

14. Au DH, Curtis JR, Every NR. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest*. 2002;121(3):846-51.
15. Oga T, Nishimura K, Tsukino M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest*. 2003;123(6):1810-6.
16. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD003566.
17. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E, Wood-Baker R. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD002992.
18. Summers RJ, Molnaar P, Russell F. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2-adrenoreceptors in the human heart. *Eur Heart J*. 1989;10(Suppl. B):11-21.
19. Cazzola M, Noschese P, D'Amato M, D'Amato G. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest*. 2000;118:1322-6.
20. Van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS. Detrimental effects of  $\beta$ -blockers in COPD: A concern for nonselective  $\beta$ -blockers. *Chest*. 2005;127:818-24.
21. ZuWallack R, Morganroth J, Lanes S, Kesten S. Electrocardiographic evaluations in COPD patients treated with tiotropium in 1-year clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):94.
22. Gottlieb SS, McCarter RL, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489-97.
23. Langley SJ, Towse L, Kesten S, Calverley PM. Heart rate and rhythm analysis from Holter monitoring in COPD patients receiving tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(8):592.
24. Kleiger RE, Senior RM. Longterm Electrocardiographic Monitoring of Ambulatory Patients with Chronic Airway Obstruction. *Chest*. 1974;65:483-7.
25. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005;128:3618-24.
26. Buch P, Friberg J, Scharling H. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1012-6.
27. Zuber Mj, Erne P. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy. *Heart Drug*. 2004;4:103-8.



УДК 616.12-008.331.1:614.8.026.1:615.225:611.018.74-008

*Н.О. Перцева,  
Т.С. Турлюн\**

**ДИНАМІКА ПОРУШЕННЯ  
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ  
НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ  
З ВИСОКИМ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ  
РИЗИКОМ ЗА УМОВ  
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра ендокринології  
(зав. – д. мед. н. Н.О. Перцева)  
кафедра внутрішніх хвороб 1\*  
вул. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of endocrinology  
Department of Internal Medicine N 1\*  
Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, лозартан калію, ендотелін-1, фактор Віллебранда, тромбомодулін  
**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, losartan potassium, endothelin-1, von Willebrand factor, thrombomodulin

**Реферат.** Динамика нарушения эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском в условиях антигипертензивной терапии. Перцева Н.О., Турлюн Т.С. Целью исследования было повышение эффективности ранней диагностики и оптимизация лечения эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском. Под наблюдением находилось 54 пациента с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском. Высокий сердечно-сосудистый риск формировали пациенты с СД 2-го типа. Из них: 2а (n=29) подгруппа принимала лозартан калия, 2б (n=25) – антигипертензивные препараты без применения БРА II. В течение 12 месяцев всем пациентам, кроме общеклинического обследования, исследовали такие специальные клинико-лабораторные параметры, как: концентрация в сыворотке крови маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, тромбомодулин и фактор Виллебранда). Установлено существенное повышение показателей ЭД (ЭТ-1, фВ, тромбомодулин) у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с региональной нормой. Это свидетельствует о нарушении целостности эндотелия, вазоконстрикции и повышенном тромбообразовании в сосудистой стенке выделенной группы пациентов. По данным корреляционного и ROC-анализа установлено, что лучшая динамика показателей ЭД в обеих подгруппах была на фоне стабилизации АД, снижения липидного спектра и показателей абдоминального ожирения и связана с применением в терапии препаратов на основе БРА II.

**Abstract.** Dynamics of endothelial dysfunction disorders in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk in conditions of antihypertensive therapy. Pertseva N.O., Turlyun T.S. The aim of the study was to increase the efficiency of early diagnosis and optimize treatment of endothelial dysfunction in patients with AH and high cardiovascular risk. 54 patients with AH and high cardiovascular risk were followed. Of the 2a (n=29) subgroup took losartan potassium, 2b (n=25) – antihypertensive drugs without ARB II. Within 12 months in all patients, such special clinical and laboratory parameters as: serum level of markers of endothelial dysfunction (endothelin-1, thrombomodulin and von Willebrand factor) except for general clinical examination were studied. A significant increase in the indices of ED (ET-1, von Willebrand factor, thrombomodulin) in patients with AH and high cardiovascular risk was found in comparison with the regional norm. This indicates to violation of the endothelium integrity, vasoconstriction and increased thrombus formation in the vascular wall of the isolated group of patients. According to the correlation and ROC analysis it was found that the best dynamics of ED indices in both subgroups was against the background of blood pressure stabilization, lipid spectrum decrease and abdominal obesity indicators and this is associated with the use of preparations based on ARB II in therapy.

