевищував контрольні величини ( $p < 0,001$ ). Однак спостерігалася тенденція до зниження інтенсивності лізису азоальбуміну відносно даних до лікування: у хворих на ГХ-II на 10,6% ( $p < 0,05$ ); у пацієнтів із ГХ-III ХПМК II на 10,3% ( $p < 0,05$ ); на 11,6% ( $p = 0,05$ ) у хворих із ГХ-III СН II, котрі отримували стандартне лікування; на 16,8% ( $p < 0,001$ ) у хворих із ГХ-III СН II, котрі отримували додатково небіволол; на 21,4% ( $p < 0,001$ ) у хворих із ГХ-III СН II, котрі отримували додатково небіволол та бактерійні препарати.

Аналогічну тенденцію спостерігали щодо інтенсивності лізису високомолекулярних білків, хоча отримані результати все ще суттєво відрізнялися від показників у практично здорових осіб (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) у всіх групах. Запропоноване лікування призвело до зниження лізису азоказеїну відносно даних до лікування в 1-й групі на 17,5% ( $p = 0,05$ ), в 2-й групі - на 11,9% ( $p < 0,05$ ), в 3-й групі - на 12,7% ( $p < 0,05$ ), в 4-й групі - на 25,7% ( $p < 0,001$ ) і в 5-й групі - на 30,5% ( $p < 0,001$ ). Використання в комплексному лікуванні раміприлу/гіпотіазиду, небівололу впродовж 1 місяця і бактерійних препаратів призводить до вірогідного покращання протеолітичних властивостей плазми крові хворих на ГХ, хоча не нормалізує лізис високо- і низькомолекулярних білків, активність яких все ще залишалися відповідно на 42,4% ( $p < 0,001$ ) і 60,9% ( $p < 0,001$ ) вищими за контрольні показники, а колагенолітична активність на 33,9% ( $p < 0,001$ ) нижча, ніж у групі контролю.

Після проведеного курсу лікування терміном 6 місяців (табл.3) протеолітична активність плазми крові за лізисом азоальбуміну у хворих на ГХ-II зменшилася на 20,0% ( $p = 0,001$ ) порівняно з такою до лікування і практично не відрізнялася від групи контролю ( $p > 0,05$ ) та даних 1 місячного терміну лікування ( $p > 0,05$ ). У хворих на ГХ-III лізис низькомолекулярних білків все ще переважав контрольні показники (18,8%,  $p < 0,001$ ) у 2-й групі, на 29,8% ( $p < 0,001$ ) у 3-ій групі, на 21,5% ( $p < 0,001$ ) у 4-ій групі і найменше у 5-ій групі - 17,3% ( $p < 0,001$ ), при цьому вагомою міжгруповою різницею не спостерігали ( $p > 0,05$ ). Варто зауважити, що активність ЛНБ у всіх хворих на ГХ-III після 6 місяців терапії суттєво знижувалася щодо стану до лікування ( $p < 0,001$ ). Вірогідні зміни спостерігали по відношенню до 1-місячного терміну лікування: в 2-ій групі лізис азоальбуміну зменшився на 12,7% ( $p = 0,05$ ), у 3-ій групі на 18,9% ( $p < 0,05$ ), у 4-ій групі із додатковим застосуванням небівололу - на 19,4% ( $p < 0,05$ ) і в 5-ій групі із додатковим застосуванням небівололу та бактерійних препаратів - на 17,6% ( $p < 0,05$ ). Більш

Таблиця 2

**Вплив комплексного лікування тривалістю 1 місяць на лізис низькомолекулярних (ЛНБ), високомолекулярних (ЛВБ) білків і колагенолітичну активність плазми крові (КАП) у хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій (M±m)**

Групи хворих	Показники протеолізу		
	ЛНБ (мкг азоальбуміну / мл за 1 год)	ЛВБ (мкг азоказеїну / мл за 1 год)	КАП (мкг азоколу / мл за 1 год)
Контроль (практично здорові), (n=20)	1,91±0,05	1,46±0,06	0,53±0,08
ГХ-II (n=30), 1 група	2,28±0,15 p<0,05 p <sub>3</sub> <0,05	1,84±0,18 p<0,05 p <sub>5</sub> =0,05	0,43±0,05
ГХ-III ХПМК II (n=22), 2 група	2,60±0,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	2,30±0,11 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,05	0,35±0,06 p<0,05
ГХ-III СН II (n=11) після стандартного лікування, 3 група	3,06±0,21 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>5</sub> =0,05	2,95±0,21 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,05	0,29±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
ГХ-III СН II (n=11) після лікування з використанням небівололу, 4 група	2,88±0,19 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,001	2,51±0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,001	0,33±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,01
ГХ-III СН II (n=11) після лікування з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5 група	2,72±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> =0,05 p <sub>5</sub> <0,001	2,35±0,12 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>5</sub> <0,001	0,35±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> =0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,01

**Примітка.** p - ступінь вірогідності різниці показників відносно контролю; p<sub>1</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p<sub>2</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p<sub>3</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p<sub>4</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p<sub>5</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеню тяжкості до лікування; n - число спостережень.

