

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И УРОВНЯ ГРЕЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Школьник В.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Вступление. В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и важнейший фактор инвалидизации и смертности взрослого населения. По результатам Фраммингемского исследования у людей с избыточным весом вероятность АГ на 50 % выше, чем у не страдающих ожирением (ОЖ) [1]. На каждые 10 кг избыточной массы тела приходится 3 мм рт. ст. повышения систолического (САД) и 2,3 мм рт. ст. повышения диастолического (ДАД) артериального давления [2].

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ОЖ и АГ, включают развитие инсулинорезистентности, активацию симпатической нервной системы под действием гиперинсулиемии, задержку натрия и воды, эндотелиальную дисфункцию и другие. При ОЖ меняются свойства адипоцитов, в том числе и продукция адипокинов, участвующих в воспалении и преобладающих при абдоминальном ожирении. Значение маркеров воспаления (фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), С-реактивного протеина (СРП), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и др.) было неоднократно продемонстрировано у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2]. В ряде исследований была обнаружена тесная корреляция между уровнем артериального давления (АД) и концентрацией циркулирующих провоспалительных цитокинов [3].

Гормон пищевого поведения – грелин – осуществляет коротко- и долговременную регуляцию веса как ключевой элемент комплекса ЦНС. Потеря весасопровождается возрастанием плазменной концентрации грелина. Негативная корреляция между ИМТ и концентрацией грелина была подтверждена в некоторых клинических исследованиях [4]. Продemonстрировано, что низкая концентрация грелина в плазме крови людей коррелирует с высоким АД. Грелин не только вовлечен в регулировании давления крови, но и предотвращает повреждение сосудистой стенки [5, 6].

Первоочередной задачей антигипертензивной терапии является снижение АД до целевого уровня. Причины, по которым иногда он не достигается, заключается в недостаточной эффективности терапевтических режимов и необходимости создания более простых схем лечения и дозирования с хорошим профилем переносимости. Применение комбинированной терапии позволяет эффективно решать все эти вопросы. Значение использования комбинированной терапии на начальных этапах лечения АГ показано в некоторых многоцентровых исследованиях и

внесено в Рекомендации Европейского общества кардиологов (2007 г.). Одной наиболее эффективной вследствие высокой антигипертензивной активности является комбинация блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА-II) и диуретика. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов. В результате комбинированной терапии, как правило, увеличивается количество пациентов, ответивших на лечение [7].

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета: «Визначити клініко-фармакогенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів метаболічним синдромом» (№ госрегистрации 0108U007047).

Целью работы явилось определение концентрации факторов воспаления (ФНО- α и СРП) и грелина в зависимости от степени ОЖ у больных ГБ и исследование динамики их уровней на фоне антигипертензивной комбинированной терапии.

Материалы и методы. В данной работе обследовано 82 пациента с ГБ II стадии. Для отбора пациентов были использованы модифицированные критерии АТР III (2005), одобренные в Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007 г.) и рекомендованы Украинским обществом кардиологов (2008 г.) [8].

Уровень АД оценивали по средним величинам АД, полученным в результате трех измерений через 2-х минутные интервалы в положении сидя. Определение концентрации ФНО- α и грелина в плазме крови и концентрации СРП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа, используя наборы («Вектор-Бест», производство Россия; «Peninsula Laboratories, LLC», производство США; «Eucardio», производство США, соответственно). Индекс массы тела определяется по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Нормальные значения ИМТ – до 27 кг/м². В зависимости от степени ОЖ пациенты были распределены на 3 группы. В первую группу с АГ вошли 19 пациентов без ОЖ ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$). Возраст пациентов варьировал в диапазоне (28 – 65) лет, средний возраст составил (46,5±10,4) лет. Вторую группу составили 63 пациента с избыточной массой тела (ИЗМТ) и ОЖ ($ИМТ \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$). Возраст пациентов варьировал в диапазоне (32 – 69) лет, средний возраст составил (50,5±10,1) лет. Третью (контроль-

ную) группу составили 30 практически здоровых лиц возрастом от 35 до 52 лет. Средний возраст составил $(43,5 \pm 8,5)$ лет. Среди них было 22 (73,3 %) женщин и 8 (26,7 %) мужчин. Полученные результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm SD$). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 8.0. Для оценки различий между группами при распределении, близком к нормальному, использовали критерий Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. Распределение пациентов в зависимости от ИМТ произошло таким образом: с нормальной массой тела было 19 (23,2 %) пациентов; ИЗМТ выявлена у 14 (17,1 %), ОЖ выявлено в 49 (59,7 %) случаях.