Незважаючи на безперечні переваги контролю артеріального тиску, зростання кількості хворих на гіпертонічну хворобу бентежить [7, 9].

Наразі залишається актуальним вивчення клініко-функціональних особливостей АГ (артеріальної гіпертензії) в пацієнтів різних клінічних груп з дослідженням способів корекції не тільки власне артеріальної гіпертензії, але й асоційованих мікроциркуляторних, ендотеліальних і метаболічних порушень, з виявленням додаткових органів - мішеней, з розробкою диференційованого підходу до терапії та критеріїв оцінки ефективності антигіпертензивного лікування [2, 6, 8, 9].

У силу спільності ряду факторів ризику та патофізіологічних механізмів АГ зустрічається в більшості (70–80%) хворих на цукровий діабет (ЦД). Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при АГ та супутньому ЦД вивчені недостатньо, не висвітлені питання щодо впливу рівня АТ та гіперглікемії на структурні характеристики тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію та ЦД 2-го типу [1, 11].

Дослідження механізмів розвитку дисфункції ендотелію дозволить не тільки розширити знання про патогенез серцево-судинних захворювань, але й розробити принципово нові методи

лікування, спрямовані на попередження їх розвитку [9].

Потребують вивчення кількісні зміни маркерів ЕД на тлі лікування різними антигіпертензивними препаратами впродовж тривалого терміну [3, 4, 5, 10, 11].

Мета дослідження – підвищення ефективності ранньої діагностики та оптимізація лікування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АГ та високим кардіоваскулярним ризиком.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Була обстежена група хворих з АГ і високим ризиком розвитку серцево-судинних подій (n=54). Високий кардіоваскулярний ризик формували пацієнти з ЦД 2-го типу. Пацієнтів рандомізували на дві підгрупи за лікарським засобом для корекції артеріального тиску. Пацієнтам 2а підгрупи (n=29) призначали антагоніст рецепторів ангіотензину II (лозартан калію), пацієнтів 2б підгрупи (n=25) лікували антигіпертензивними препаратами інших груп першої лінії згідно з клінічними настановами з лікування АГ 2012 року [1] без застосування БРА II. За необхідності в обох підгрупах терапію коректували іншими антигіпертензивними препаратами, зокрема діуретиками (індапамідом чи

гідрохлортиазидом), блокаторами кальцієвих каналів (амлодіпіном) або блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів (біспрололом) [2, 6]. Інгібітори АПФ (раміприл, лізіноприл, периндоприл) призначали тільки пацієнтам 2б групи. Незважаючи на надані рекомендації, впродовж року спостереження 40,7% (n=22) хворих приймали статини (аторвастатин або розувастатин у дозуванні 20 або 10 мг відповідно), а 44,4% (n=24) – антитромбоцитарну терапію (аспірин у дозі 100 мг).

Проводились збір скарг та анамнестичних даних (серцево-судинні фактори ризику, супутні захворювання, стаж АГ і ЦД 2-го типу тощо), об'єктивне обстеження, під час якого вивчалися антропометричні показники (зріст, вага, окружність талії - ОТ, окружність стегон - ОС), вимірювався АТ, клініко-лабораторні (визначення показників ліпідного спектра). Ефективність контролю АТ здійснювали за допомогою щоденників самоконтролю. Протягом усіх візитів усім пацієнтам

методом імуноферментного аналізу визначали рівень факторів ендотеліальної функції, а саме: ендотеліну-1 (ЕТ-1), фактору Вільбранда (фВ) та тромбомодуліну. Для порівняння рівня маркерів ендотеліальної функції з показниками здорових осіб була створена контрольна група (n=15), яка за загальноклінічними показниками не відрізнялась від досліджуваних груп. Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) в крові практично здорових людей становив  $0,37 \pm 0,06$  фмоль/мл, фактора Вільбранда (фВ)  $0,7 \pm 0,2$  Ед/мл, тромбомодуліну (Тр)  $2,5 \pm 0,07$  нг/мл, що розцінюється як норма для такого регіону. Всі дослідження проводились за умови інформованої згоди пацієнтів.