прогресуючі зміни після 6 місячного терміну лікування виявили за лізисом високомолекулярних білків та колагенолітичною активністю: у хворих 1-ої і 5-ої груп дані не відрізнялися від контрольних вилічнн та між собою (p>0,05). Привертає увагу вагоме зниження активності ЛВБ у хворих на ГХ-III (2-га і 3-тя групи): після стандартного лікування на 29,9% (p<0,001) і 20,4% (p<0,05) та 36,7% (p<0,001) і 27,5% (p<0,01) відповідно; у 4-ій групі із додатковим використанням небівололу - на 46,5% (p<0,001) і 27,9% (p<0,01); у 5-ій групі із додатковим використанням небівололу і бактерійних препаратів - на 51,5% (p<0,001) і 30,2% (p<0,01) при цьому спостерігалася вірогідна відмінність показника у бік зниження між ідентичною за тяжкістю хвороби 3-ю групою (ГХ-III СН II), пацієнти якої отримували стандартне лікування (p<0,05).

Колагенолітична активність плазми поступово зростала під впливом лікування терміном 6 місяців із нормалізацією у хворих 1-ї та 5-ї груп. У решти спостерігали все ще незначні відхилення від показників контролю (від p<0,01 до p=0,002). Однак лізис азоколу вірогідно збільшувався по відношенню до лікування (від p<0,05 у 2-ій групі

до p<0,001 у 3-й, 4-й та 5-й групах) при цьому вірогідні зміни по відношенню до 1-місячного терміну лікування виявили тільки у хворих на ГХ-III СН II після стандартного лікування (p<0,05) та порівнявані відмінності у хворих на ГХ-III СН III із додатковим застосуванням небівололу (p=0,05).

Зазначені зміни плазмової протеолітичної активності супроводжувалися зниженням вмісту молекул середньої маси. У пацієнтів, які отримували стандартне лікування (1-ша, 2-га і 3-тя групи) рівень останніх зменшився відносно показників до початку лікування на 30,5% (p=0,003), 30,8% (p<0,05) і 40,1% (p<0,001), не відрізняючись вагомо від контролю (p>0,05). Додаткове включення до комплексного лікування хворих на ГХ-III СН II небівололу (4-та група) і бактерійних препаратів (5-та група) зменшувало концентрацію в крові молекул середньої маси на 43,9% (p<0,001) і 46,3% (p<0,001), відповідно, і призводило до нормалізації цього показника в крові.

Таким чином, у хворих на ГХ-II та ГХ-III, особливо ускладненої серцевою недостатністю зростає протеолітична деструкція в плазмі крові низько- та високомолекулярних білків при зменшенні інтенсивності плазмового колагенолізу, що

Таблиця 3

**Вплив комплексного лікування тривалістю 6 місяців на лізис низькомолекулярних (ЛНБ), високомолекулярних (ЛВБ) білків і колагенолітичну активність плазми крові (КАП) у хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій (M±m)**

Групи хворих	Показники протеолізу		
	ЛНБ (мкг азоальбуміну / мл за 1 год)	ЛВБ (мкг азоказеїну / мл за 1 год)	КАП (мкг азоколу / мл за 1 год)
Контроль (практично здорові), (n=20)	1,91±0,05	1,46±0,06	0,53±0,08
ГХ ІІ (n=30), 1 група	2,04±0,28 p <sub>2</sub> <0,001	1,58±0,17 p <sub>2</sub> <0,05	0,45±0,03
ГХ-ІІІ СН ІІ (n=22), 2 група	2,27±0,19 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,05	1,83±0,07 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,05	0,39±0,02 p<0,01 p <sub>1</sub> =0,007 p <sub>5</sub> <0,05
ГХ-ІІІ СН ІІ (n=11) після стандартного лікування, 3 група	2,48±0,20 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,05	2,14±0,25 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,01	0,36±0,02 p<0,002 p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,05
ГХ-ІІІ СН ІІ (n=11) після лікування з використанням небівололу, 4 група	2,32±0,13 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,05	1,81±0,14 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,01	0,38±0,02 p<0,008 p <sub>1</sub> =0,008 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> =0,05
ГХ-ІІІ СН ІІ (n=11) після лікування з використанням небі- вололу і бактерійних препаратів, 5 група	2,24±0,12 p<0,001 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,05	1,64±0,19 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,01	0,42±0,05 p <sub>5</sub> <0,001

**Примітка.** p - ступінь вірогідності різниці показників відносно контролю; p<sub>1</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p<sub>2</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p<sub>3</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p<sub>4</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p<sub>5</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеню тяжкості до лікування; p<sub>6</sub> - ступінь вірогідності різниці показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеню тяжкості після лікування терміном 1 місяць; n - число спостережень.

поєднується з підвищенням у крові молекул середньої маси.