Среди всех пациентов ОЖ I степени (ст.) имели 32 (39,0 %), ОЖ II ст. - 10 (12,2 %) пациентов и у 7 (8,5 %) больных выявлено ОЖ III ст.

Среди пациентов без ОЖ количество мужчин было 8 (42,1 %), а женщин - 11 (44,4 %). В группе пациентов с ИЗМТ мужчин было 9 (64,3 %), женщин - 5 (35,7 %). В группе с 1 ст. ОЖ мужчин - 14 (43,7 %) и женщин 18 (56,2 %), в группе с II ст. ОЖ мужчин было 4 (40 %), а женщин - 6 (60 %), среди пациентов с III ст. ОЖ было 5 мужчин (71,4 %) и 2 (28,5 %) женщины.

Основным критерием метаболических нарушений, связанных с абдоминальным ОЖ, является увеличение показателя объема талии (ОТ). Средние значения показателя ОТ в зависимости от степени ОЖ и пола представлены в табл. 1.

Таблица 1. Средние значения объема талии пациентов в зависимости от степени ОЖ и пола

Степень ОЖ	Пол	Количество	Объем талии, см
Без ОЖ	Женщины	11	$67,1 \pm 1,73$
	Мужчины	8	$88,2 \pm 1,36$
	Всего	19	$78,6 \pm 8,9$
ИЗМТ	Женщины	5	$97,2 \pm 13,53$
	Мужчины	9	$100,7 \pm 7,84$
	Всего	14	$99,2 \pm 10,41$
1 ст. ОЖ	Женщины	18	$103,6 \pm 11,07$
	Мужчины	14	$106,5 \pm 6,36$
	Всего	32	$105,02 \pm 9,06$
2 ст. ОЖ	Женщины	6	$107,4 \pm 3,95$
	Мужчины	4	$110,8 \pm 8,7$
	Всего	10	$108,8 \pm 6,25$
3 ст. ОЖ	Женщины	2	$125,0 \pm 4,24$
	Мужчины	5	$112,0 \pm 13,87$
	Всего	7	$115,0 \pm 13,27$

В пределах физиологической нормы показатель ОТ был у 22 пациентов и составлял $(78,6 \pm 10,9)$ см (у мужчин - $(88,2 \pm 1,36)$ см, у женщин - $(67,1 \pm 1,73)$ см). Так, центральное ОЖ, согласно показателю ОТ, было диагностировано у 49 пациентов. У лиц с ИЗМТ показатель ОТ составлял $(99,2 \pm 10,4)$ см (у мужчин он равнялся $(100,7 \pm 7,8)$ см, а у женщин - $(97,2 \pm 13,5)$ см).

В группе с 1 ст. ОЖ (32 пациентов) ОТ составлял

$(105,02 \pm 9,1)$ см (среди мужчин - $(106,5 \pm 6,4)$ см, у женщин - $(103,6 \pm 11,1)$ см, в группе с 2 ст. ОЖ величина ОТ составила $(108,8 \pm 6,2)$ см (среди мужчин - $(110,8 \pm 8,7)$ см, у женщин - $(107,4 \pm 3,9)$ см). Показатель ОТ в группе с 3 ст. ОЖ (7 пациентов) был $(115,0 \pm 13,3)$ см (среди мужчин - ОТ был $(112,0 \pm 13,9)$ см, а среди женщин - $(125,0 \pm 4,2)$ см). Антропометрические данные пациентов с ГБ в зависимости от степени ОЖ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Антропометрические данные пациентов по группам в зависимости от степени ОЖ

