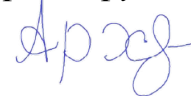


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Архипова Светлана Николаевна

**Иммуномодулятор аминодигидрофталазиндион как компонент  
патогенетической терапии пациентов с гипертонической болезнью с  
астеническим синдромом**

14.01.05 - Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент

Стрижова Наталья Владимировна

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Литвицкий Пётр Францевич

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Дисфункция эндотелия артериального русла при гипертонической болезни.....	13
1.2. Ремоделирование артериального русла при гипертонической болезни.....	16
1.3. Гиперактивация симпатoadреналовой системы и её влияние на артериальное русло при гипертонической болезни.....	18
1.4. Состояние иммунной системы больных гипертонической болезнью.....	20
1.5. Гипертоническая болезнь и атеросклероз .....	24
1.6. Эффективность применения сочетания антигипертензивных препаратов и немедикаментозной терапии при гипертонической болезни.....	26
1.7. Компьютерная капилляроскопия.....	29
1.8. Иммуномодуляторы.....	31
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	35
2.1. Общая характеристика больных.....	35
2.2. Методы исследования пациентов.....	46
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	46
2.2.2. Оценка эффективности проводимой терапии.....	47
2.2.2.1. Оценка психологического статуса пациентов.....	48
2.2.2.2. Оценка клинического течения гипертонической болезни у пациентов.....	50
2.2.3. Компьютерная капилляроскопия.....	51
2.2.4. Иммунологические методы исследования.....	53
2.2.5. Статистическая обработка материала.....	54
Глава 3. Результаты собственного исследования.....	56
3.1. Оценка клинического течения гипертонической болезни у пациентов.....	56
3.1.1. Длительность госпитализации.....	56
3.1.2. Динамика артериального давления (АД).....	60

3.1.2.1. Систолическое АД.....	60
3.1.2.2. Диастолическое давление.....	62
3.1.2.3. Пульсовое давление.....	64
3.1.3. Гипертонические кризы.....	66
3.2. Оценка влияния лечения гипертонической болезни на психологический статус пациентов.....	68
3.2.1. Определение уровней личностной и ситуативной тревожности пациентов по методике Ч.Д. Спилбергера.....	68
3.2.2. Динамика самочувствия пациентов.....	69
3.2.3. Динамика количества жалоб на проявления астенического синдрома.....	71
3.3. Влияние антигипертензивной терапии на микроциркуляторное русло пациентов.....	75
3.4. Иммунология.....	82
3.4.1. Динамика иммунного статуса пациентов основной и контрольной групп.....	82
3.4.2. Динамика изменений иммунного статуса периферической крови пациентов I основной и I контрольной подгрупп.....	86
3.4.3. Динамика изменений иммунного статуса периферической крови пациентов II основной и II контрольной подгрупп.....	97
Глава 4. Обсуждение результатов исследования.....	109
4.1. Влияние препарата галавит на клиническое течение гипертонической болезни.....	109
4.2. Влияние препарата галавит на клинические проявления астенического синдрома у пациентов, страдающих гипертонической болезнью.....	113
4.3. Влияние препарата галавит на иммунный статус пациентов, страдающих гипертонической болезнью.....	118
Выводы.....	125
Практические рекомендации.....	126
Список сокращений и условных обозначений.....	127
Список литературы.....	128

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

По данным экспертов ВОЗ, среди взрослого населения земного шара повышение АД встречается у 20% и только у каждого пятого больного достигаются нормальные цифры при регулярном лечении [60].

В России 39,2% мужчин и 41,1% женщин имеют повышенный уровень АД, при этом знают об этом 37,1 и 58,0%, принимают антигипертензивные препараты из них лишь 21,6 и 45,7%, а лечатся эффективно только 5,7 и 17,5% соответственно [11].