### Висновки

1. Зміни плазмового протеолізу у хворих на ГХ супроводжуються підвищенням протеолітичної деструкції низько- та високомолекулярних білків при зменшенні інтенсивності плазмового колагенолізу, особливо при ІІ та ІІІ стадіях захворювання, ускладненого СН ІІ, що призводить до зростання у крові молекул середньої маси.

2. Застосування гіпотиазиду/раміприлу, небівололу і бактерійних препаратів (біфіформу і біоспору) впродовж 6 місяців лікування хворих на ГХ-ІІІ СН ІІ та стандартної терапії (гіпотиазиду/раміприлу і метопрололу) у хворих на ГХ-ІІ нормалізує інтенсивність плазмового колагенолізу та лізис високомолекулярних білків, тоді як лізис низькомолекулярних білків у всіх хворих на ГХ-ІІ залишається підвищеним.

3. Як стандартна, так і з додатковим використанням небівололу і бактерійних препаратів терапія терміном 6 місяців викликає вірогідне зменшення надмірно високого розпаду азоальбуміну та азоказеїну і позитивний вплив на збільшення колагенолітичної активності, що призводить до

нормалізації вмісту в крові молекул середньої маси.

### Перспективи подальших досліджень

Передбачається розробка та аналіз ефективності патогенетично обґрунтованого лікування змін рівнів месенджерних середників регуляції коагуляційного гемостазу, фібринолізу і протеолізу у хворих на ГХ залежно від поліморфізму генів-активаторів РААС.

**Література.** 1. Амосова К.М. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. ж. - 2006. - №1. - С. 19-25. 2. Артеріальна гіпертензія - медико-соціальна проблема: метод. Посібник. - К.: Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, 2002. - 101 с. 3. Баркаган З.С., Мамот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 280 с. 4. Ена Л.М., Платонова Т.П., Сушко Е.А. и др. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла на параметры коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью // Укр. кардіол. ж. - 2003. - №6. - С. 59-63. 5. Магалис В.М., Міхес А.О., Роговий Ю.Є., та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. - Методичний посібник. - Чернівці: БДМА, 2001. - 42 с. 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. ж. - 2006. - №1. - С. 9-13. 7. Bick R.S., Bick M.D., Fekete B.S. Antithrombin III patterns in

disseminated intravascular coagulation // *Am. J. Clin. Pathology*. - 1990. - Vol. 73, №4. - P.577-583. 8. *Chlebus K., Bellwon J., Stopczynska I. et al.* Association between ACE Gene I/ D Polymorphism and AII Receptor Gene Polymorphism and Blood Pressure change during 8 years follow up of the 691 Cohort of Healthy Subjects // *J.Hypertension*. - 2006. - Vol. 24 (suppl 4). - P16.106. - S.336. 9. CMS. Centers for Medicare & Medicaid Services. ABPM Monitoring (#CAG-00067N). - 2001. - <http://www.hcfa.gov/coverage/8b3-ff.htm>. 10. *Donders S.H., Lustermaans F.A., Van Wersch J.W.* Coagulation factors and lipid composition of the blood in treated and untreated hypertensive patients // *Scand. J. Clin. Pharmacology*. - 1995. - Vol. 39, №5. - P.471-476. 11. 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. 12. 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. 13. *Lowe G.D.* Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis // *Recent advances in blood coagulation* / Ed. L. Poller, C.A. Ludlam. - Edinburg: Churchill Livingstone, 1997. - P.69-96. 14. *Malyszko J., Tymcio J., Malyszko J.S. et al.* Endothelial function and some haemostatic parameters in treated and untreated patients with Essential Hypertension // *J.Hypertension*. - 2006. - Vol. 24 (suppl 4). - P15.25 - S.315. 15. *Pene-sova A., Kvetnansky R., Koska J. et al.* Insertion deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension // *J.Hypertension*. - 2006. - Vol. 24 (suppl 4). - P16.80. - S.329

### ПЛАЗМОВЫЙ ПРОТЕОЛИЗ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

*Л.П. Сидорчук*

**Резюме.** Исследованы изменения плазмового протеолиза у больных с гипертонической болезнью (ГБ) под влиянием лечения. Использование гипотиазида/рамиприла, небиволола и бактериальных препаратов (бифиформа и биоспорина) в 6 месячном лечении больных с ГБ III нормализует интенсивность плазмового колагенолиза и лизис высокомолекулярных белков, в то время, как лизис низкомолекулярных белков остаётся повышенным.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, протеолиз, лечение

### PLASMA PROTEOLYSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION, CHANGES UNDER TREATMENT

*L.P. Sydorчук*

**Abstract.** A plasma proteolysis change has been studied in patients with essential hypertension (EH) under the influence of treatment. Hypothiazide/Ramipryl, Nebivolol and bacterium containing drugs (Bifiform and Biosporin) administration by patients with EH III during 6 months of treatment normalizes plasma collagenolyses intensity and high-molecular proteins lyses whereas low-molecular proteins lyses remains high.

**Key words:** essential hypertension, proteolysis, treatment

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2007. - Vol.6, №1.-P.96-101.

Надійшла до редакції 23.01.2007

Рецензент - доц. І.А. Плеш