Показатель	Группа (количество)			Статистический показатель		
	ГБ без ОЖ 1 группа (n=19)	ГБ с ОЖ 2 группа (n=63)	Контрольная группа (n=30)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Рост, м	$1,72 \pm 0,09$	$1,71 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,1$	0,121	0,091	0,382
Вес, кг	$78,2 \pm 8,4$	$96,7 \pm 9,5$	$70,7 \pm 6,9$	0,09	0,07	0,001
ИМТ, г/м ²	$27,0 \pm 1,4$	$33,1 \pm 3,0$	$24,0 \pm 2,4$	0,001	0,087	0,001
ОТ, см	$78,6 \pm 8,9$	$107,0 \pm 9,7$	$73,8 \pm 11,12$	0,144	0,167	0,001
ОБ, см	$101,3 \pm 11,2$	$116,12 \pm 11,9$	$95,2 \pm 6,46$	0,311	0,233	0,001
ОТ/ОБ	$0,79 \pm 0,12$	$0,91 \pm 0,09$	$0,78 \pm 0,12$	0,076	0,789	0,05
САД, ммHg	$150,0 \pm 6,2$	$161,1 \pm 7,4$	$130,1 \pm 3,2$	0,070	0,001	0,001
ДАД, ммHg	$88,2 \pm 3,6$	$97,2 \pm 4,4$	$80,2 \pm 1,1$	0,110	0,05	0,05

Рост пациентов во всех трех группах почти не отличался - $(1,72 \pm 0,09)$, $(1,71 \pm 0,09)$ и $(1,72 \pm 0,1)$ м, соответственно. Показатель веса имел тенденцию к повышению в группе пациентов с ГБ без ОЖ по сравнению с контрольной группой и достоверно повышался в группе гипертензивных пациентов с избыточной массой тела. Показатель ИМТ также имел тенденцию к повышению в первой группе, а во второй группе достоверно увеличивался по сравнению с контрольной группой. Индексы ИМТ между группами с ОЖ и без ОЖ также достоверно

отличались ($p < 0,05$). Следует отметить, что показатели ОТ, ОБ, ОТ/ОБ достоверно отличаются между второй и контрольной группами: в группе пациентов с ГБ без ОЖ наблюдалась лишь тенденция к повышению по сравнению с контрольной группой.

Величины САД статистически различались между группами обследуемых пациентов и контрольной группой, но отсутствуют достоверные отличия между первой и второй группами (таблица 2). Выявлены достоверные различия в показателях ДАД между всеми обследованными группами с ГБ

по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Исследование уровней провоспалительных маркеров показало, что на фоне развития ГБ и появ-

ления ОЖ происходит повышение их концентраций в крови (таблица 3).

Таблица 3. Динамика концентрации провоспалительных факторов и грелина в зависимости от ОЖ

Концентрация	ГБ без ОЖ (n = 19)	ГБ с ОЖ (n = 63)	Контрольная группа (n = 30)
ФНО- α , пг/мл	15,8 \pm 2,0 ^(*)	24,6 \pm 4,2 ^{(*), (**)}	5,2 \pm 2,1
СРП, мг/л	3,7 \pm 2,2 ^(*)	7,2 \pm 1,7 ^{(*), (**)}	0,8 \pm 0,24
грелин, пг/мл	32,5 \pm 5,4 ^(*)	25,6 \pm 6,5 ^(*)	53,8 \pm 8,8

Примечание: (*) - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; (**) - $p < 0,05$ между группой ГБ и группой ГБ с ОЖ

Концентрации цитокина ФНО- α в плазме крови достоверно различаются между группами пациентов и контрольной группой (таблица 3; $p < 0,05$). Развитие АГ приводит к повышению концентрации ФНО- α в крови почти в 3,04 раза, а развитие ожирения увеличивало данный показатель почти в 4,7 раза по сравнению с контрольной группой. Концентрация данного цитокина достоверно отличается и между первой и

Изменения концентрации СРП при сравнении обследованных групп пациентов схожи с изменениями уровня ФНО- α в аналогичных группах. На фоне ГБ повышаются достоверно концентрации СРП от (3,7 \pm 2,2) (группа ГБ) до (7,2 \pm 1,7) мг/л (группа ГБ с ОЖ). Достоверные различия также обнаружены при сравнении групп обследуемых пациентов с контрольной группой ($p < 0,05$).