Зіставлення основних клініко-лабораторних показників у пацієнтів 2а і 2б підгруп другої групи на етапі формування вибірок (табл. 1) показало їх статистичну тотожність ( $p > 0,05$  при усіх порівняннях), що дозволяє порівнювати результати лікування.

Таблиця 1

**Загальна і клінічна характеристика пацієнтів підгруп другої групи на початку дослідження (M $\pm$ m)**

Показник	2а група (n=29)	2б група (n=25)	P між підгрупами
Стать	Ч.	6 (20,7%)	$\chi^2=1,57$ ; $p>0,05$
	Ж.	23 (79,3%)	
Вік, роки	$57,9 \pm 0,86$	$55,7 \pm 1,39$	$t=1,35$ ; $p>0,05$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$28,6 \pm 0,38$	$28,2 \pm 0,30$	$t=0,91$ ; $p>0,05$
ОТ/ОС	$0,884 \pm 0,011$	$0,877 \pm 0,008$	$t=0,51$ ; $p>0,05$
ОТ/зріст	$0,592 \pm 0,009$	$0,57 \pm 0,009$	$t=1,81$ ; $p>0,05$
Стаж ГХ, роки	$11,90 \pm 1,48$	$9,13 \pm 0,69$	$t=1,70$ ; $p>0,05$
Стаж ЦД, роки	$5,48 \pm 0,56$	$4,20 \pm 0,55$	$t=1,61$ ; $p>0,05$
САТ, мм рт.ст.	$169,1 \pm 0,71$	$166,0 \pm 1,55$	$t=1,86$ ; $p>0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	$84,5 \pm 1,66$	$87,2 \pm 1,17$	$t=1,32$ ; $p>0,05$
Нь, г/л	$137,0 \pm 2,89$	$134,7 \pm 2,46$	$t=0,58$ ; $p>0,05$
ЗХ, ммоль/л	$5,59 \pm 0,20$	$5,31 \pm 0,26$	$t=0,87$ ; $p>0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	$3,39 \pm 0,15$	$3,15 \pm 0,20$	$t=0,99$ ; $p>0,05$
ТГ, ммоль/л	$2,10 \pm 0,23$	$2,23 \pm 0,18$	$t=0,42$ ; $p>0,05$

Примітка. При усіх порівняннях показників між підгрупами 2а і 2б відмінності недостовірні з  $p > 0,05$  за t-критерієм Стьюдента і  $\chi^2$ .

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою ліцензійної програми STATISTICA, версія 6.1®. Гіпотезу

про нормальний закон розподілу кількісних даних перевіряли за критерієм Колмогорова-Смірнова. Оцінку достовірності відмінностей

середніх величин проводили за критерієм Стюдента ( $t$ ) з урахуванням гомо- або гетероскедастичності дисперсій (критерій Фішера), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ), дисперсійний аналіз ANOVA з повторними вимірами з розрахунком коефіцієнта детермінації  $R^2$ , що характеризує ступінь впливу проведеної терапії на зміни клініко-лабораторних показників, кластерний аналіз і ROC-аналіз – для виділення підгруп з найкращою динамікою маркерів ЕД і оцінки прогностичної значущості факторів, що визначають цю динаміку (площа під ROC-кривою (AUC). Критичний рівень значущості ( $p$ ) приймався  $<0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі даних пацієнтів з АГ та високим кардіоваскулярним ризиком встановлено, що через 6 міс. терапії рівень САТ зменшився на 14,9% (до  $143,9 \pm 1,29$  мм рт. ст.) на тлі терапії БРА II (2а підгрупа) і на 5,2% (до  $157,3 \pm 1,43$  мм рт. ст.) у підгрупі порівняння ( $p < 0,001$  між групами). До кінця першого року розбіжності між групами збереглися –  $135,1 \pm 1,12$  мм рт. ст. проти  $140,3 \pm 1,08$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Динаміка рівнів ДАТ в обох підгрупах також була статистично значущою (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$  порівняно з вихідним рівнем), починаючи вже з 6-го місяця лікування. Через рік терапії рівень ДАТ у пацієнтів 2а підгрупи зменшився на 6,6% (до  $78,9 \pm 0,93$  мм рт. ст.) та на 5,6% (до  $82,3 \pm 0,97$  мм рт. ст.) у групі без застосування БРА II ( $p < 0,05$  між групами). Істотний вплив проведеного антигіпертензивного лікування на динаміку показників АТ підтверджено й даними ANOVA, згідно з якими 80,4% змін САТ і 56,5% ДАТ у пацієнтів з АГ і високим ризиком пов'язано з проведеною терапією в цілому ( $p < 0,001$ ), ще 10,9% і 6,3% змін зумовлено використанням БРА II.