Изучению эффективности медикаментозной терапии в лечении артериальной гипертонии были посвящены исследования Chazova I.E. et al., 2013 [58], Бойцова С.А. и соавт., 2014 году [11] и Zheleznyh EA, Belenkov YN et al., 2016 [21], Сыркин А.Л. и соавт, 2017 [49], где авторы высказали предположение, что современные антигипертензивные препараты не могут блокировать все патогенетические механизмы гипертонической болезни.

По этой причине в научном мире продолжается поиск новых подходов в лечении гипертонической болезни и увеличивается количество исследований, посвященных изучению изменений иммунной системы на фоне артериальной гипертонии и способам их коррекции [9]. Многочисленными отечественными и зарубежными исследователями были зарегистрированы изменения в иммунной системе при гипертонии как в эксперименте (Mattson D.L. et al., 2014 г. [117], Rudemiller N. et al., 2014 [130], Pollow D et al., 2014 [124]), так и у пациентов, страдающих гипертонической болезнью (Малашенкова И.К., 1989 г. [39]; Ваколюк Р.М., 1990 г. [12]; Ким И.С., 1990 г. [29]; Караева Н.Т., 1992 г. [27]; Ализаде И.Г., 1996 г. [1]; Ананченко В.Г. и соавт., 1997 г. [4], Гаврилюк В.П. и соавт., 2007 [14], Trott et al., 2019 [149]).

В работе Mattson D.L. et al., 2014 г. наблюдали массовое поступление Т-лимфоцитов в стенки артерий и ткани почек лабораторных мышей на фоне

повышения артериального давления [117]. В ходе исследования Rudemiller N. et al., 2014 авторы отмечали, что в ткани гипертензивных моделей-животных рекрутируются Т-хелперы и Т-супрессоры [130]. При этом Rudemiller N. et al., 2014 обнаружили, что блок рецепторов к Т-лимфоцитам в тканях способствует сохранению целостности органов-мишеней [130]. В работе Pollow D et al., 2014 показали, что на фоне повышения артериального давления у мышей-самок в ткани поступало меньше Т-лимфоцитов, чем у мышей-самцов [124].

В доступной научной литературе также широко представлены результаты исследований по изучению влияния не медикаментозных методов на иммунологический статус пациентов, страдающих гипертонической болезнью. Так эффективность плазмафереза в лечении пациентов, страдающих гипертонической болезнью, наблюдали Ананченко В.Г. и соавт., 1989 г. [3], Малашенкова И.К., 1989 г. [39]; Ким И.С., 1990 г. [29], Ализаде И.Г. 1996 г. [1]. Авторы отмечали, что на фоне сочетания плазмафереза и стандартной антигипертензивной терапии клиническое течение гипертонической болезни становилось более благоприятным (в более короткие сроки были достигнуты целевые значения артериального давления, уменьшались суточные дозы антигипертензивных препаратов), а количество Т-лимфоцитов достигло нормы [1, 3, 29, 39].

Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на течение гипертонической болезни изучали Ананченко В.Г. и соавт., 1997 г. [4], Ализаде И.Г., 1996 г. [1]. При этом авторы наблюдали у пациентов основной группы статистически значимое снижение уровня артериального давления по сравнению с больными контрольной группы [1, 4], также в исследовании было отмечено, что уровень Т-лимфоцитов периферической крови пациентов на фоне низкоинтенсивного лазерного излучения стремился к границам нормального диапазона.

Эффективность аутотрансфузии обработанной ультрафиолетовыми лучами крови при гипертонической болезни исследовали Караева Н.Т., 1992 г. [27] и Ализаде И.Г., 1996 г. [1]. На фоне аутотрансфузии обработанной

ультрафиолетовыми лучами крови авторы также отмечали снижение значений артериального давления [1, 27], но менее выраженное, чем у больных, которым был проведён курс плазмафереза [1]. Количество Т-лимфоцитов периферической крови пациентов на фоне аутотрансфузии обработанной ультрафиолетовыми лучами крови увеличилось [1, 4].