Исследование уровня грелина показало тенденцию к снижению в исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. В группе ГБ без ожирения и в группе больных ГБ с ОЖ концентрации грелина составляли (32,5 \pm 5,4) и (25,6 \pm 6,5) пг/мл, соответственно, и были достоверно ниже, чем в контрольной группе (53,8 \pm 8,8) пг/мл; $p < 0,05$). Уровни грелина между группами первой и второй достоверно не отличались ($p > 0,05$). Таким образом, с прогрессированием ОЖ и наличием ГБ наблюдается увеличение концентрации провоспалительных маркеров (ФНО- α и СРП) в крови пациентов. Вероятно, при ОЖ происходит активация воспалительных процессов, что приводит к повышенному синтезу указанных показателей. В то же время снижается уровень грелина, что способствует дальнейшему развитию ОЖ.

В основу комбинированной терапии, используемой в данном исследовании, взят оллесартан, в дозе (20 – 30) мг/сутки комбинировали с индапамидом (1,5 мг/сутки) утром. Использование данной стратегии лечения позволяет устойчиво контролировать АД на целевых уровнях у 78 % обследованных пациентов уже к 2 месяцам применения терапии. У 21 % пациентов дозу оллесартана подняли до 30 мг/сутки для достижения целевых величин АД. Следует отметить, что трое пациентов были исключены из исследования из-за побочных эффектов (двое мужчин и одна женщина), у которых на фоне принятия препаратов отмечались тошнота и головная боль.

Определение антропометрических и провоспалительных показателей и уровней грелина проводилось на момент назначения терапии и через 6 и 12 месяцев лечения (табл. 4 и 5). Динамика антропометрических параметров до и после лечения представлены в таблице 4. Изменение веса тела, ИМТ и ОТ достоверно не отличались между об-

следуемыми группами. Наблюдается лишь тенденция к снижению этих показателей, а достоверными были снижения ОТ у мужчин с ГБ и ОЖ к 12 месяцам применения комбинированной терапии.

В проведенном нами исследовании было показано эффективное снижение АД, значимое через 6 месяцев после начала терапии (таблица 4). Достоверных различий достигли величины САД во всех обследованных группах, которые устойчиво контролировались к 6 месяцам терапии. ДАД достоверно снижалось во всех группах по сравнению с исходными показателями к 12 месяцам терапии ($p < 0,05$). В группе АГ и ОЖ статистически значимое понижение ДАД произошло к 6 месяцам терапии.

Уровни ФНО- α снижаются почти на 10 % к 6 месяцам терапии (таблица 5). К году лечения уровни цитокина в группе пациентов с ГБ приближались к величинам контрольной группы ((9,6 \pm 1,8) пг/мл), снижение составляло 39,3 % и изменения были достоверными по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). В группе пациентов с АГ и ОЖ наблюдается снижение концентрации ФНО- α в плазме крови на 20,7 % после 6 месяцев терапии, а к году лечения – в 1,7 раза по сравнению с исходными (до лечения) показателями. В обеих группах уровень цитокина снижался достоверно к 12 месяцам применения препаратов, но не достигал контрольных величин (таблица 3).

Подобные изменения наблюдаются на фоне комбинированной терапии и с уровнями СРП. Концентрации СРП в первой и второй группах снижались к 12 месяцам лечения, но они не достигали нормальных значений. Комбинированная терапия приводила к достоверному снижению концентрации СРП в сыворотке крови на 27 % в группе без ОЖ и на 18 % в группе ГБ с ожирением к 6 месяцам лечения. К 12 месяцам применения препаратов уровень СРП снизился в первой группе почти в 2 раза, а в группе с ОЖ на 42 % по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, уровни провоспалительных показателей (ФНО- α , СРП) более значимо снижались в группе пациентов с ГБ и ОЖ на фоне выбранной комбинированной терапии.