Позитивна динаміка показників абдомінального ожиріння (ІМТ, ОТ/ОС, ОТ/зріст) впродовж року спостереження в обох підгрупах 2-ї групи була статистично значущою ( $p < 0,05$ ).

Всі показники ліпідного спектра в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику мали позитивні зміни в обох підгрупах вже з 6-го місяця терапії (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ), з найкращою динамікою показників ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ІА в підгрупі 2а. За результатами ANOVA, впливом призначеної терапії зумовлено 50,1% змін рівня ЗХ, 41,4% змін ЛПВЩ, 68,1% ЛПНЩ, 28,0% ТГ і 57,5% змін ІА при  $p < 0,001$ , а від 3% до 4,1% змін

рівнів ЗХ, ЛПВЩ та ІА ( $p < 0,05$ ) пов'язано з особливостями застосованої терапії на основі БРА II.

Враховуючи наявність високого кардіоваскулярного ризику в пацієнтів 2-ої групи та підвищення агрегаційної активності тромбоцитів, що відображається у високих цифрах фВ, слід зазначити позитивну динаміку показників фВ впродовж лікування в обох підгрупах (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$  порівняно з вихідним рівнем), які наприкінці 12 міс. становили  $0,96 \pm 0,048$  Од/мл у 2а і  $1,08 \pm 0,069$  Од/мл у 2б підгрупі ( $p > 0,05$ ). Проте призначення БРА II сприяло підвищенню темпів регресії ЕД (табл. 2). Зниження рівнів ЕТ-1 на 3 та 4 візиті також було статистично значущим в обох підгрупах, але більш вираженим на тлі терапії БРА II ( $p < 0,05$  між підгрупами). За результатами ANOVA встановлено, що зміни рівнів ЕТ-1 і фВ на 25,2% і 60,7% пов'язані з проведеним лікуванням у цілому ( $p < 0,001$ ) і на 10,9% і 2,8% відповідно – з терапією БРА II ( $p < 0,01$ ). Маркер регуляції згортання крові тромбомодулін через рік терапії достовірно знизився в обох підгрупах (табл. 2). Показник сили впливу проведеної терапії на варіабельність значень тромбомодуліну у пацієнтів з високим ризиком був достовірним ( $R^2 = 0,130$ ;  $p < 0,001$ ), проте не залежав від лікування саме БРА II ( $R^2 = 0,027$ ;  $p > 0,05$ ). Останнє можна пояснити незначними відхиленнями початкових рівнів тромбомодуліну від норми.

Для визначення факторів, що забезпечують нормалізацію ендотеліальної функції в пацієнтів з АГ і високим кардіоваскулярним ризиком, за допомогою кластерного аналізу було виділено підгрупу пацієнтів ( $n = 22$ ) з найкращою динамікою маркерів ЕД, що виявилось зменшенням протягом 12 міс. терапії рівня ЕТ-1 у середньому на -47,1% [-67,0%; -28,8%]; рівня тромбомодуліну – на -14,9% [-44,4%; -2,2%], рівня фВ – на -27,0% [-31,8%; -20,8%]. Темпи зниження показників ЕД в інших пацієнтів ( $n = 32$ ) були нижчими: рівень ЕТ-1 зменшився на -14,5% [-19,9%; -8,3%] ( $p < 0,001$ ); тромбомодуліну – на -6,8% [-11,4%; -4,9%] ( $p < 0,10$ ); фВ – на -19,9% [-27,8%; -12,7%] ( $p < 0,01$ ). За даними кореляційного і ROC – аналізу встановлено, що найкраща динаміка показників ЕД була взаємопов'язана із застосуванням у терапії препаратів на основі БРА II (AUC=0,702,  $r_s = 0,392$ ;  $p < 0,01$ ), зі стажем АГ менше 8 років (AUC=0,653,  $r_s = 0,268$ ;  $p < 0,05$ ), зниженням рівня САТ через 9 і 12 міс. терапії до 138 мм рт. ст. (AUC=0,842,  $r_s = 0,591$ ;  $p < 0,001$ ) і до 135 мм рт. ст. (AUC=0,804,  $r_s = 0,440$ ;  $p < 0,001$ ), а також зі зниженням рівня ТГ у крові через 9-12 місяців до 1,8 ммоль/л (AUC=0,651,  $r_s = 0,310$ ;