Таким образом, авторы, в ходе исследований показали, что положительные клинический и иммунологический эффекты обусловлены иммуномодулирующим воздействием плазмафереза [1, 3, 29, 39], низкоинтенсивного лазерного излучения [1, 4] и аутотрансфузии обработанной ультрафиолетом крови [27], что в целом влияет на тяжесть течения гипертонической болезни.

В работе Гаврилюк В.П. и соавт., 2007 [14] авторы изучали влияние антиоксиданта мельдония (мексикор) на иммунный статус пациентов, страдающих гипертонической болезнью, и на уровень АД. У больных основной группы было зарегистрировано статистически значимое снижение АД на 10-е сутки по сравнению с больными контрольной группы и увеличение численности Т-лимфоцитов и Т-хелперов до нормального диапазона. Авторы связали полученные результаты исследования с иммуномодулирующей активностью антиоксиданта мельдония [14].

Принимая во внимание положительные клиническую и иммунологическую эффективность иммуномодулирующего воздействия как немедикаментозных методов (плазмаферез, низкоинтенсивного лазерного излучения, аутотрансфузии обработанной ультрафиолетом крови), так и лекарственных препаратов (мельдоний) на организм пациентов, страдающих гипертонической болезнью, мы посчитали перспективным ввести иммуномодулятор в состав комплексной антигипертензивной терапии.

В нашей работе мы изучали эффект аминодигидрофталазиндиона, который относится к подгруппе низкомолекулярных химически чистых иммуномодуляторов. Кроме иммуномодулирующей активности аминодигидрофталазиндион также обладает мягким анксиолитическим действием. Учитывая эти свойства и характеристики препарата, мы включили

аминодигидрофталазиндион (Галавит) в комплексное лечение пациентов с гипертонической болезнью для исследования его клинических и иммунных эффектов.

### **Степень разработанности темы**

В ходе исследования было проведено клиническое обследование и наблюдение за 104 участниками, страдающими артериальной гипертонией II стадии 3 степени. Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей работе, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с АГ. Протокол обследования и наблюдения соответствовал целям и задачам настоящего исследования. Результаты исследования являются научно обоснованными.

### **Цель работы**

Показать влияние галавита на клинические проявления и иммунологические показатели крови в комплексном лечении больных гипертонической болезнью.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать эффект галавита на динамику артериального давления (АД), на сроки госпитализации пациентов с гипертоническим кризом и на количество гипертонических кризов в течение 12 месяцев после курса его применения.
2. Изучить эффект галавита на выраженность проявлений астенического синдрома на фоне гипертонического криза.

3. Описать динамику личностной и ситуативной тревожности у пациентов с гипертонической болезнью кризового течения на фоне применения галавита.
4. Проследить динамику Т- и В-лимфоцитов в зависимости от типа криза у больных гипертонической болезнью на фоне сочетания антигипертензивной терапии и галавита.
5. Исследовать состояние капиллярного кровотока методом компьютерной капилляроскопии у пациентов с гипертонической болезнью на фоне лечения галавитом и антигипертензивными препаратами.

### **Научная новизна**

Впервые в комплексное лечение гипертонической болезни включено медикаментозное средство из группы иммуномодуляторов.

Впервые исследовано влияние иммуномодулятора, на примере препарата галавит, на клиническое течение гипертонической болезни: на уменьшение сроков нормализации АД от начала криза и продолжительности госпитализации пациентов.

Впервые прослежена динамика количества жалоб пациентов на клинические проявления астенического синдрома и уровня ситуативной (реактивной) и личностной тревожности на фоне приема галавита при гипертонической болезни.

Впервые описано улучшение микроциркуляции у больных с ГБ на фоне включения галавита в комплексное лечение.

Впервые проанализировано в динамике влияние иммуномодулятора галавит на процентное количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперов и Т-супрессоров), В-лимфоцитов и натуральных киллеров периферической крови у больных гипертонической болезнью и установлена разница этих показателей в зависимости от типа криза.