Исследование уровня грелина показало постепенное повышение концентрации данного гормона в крови пациентов, причем уровень повышался на 27 % в группе ГБ и на 18 % в группе ГБ с ОЖ к 6 месяцам терапии. Прием комбинации выбранных препаратов в течение 12 месяцев вызвал достоверный подъем концентраций грелина в плазме крови пациентов обеих групп, но они не достигли величин контрольной группы. В группе пациентов с ГБ уровень грелина в крови повышался на 11,9 %, а в группе пациентов с ГБ и ОЖ – на 13,9 % по сравнению с уровнем после 6 месяцев терапии.

Таблица 4. Динамика антропометрических показателей у пациентов с ГБ в зависимости от наличия ОЖ через 6 и 12 месяцев комбинированной антигипертензивной терапии

Показатели	ГБ без ОЖ (n = 19)	ГБ с ОЖ (n = 60)
Вес, кг	78,2±8,4	94,7±9,5
6 месяцев	76,4±3,7	88,6±6,7
12 месяцев	75,8±4,2	84,2±5,2
ИМТ, кг/см²	27,0±1,4	32,4±4,0
6 месяцев	25,8±2,5	29,1±4,2
12 месяцев	24,0±2,6	28,0±3,0
САД, мм рт.ст.	150,0±6,2	161,1±7,4
6 месяцев	134,0±5,4*	140,0±7,6*
12 месяцев	132,0±3,5**	130,0±4,4**
ДАД, мм рт.ст.	88,2±3,6	97,2±4,4
6 месяцев	82,4±3,2	85,0±3,8*
12 месяцев	81,6±2,7**	82,5±3,0**
ОТ, см (женщины)	67,1±1,7	103, 3±10,8
6 месяцев	67,0± 1,4	100,1±9,2
12 месяцев	66,4±1,6	99,5±11,1
ОТ, см (мужчины)	88,2±1,4	106,1±8,8
6 месяцев	88,0±1,0	103,0±7,8
12 месяцев	87,1±3,5	101,1±7,4*
ОТ/ОБ (женщины)	0,7±0,03	0,88±0,10
6 месяцев	0,7±0,03	0,86±0,10
12 месяцев	0,7±0,03	0,84±0,10
ОТ/ОБ (мужчины)	0,86±0,13	0,94±0,06
6 месяцев	0,85 0,18	0,93±0,07
12 месяцев	0,85 0,12	0,91±0,06

Примечание: * - достоверные отличия показателей между исходным уровнем и после 6 месяцев терапии ($p < 0,05$); ** – достоверные отличия показателей между исходным уровнем и после 12 месяцев терапии ($p < 0,05$).

Таким образом, выбранная комбинированная терапия нормализует в определенной степени про- воспалительный статус организма пациентов с ГБ и повышает уровень грелина.

Таблица 5. Динамика провоспалительных показателей и концентрации грелина у пациентов с ГБ в зависимости от наличия ОЖ через 6 и 12 месяцев комбинированной терапии

Показатели	ГБ без ОЖ	ГБ с ОЖ
ФНОα, пг/мл	15,8±2,0	24,6±4,2
6 месяцев	14,2±2,4	19,5±3,7
12 месяцев	9,6±1,8 **	14,4±4,2**
СРП, мг/л	3,7±0,5	7,2±1,7
6 месяцев	2,7±0,6	5,9±1,1
12 месяцев	1,9±0,6 **	4,2±0,6 **
Грелин, пг/мл	32,5±5,4	25,6±6,5
6 месяцев	41,2±5,4	30,2±3,6
12 месяцев	46,1±5,5 **	34,4±5,7 **

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверные отличия показателей между исходным уровнем и 6 месяцами терапии; ** $p < 0,05$ – достоверные отличия показателей между исходным уровнем и 12 месяцами терапии.

В различных исследованиях установлено, что высокое АД оказывает наибольшее влияние на смертность среди всех других факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Это связано как с высокой распространенностью АГ, так и с поражением органов-мишеней. Кроме того, в мире увеличивается число пациентов, у которых АГ сочетается с абдоминальным ОЖ. ОЖ также является актуальной медицинской и социальной проблемой. Его распространенность приобрела характер эпидемии во многих странах мира, в том числе и в странах Европы. По последним оценкам ВОЗ, более 1 млрд. человек на планете имеют избыточную массу тела, при этом количество больных ОЖ в настоящее время прогрессивно увеличивается [2, 9].