$p < 0,05$ ). Отримані результати свідчать, що нормалізація АТ і показників ліпідного спектра впродовж року сприяють регресу дисфункції ендотелію в цілому, стабілізації згортальної та протизгортальної систем, особливо на тлі застосування БРА II. Слід також зазначити, що моніторинг ефективності призначеної терапії можна проводити за окремими маркерами ЕД. Зокрема, за динамікою показників ЕТ-1 через 9 і 12 міс. терапії (зменшення на 27% і більше від

початкового рівня) можна прогнозувати нормалізацію показників згортальної та протизгортальної систем з показниками ЧТ – 81,8% (95% ДІ 59,7-94,7%), СП – 90,6% (95% ДІ 75-97,9%). Зменшення рівня фВ на 24,5% і більше через рік лікування може використовуватися як прогностична ознака при визначенні регресу дисфункції ендотелію з ЧТ – 68,2% (95% ДІ 45,1-86,1%), СП – 71,9% (95% ДІ 53,3-86,2%).

Таблиця 2

**Рівень маркерів ЕД підгруп другої групи пацієнтів у динаміці дослідження**

Показник	Період дослідження	2а (n=29)		2б (n=25)		p <sub>1</sub> між підгрупами
		M±m	Δ, %	M±m	Δ, %	
ЕТ-1, фмоль/мл	1 візит (0 міс.)	1,71±0,301	-	1,60±0,254	-	p <sub>1</sub> >0,05
	2 візит (6 міс.)	1,45±0,233*	-15,2	1,50±0,249*	-6,3	p <sub>1</sub> >0,05
	3 візит (9 міс.)	0,81±0,10**	-52,6	1,41±0,25**	-11,9	p <sub>1</sub> <0,05
	4 візит (12 міс.)	0,81±0,106**	-52,6	1,38±0,246**	-13,8	p <sub>1</sub> <0,05
Тромбомодулін, нг/мл	1 візит (0 міс.)	3,38±0,140	-	3,34±0,240	-	p <sub>1</sub> >0,05
	2 візит (6 міс.)	2,99±0,112	-11,5	3,10±0,248	-7,2	p <sub>1</sub> >0,05
	3 візит (9 міс.)	2,70±0,072**	-20,1	3,11±0,257	-6,9	p <sub>1</sub> >0,05
	4 візит (12 міс.)	2,88±0,187*	-14,8	3,00±0,247*	-10,2	p <sub>1</sub> >0,05
фВ, Од/мл	1 візит (0 міс.)	1,34±0,040	-	1,32±0,066	-	p <sub>1</sub> >0,05
	2 візит (6 міс.)	1,17±0,043**	-12,7	1,22±0,062*	-7,6	p <sub>1</sub> >0,05
	3 візит (9 міс.)	1,02±0,049**	-23,9	1,12±0,061**	-15,2	p <sub>1</sub> >0,05
	4 візит (12 міс.)	0,96±0,048**	-28,4	1,08±0,069**	-18,2	p <sub>1</sub> >0,05

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  порівняно з вихідним рівнем (1 візит) за Т-критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок; 2. Δ – зміни показника порівняно з вихідним рівнем у %; 3. p<sub>1</sub> – рівень значущості відмінностей між підгрупами за t-критерієм Стьюдента для незв'язаних вибірок.

**ВИСНОВКИ**

1. Істотний вплив проведеного антигіпертензивного лікування на динаміку показників АТ в групі з АГ та високим кардіоваскулярним ризиком підтверджено даними ANOVA, згідно з якими 80,4% змін САТ і 56,5% ДАТ виділеної групи пацієнтів пов'язано з проведеною терапією в цілому ( $p < 0,001$ ), і ще 6,3% змін зумовлено використанням БРА II.