## **Практическая значимость**

В ходе проведения исследования было установлено, что галавит в комплексном антигипертензивном лечении достоверно укорачивает продолжительность госпитализации и сроки нормализации артериального давления.

Галавит статистически значимо уменьшает проявления астенического синдрома и снижает уровень ситуативной (реактивной) и личностной тревожности у пациентов с гипертонической болезнью.

Галавит достоверно улучшает микроциркуляцию у больных гипертонической болезнью.

Разработанные рекомендации были внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского департамента здравоохранения города Москвы» (ранее ГКБ №63).

Материалы диссертации включены в учебные рабочие программы и используются в лекционных курсах и на практических занятиях кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

## **Методология и методы исследования**

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. В ходе выполнения работы были использованы: теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка результатов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Галавит нормализует уровень артериального давления (АД) после гипертонического криза в более короткий срок; сокращает сроки госпитализации пациентов.
2. Галавит уменьшает количество жалоб на проявления астенического синдрома у больных гипертонической болезнью, перенесших гипертонический криз.
3. Галавит снижает уровень личностной и ситуативной тревожности у больных гипертонической болезнью, перенесших гипертонический криз.
4. Галавит влияет на уровень Т- и В-лимфоцитов в зависимости от типа криза у больных гипертонической болезнью.
5. Галавит в комплексной терапии гипертонической болезни улучшает состояние капиллярного кровотока.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были представлены на XI Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, декабрь 2010), на VII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Нижний Новгород, май 2016 года), на Научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая кардиология 2016» (Москва, июнь 2016 года) и на совместном заседании кафедр госпитальной терапии №2 и патологической физиологии лечебного факультета Первого Московского Государственного Медицинского Университета им И.М. Сеченова.

## **Публикации**

По теме диссертации в центральной печати опубликовано 8 работ, отражающих основные результаты диссертации, в том числе: 3 статьи в изданиях из Перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в журнале, включенном в международную базу данных Scopus, в иных изданиях – 4 статьи.

## **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 23 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 59 отечественных и 100 иностранных источников.

## Глава 1. Обзор литературы

По материалам ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время остаются самым частым заболеванием человека, а смертность, обусловленная ССЗ, самой высокой по сравнению с другими причинами смерти [60].

Основными причинами такого уровня смертности является рост заболеваемости населения атеросклерозом и гипертонической болезнью, приводящие к возникновению инфаркта миокарда и инсульта [9, 58, 60].

Поэтому последние 10-15 лет возрос интерес исследователей к дополнительному изучению и поиску новых патогенетических механизмов, которые приводят к развитию гипертонической болезни.

Одним из таких направлений является изучение особенностей иммунного статуса пациентов и способов их коррекции, на фоне гипертонической болезни, а также изучение особенностей сосудистого русла на фоне развития гипертонической болезни.

Начало изучения состояния сосудистого русла было положено Кушаковским М.С. в 1977 году [35]. Он отмечал, что для большинства пациентов, страдающих артериальной гипертонией, было характерно повышение общего периферического давления на фоне нормальных значений минутного объема сердца [35].

В ходе исследований, проведенных Гогиным Е.Е. в 2004 году [15], Langford AT et al, 2018 [106] и Saxena T et al., 2018 [133] было показано, что основной точкой приложения развития ранних функциональных и морфологических изменений при гипертонической болезни является артериальное русло, где происходит запуск следующих патогенетических механизмов: развитие дисфункция сосудистого эндотелия и влияние симпатoadреналовой системы [15, 106, 133]. В исследованиях Гогина Е.Е., 2004, Langford AT et al., 2018 и Saxena T et al., 2018 авторами было показано, что при гипертонической болезни для каждого калибра артерий характерен свой механизм поражения артериальной

стенки: у артериол преобладает дисфункция сосудистого эндотелия, у артерий среднего калибра – ремоделирование, а для крупных артерий и аорты – влияние симпатoadренальной системы [15, 106, 133].