В лечении ГБ все большую роль играют БРА. Олмесартан, шестой представитель класса сартанов, действует непосредственно на рецепторном уровне, подавляя действие АТ-II независимо от путей его синтеза. Этот препарат хорошо комбинируется с различными антигипертензивными ле-

карственными средствами, что приводит к суммации эффекта [10]. Применение олмесартана способствует снижению АД и достоверному уменьшению маркеров провоспалительной активации, в том числе СРП и ФНО- α . В нашем исследовании показано, что основная задача антигипертензивной терапии – снижение АД до целевых уровней – достигается у большинства обследуемых пациентов (78 %) уже к 3 месяцам лечения. К 6 месяцам терапии эта цифра повышается до 81 %. Причем, снижение САД и ДАД в большей степени наблюдается у пациентов с ОЖ по сравнению с пациентами с ГБ, но с нормальной массой тела (таблица 4). В семи недавних клинических исследованиях, проведенных с олмесартаном, показали эффективность и преимущества олмесартана в достижении целевых уровней АД, значительном и достоверном снижении САД и ДАД как при офисном измерении, так и при суточном мониторировании [11]. Кроме того, комбинированная терапия (олмесартан и индапамид) в незначительной степени изменяет антропометрические показатели, связанные с весом: на-

блюдается тенденция к понижению веса тела, ИМТ и ОТ у обследуемых пациентов к году приема препаратов. Вероятно, эти незначительные, но все же изменения, связаны с РРАР-модулирующей активностью олмесартана, которая затрагивает липидный и углеводный обмены и дифференциацию адипоцитов [10, 12]. Тенденция к снижению антропометрических параметров свидетельствует, вероятно, о возможном перераспределении жира в организме пациентов между жировыми депо.

Патогенетическая роль ОЖ имеет комплексную природу, поскольку жировая ткань является одним из важнейших источников провоспалительных цитокинов. По мере возрастания массы адипозной ткани возрастает содержание в ней не только адипоцитов, но и макрофагов, которые продуцируют цитокины ИЛ-6 и ФНО- α , что позволяет рассматривать ОЖ как хроническое воспаление низкой градации [9]. Зависимость между ОЖ и АГ была документально подтверждена в Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study), которое продемонстрировало, что по мере увеличения массы тела относительно роста значительно увеличивается распространенность АГ в различных возрастных группах населения у лиц обоего пола [1, 13]. Кроме того, цитокины (ФНО- α и ИЛ-1), образующиеся в эндотелии и адипозной ткани, стимулируют образования маркера воспаления - СРП.

На фоне комбинированной терапии наблюдается снижение концентрации ФНО- α и СРП в крови в обоих обследуемых группах, но значения не достигают контрольных величин, что свидетельствует все же о присутствии системного воспаления. Эти результаты согласуются с данными более ранних работ [14]. Кардиопротекторные и противовоспалительные свойства олмесартана (путем снижения продукции цитокинов) были показаны и на модели животных, и в клинических исследованиях. Так, в исследовании EUTOPIA (The European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) при сравнении провоспалительной активности олмесартана и правастатина у пациентов с АГ показано, что применение олмесартана достоверно снижало маркеры провоспалительной активации (СРП, ФНО- α , ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический протеин-1) [15]. Снижение уровня провоспалительных цитокинов происходит в меньшей степени в группе пациентов с ОЖ (таблица 5). Вероятно, наличие ожирения снижает эффективность терапии, что согласуется с данными других авторов [16].