2. За даними кореляційного і ROC-аналізу встановлено, що найкраща динаміка показників ЕД в обох групах була на фоні стабілізації АТ, зниженні ліпідного спектра та показників абдомінального ожиріння і взаємопов'язана із

застосуванням у терапії препаратів на основі БРА II.

3. Встановлено суттєве підвищення показників ЕД у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком порівняно з регіональною нормою ( $p < 0,001$ ): рівень ЕТ-1 перевищував показники практично здорових людей у 4,5 рази, рівень фВ – в 1,9 разу, рівень тромбомодуліну – в 1,3 і 1,4 разу відповідно. Це свідчить про порушення цілісності ендотелію, вазоконстрикцію і підвищене тромбоутворення в судинній стінці в пацієнтів з АГ і високим кардіоваскулярним ризиком, який здебільшого асоціювався з

підвищенням ІМТ ( $rs=0,272$ ,  $p<0,01$ ), ДАТ ( $rs=0,362$ ,  $p<0,001$ ), ЕТ-1 ( $rs=0,365$ ,  $p<0,001$ ) і фВ ( $rs=0,314$ ,  $p<0,001$ ).

4. Динаміка показників ЕД у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком характеризувалась достовірним (від  $p<0,05$  до  $p<0,001$ ) зниженням продукції фВ і ЕТ-1 вже через 6 місяців терапії на основі БРА II. Достовірне зниження рівня тромбомодуліну через рік лікування

відмічалось в основній підгрупі пацієнтів, котрі приймали БРА II (на 14,8%,  $p<0,05$ ), тоді як у підгрупі порівняння зміни показника були менш вираженими. За даними ROC - аналізу в обох групах визначено, що за динамікою показників ЕТ-1 та фВ можна прогнозувати нормалізацію показників ендотеліальної функції з показниками чутливості 68,2–81,8% і специфічності 71,9–90,6%.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Візір В. А. Особливості прозапальної активації та її роль в патогенезі серцево-судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / В.А. Візір, О.В. Гончаров, А.С. Садомов // Запорозж. мед. журнал. – 2013. – № 4. – С. 5-9.

2. Дзяк Г.В. Упруго-еластические свойства артериальной стенки в зависимости от возраста у мужчин с артериальной гипертензией / Г.В. Дзяк, Э.Л. Колесник // Укр. кардіол. журнал. – 2015. – № 3. – С. 13-19.

3. Жаринова В.Ю. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема / В.Ю. Жаринова // Кровообіг та гемостаз. – 2015. – № 1–2. – С. 9–15.

4. Загородний М.І. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію / М.І. Загородний, І.А. Свінцицький // Практикуючий лікар. – 2013. – № 2. – С. 17–27.

5. Колесник Ю.М. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів / Ю.М. Колесник, І.С. Чекман, І.А. Мазур [та ін.] // Журнал Нац. акад. мед. наук України. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 289-299.

6. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини / Л.Г. Воронков, І.Д. Мазур, М.Р. Ільницька, Л.С. Вайда // Кровообіг та гемостаз. – 2015. – № 1-2. – С. 5-8.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія: Наказ МОЗ України від 24. 05. 2012 р. № 384 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html).

8. Jezovnik M.K. How to assess endothelial function for detection of pre-clinical atherosclerosis / M.K. Jezovnik // E-Journal Cardiol. Practice. – 2011. – Vol.10, N 22. – P. 10.

9. Kallistratos M.S. Arterial hypertension: benefits and limitations of treatment / M.S. Kallistratos, L. E. Poulimenos, A.J. Manolis // E-Journal Cardiol. Practice. – 2015. – Vol.11, N 13. – P. 28.

10. Ronaldo A.O.C. Gismondi Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial / A.O.C. G. Ronaldo, Oigman Wille, Bedirian Ricardo [et al.] // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2015. – Vol.16, N 4. – P. 967-974.

11. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients / M. Miyamoto, K. Kotani, S. Ishibashi, N. Taniguchi // Int. J. Vasc. Med. – 2012. – Vol. 2012. – ID 453264.