Ранее было показано, что плазменная концентрация грелина была ниже у толстых, по сравнению с худыми европейцами. Этим же объясняется высокий ИМТ у субъектов с более низкими уровнями грелина, потому что ОЖ влияет на все другие

компоненты метаболического синдрома [17]. Подобные результаты получены и в нашем исследовании: вес пациентов достоверно отличался между пациентами группы с ГБ и ОЖ и контрольной группой (таблица 5). В нашей работе показано, что низкие концентрации грелина ассоциируются с высокими величинами ИМТ у пациентов группы ГБ с ОЖ, что согласуется с данными [18]. Вероятно, ОЖ является важной детерминантой концентрации грелина и низкие уровни грелина в первой и второй группах связаны с более высокой адипозностью. Грелин индуцирует положительный баланс энергии и, следовательно, способствует развитию ОЖ, снижая утилизацию жиров [19].

Подобные результаты продемонстрированы в другой работе: при уменьшении ИМТ достоверно снижается грелин у 49 % обследованных, но нормальных уровней не достигает [20]. В наших исследованиях у обследуемых пациентов также не поднимаются уровни грелина до значений контрольной группы.

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано, что применение олмесартана и индапамида благоприятно отражается не только на снижение уровня АД, но и способствует достоверному снижению маркеров провоспалительной активации - концентраций в плазме крови (СРП, ФНО- α). Повышение уровня грелина на фоне выбранной терапии, вероятно, связано с незначительным снижением веса к 12 месяцам терапии.

Выводы:

1. Антигипертензивная терапия индапамидом и олмесартаном у больных ГБ обеспечила эффективное снижение АД. Частота побочных эффектов была незначительной в течение исследования и профиль переносимости данной комбинации можно охарактеризовать как отличный.
2. Назначение комбинированной терапии больным ГБ с ОЖ позитивно воздействует на динамику уровней провоспалительных цитокинов (СРП, ФНО- α), достоверно снижая уровень показателей системного воспаления в течение 12 месяцев лечения.
3. Повышение уровней грелина на фоне лечения данной комбинацией может быть расценено как проявление кардиопротекторного эффекта БРА.
4. Продолжение проведения исследований в этом направлении, изучение взаимосвязи факторов воспаления, гормонов жировой ткани, ассоциированных с избыточной массой тела, позволит детально изучить патогенез метаболических расстройств у пациентов с ОЖ, точнее прогнозировать возрастание кардиоваскулярного риска и разработать своевременные лечебные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ковалева О.Н. Ожирение как один из компонентов метаболического синдрома / О.Н. Ковалева, Е.В. Герасименко // Врач. практика. - 2004. - № 4. - С. 57-62.
2. Poirier P. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effects of weight loss. An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier, T. Giles, G. Bray // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 898-918.
3. Bautista L.E. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension / L.E. Bautista, I.A. Arenas // J. Hum. Hypertens. - 2005. - Vol. 19 (2). - P. 149-154.
4. Fagerberg B. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the

- atherosclerosis and insulin resistance study / **B. Fagerberg, L.M. Hultén, J. Hulthé** // *Metabolism*. - 2003. - Vol. 52. - P. 1460-1463.
5. **Pöykkö S.M.** Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes / **S.M. Pöykkö, E. Kellokoski, S. Hökkö** // *Diabetes*. - 2003. - Vol. 52. - P. 2546-2553.
6. **Ingelsson E.** Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample / **E. Ingelsson, M.G. Larson, X. Yin** // *J. Clin. Endocrin. Metab.* - 2008. - Vol. 93. - P. 3149-3157.
7. **Барышникова Г.А.** Стартовая терапия артериальной гипертензии / **Г.А. Барышникова** // *Справочник поликлин. врача*. - 2009. - № 2. - С. 21-25.
8. Guidelines for the management of arterial hypertension 2007 // *J. Hypertension*. - 2007. - Vol. 25. - P. 1105-1187.
9. **Асташкин Е.И.** Ожирение и артериальная гипертензия / **Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер** // *Пробл. женск. здоровья*. - 2008. - № 3 (4). - С. 23-33.
10. **Березин А.Е.** Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана – нового антагониста рецепторов к ангиотензину II – у пациентов с артериальной гипертензией / **А.Е. Березин** // *Український медичний часопис*. - 2009. - № 4 (72). - С. 25-30.
11. **Серкова В.К.** Олмесартан в лечении пациентов с артериальной гипертензией / **В.К. Серкова** // *Здоров'я України*. - 2010. - IV. - С. 36-38.
12. **Marshall T.G.** Блокаторы рецептора ангиотензина могут непосредственно модулировать иммунную систему посредством рецепторов VDR, PPAR и CCR2B / **T.G. Marshall, R.E. Lee, F.E. Marshall** // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. - 2006. - № 3. - P. 1186-1192.
13. **Kannel W.B.** Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension / **W.B. Kannel** // *J. Hum. Hypertens.* - 2000. - № 14. - P. 83-90.
14. **Коваленко Е.В.** Ассоциация метаболических нарушений с артериальной гипертензией у жителей Крайнего Севера. Возможности медикаментозной коррекции / **Е.В. Коваленко**: автореф. ...к. мед. н. – Россия, Тюмень 2010. - 20 с.
15. **Ferrario C.M.** Role of olmesartan in combination therapy in blood pressure control and vascular function / **C.M. Ferrario, R.D. Smith** // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2010. - Vol. 6. - P. 701-709.
16. **Prescott M.F.** Antihypertensive efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren when to hydrochlorothiazide in patients with extreme obesity and hypertension / **M.F. Prescott** // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 1014-1019.
17. **Ukkola O.** Ghrelin and metabolic disorders / **O. Ukkola** // *Curr. Protein Pept. Sci.* - 2009. - Vol. 10. - P. 2-7.
18. **Vartiainen J.** Ghrelin, obesity and type 2 diabetes: genetic, metabolic and epidemiological studies / **J. Vartiainen** // *Acta Univ. Oul. D1009*. - 2009. - P. 114-117.
19. **Yildiz B.O.** Alternations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity / **B.O. Yildiz, M.A. Suchard, Wong Ma-Li** // *PNAS*. - 2004. - Vol. 101, № 28. - P. 10434-10439.
20. **Мищенко Т.В.** Методы коррекции массы тела при абдоминальном ожирении – влияние на гормоны и типы пищевого поведения / **Т.В. Мищенко, Л.А. Звенигородская** // *Consilium Medicum*. - 2010. - T. 12. - № 12. - С. 77-82.

Школьник В.В. Динаміка прозапальних факторів і рівня греліну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в залежності від ступеня ожиріння на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії // *Український медичний альманах*. - 2011. - Том 14, № 5. - С. 226-231.

Ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет збільшують розвиток серцево-судинних ускладнень. Передбачається, що запалення, може виступати в ролі етіологічної зв'язуючої ланки з патофізіологічними механізмами розвитку всіх цих станів. Особливої актуальності набуває вивчення ролі греліну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ожирінням, його взаємини з факторами запалення, а також їх динаміка на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії.

Ключові слова: СРП, ФНП- α , грелін, гіпертонічна хвороба, антигіпертензивна терапія

Школьник В.В. Динамика провоспалительных факторов и уровня грелина у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от степени ожирения на фоне комбинированной антигипертензивной терапии // *Український медичний альманах*. - 2011. - Том 14, № 5. - С. 226-231.

Ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет увеличивают развитие сердечно-сосудистых осложнений. Предполагается, что воспаление, может выступать в роли этиологического связующего звена с патофизиологическими механизмами развития всех этих состояний. Особую актуальность приобретает изучение роли грелина у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением, его взаимоотношения с факторами воспаления, а также их динамика на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: СРП, ФНО- α , грелин, гипертоническая болезнь, антигипертензивная терапия

Shkolnik V.V. Dynamics of proinflammatory factors and the level of ghrelin in patients with hypertension according to degree of obesity on the background of combined antihypertensive therapy // *Український медичний альманах*. - 2011. - Том 14, № 5. - С. 226-231.

Obesity, hypertension, diabetes mellitus increase the development of cardiovascular complications. It is assumed that inflammation may act as an etiologic link with the pathophysiologic mechanisms of these states. Especially important to study the role of ghrelin in patients with hypertension and obesity, its relationship with factors of inflammation, as well as their dynamics on the background of combined antihypertensive therapy.

Key words: CRP, TNF- α , ghrelin, hypertension, antihypertensive therapy

Надійшла 12.06.2011 р.

Рецензент: проф. Л.М.Іванова