## REFERENCES

1. Vizir VA, Goncharov OV, Sodomov AS. [Features of inflammatory activation and its role in the pathogenesis of cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension stage II]. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2013;4:5-9. Ukrainian.

2. Dzyak GV, Kolesnik EL. [Elastic-elastic properties of the arterial wall as a function of age in men with arterial hypertension]. Ukraïns'kiy kardiologichniy zhurnal. 2015;3:13-19. Russian.

3. Zharinova VYu. [Endothelial dysfunction as a multidisciplinary problem]. Kровоobig ta gemostaz. 2015;1(2):9-15. Russian.

4. Zagorodniy MI, Svintsits'kiy IA. [Endothelial dysfunction in arterial hypertension: current views on the causes and mechanisms of development, diagnosis and correction]. Praktikuyuchiy likar. 2013;2:17-27. Ukrainian.

5. Kolesnik YuM, Chekman IS, Mazur IA, et al. [Mechanisms of endothelial dysfunction and search for endothelial protectors]. Zhurnal Natsional'noï akademii medichnikh nauk Ukraïni. 2014;20(3):289-99. Ukrainian.

6. Voronkov LG, Mazur ID, Il'nits'ka MR, Vayda LS. [Correction of endothelial dysfunction as actual trend of preventive cardiovascular medicine]. Kровоobig ta gemostaz. 2015;1(2):5-8. Ukrainian.

7. [Unified clinical protocols of primary, emergency and secondary (specialized) medical care "Hypertension": Order of the Ministry of Health of Ukraine from 24.05.2012 N 384]. Available from: [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html). Ukrainian.

8. Jezovnik MK. [How to assess endothelial function for detection of pre-clinical atherosclerosis]. E-journal Cardiol. Practice. 2011;10(22):10.

9. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. [Arterial hypertension: benefits and limitations of treatment]. E-Journal Cardiol. Practice. 2015;11(13):28.

10. Ronaldo A.O.C. Gismondi, Oigman W, Bedirian R, et al. [Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized

controlled trial]. Journal Of The Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2015;16(4):967-74.

11. Miyamoto M, Kotani K, Ishibashi S, Taniguchi N. [The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients]. Int. J. Vasc. Med. 2012;2012:ID 453264.



УДК 616.24-007.272-002+577.17.049+616-08:615.322

**А.Б. Зубань,**  
**М.М. Островський**

## **ДИНАМІКА РІВНІВ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ СУРФАКТАНТА ЛЕГЕНЬ У ПРОЦЕСІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕПАРАТУ ТІОТРОПІУ БРОМІДУ**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

*кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб*

*(зав. – д. мед. н., проф. М.М. Островський)*

*вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна*

*SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»*

*Department of tuberculosis and pulmonology with a course of occupational disease*

*Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine*

**Ключові слова:** *хронічне обструктивне захворювання легень, система сурфактанта легень, середньомолекулярні пептиди, тіотропію бромід*

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary surfactant system, mediomolecular peptides, tiotropium bromide*

**Реферат.** Динамика уровней эндогенной интоксикации и активности системы сурфактанта легких в процессе комплексного лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких с включением препарата тиотропия бромид. Зубань А.Б., Островский Н.Н. В работе приведены данные об особенностях течения процессов эндогенной интоксикации и содержания поверхностно-активной фракции системы сурфактанта легких до терапии и в процессе лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследовано 64 больных на ХОБЛ и 20 практически здоровых людей. Все больные были рандомизированы на четыре группы, в зависимости от стадии ХОБЛ: 15 больных – I стадии, 18 – второй, 17 – третьей, 14 – четвертой. Одновременно пациенты каждой из приведенных групп были разделены на две подгруппы: пациенты, которые получали стандартное лечение, и пациенты, которым дополнительно назначали препарат «Тиотропий бромид» в дозе 5 мг (Спирива® Респимат® “Берингер Ингельхайм”). Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых людей. Исследовали уровень эндогенной интоксикации за концентрацией среднемолекулярных пептидов и содержание поверхностно-активной фракции системы сурфактанта легких. Установлены значительно более высокие титры среднемолекулярных пептидов и сниженная активность системы сурфактанта легких у больных ХОБЛ. Динамика изменений исследованных показателей