Основные фундаментальные исследования, направленные на изучение и оценку состояния иммунной системы при гипертонической болезни были инициированы Guzik TJ et al. в 2007 году. В своих исследованиях автор отметил важную роль поражений сосудистого русла током крови на фоне повышенного АД, изменение численности Т- и В-лимфоцитов при гипертонии в эксперименте у лабораторных мышей [87].

В исследовании Trott DW et al., в 2019 автор наблюдал накопление Т-хелперов и Т-супрессоров в тканях органов-мишеней у больных артериальной гипертонией [149]. При анализе результатов Trott DW et al., выявили, что цитолитическая группировка Т-супрессоров усиливает ремоделирование артерий и усиливает антидиуретический эффект ангиотензина II [149], который имеет огромное значение в активации ренин-ангиотензиновой системы и в патогенезе гипертонической болезни.

В 2016 году Itani HA, McMaster WG et al., доказали, что у больных гипертонической болезнью поражение сосудистой стенки артерий приводит к активации Т-хелперов и Т-супрессоров [95].

### **1.1. Дисфункция эндотелия артериального русла при гипертонической болезни**

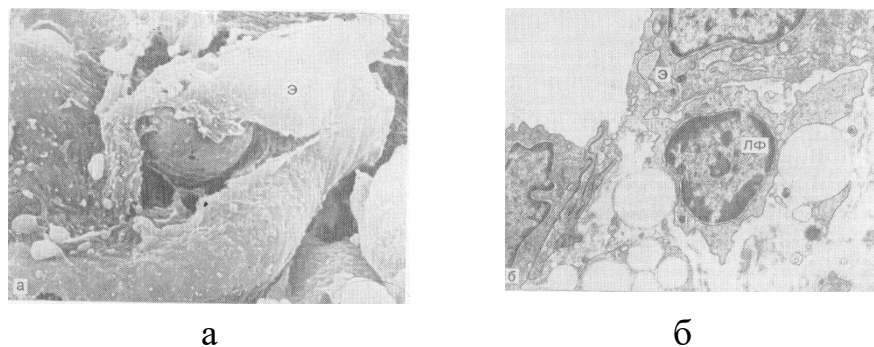
Дисфункция эндотелия артериального русла является одним из основных пусковых механизмов развития ранних функциональных и морфологических изменений при гипертонической болезни [15]. Наиболее ярко данный механизм проявляется в артериолах [10, 15].

В норме сосудистый эндотелий недоступен для адгезии лейкоцитов [78, 101, 146]. Это обусловлено способностью неповрежденных эндотелиальных клеток подавлять избыточный синтез межклеточных молекул адгезии 1 (intercellular cell

adhesion molecule-1 – ICAM-1) [77, 79], сосудистых молекул адгезии клетки 1 (vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1) [114, 157] и E-селектина [123, 137]. Другой важнейшей функцией эндотелиальных клеток является синтез оксида азота двухвалентного (NO) для нейтрализации воздействия вазоконстрикторов [102]. К вазоконстрикторам относятся ангиотензин II, эндотелины-1, -2 и -3, простагландин F<sub>2</sub>, к вазодилаторам – оксид азота (NO) [102, 129], брадикинин, простациклин. При резком повышении артериального давления (АД) поток крови механически повреждает сосудистый эндотелий [102]. Синтез NO снижается, нарушается равновесие в системе вазоконстрикторов – вазодилаторов [116, 129]. В результате уменьшается просвет сосуда, и продукция NO еще больше снижается [116, 129].

Если повышение АД, обусловленное влиянием симпатoadренальной системы, было кратковременным, то активация иммунной системы происходит следующим образом. При усилении потока крови увеличивается давление на стенки артериолы [109, 116, 129]. Это приводит к повреждению клеточной мембраны эндотелиоцитов, что воспринимается иммунной системой как проникновение чужеродных антигенов в организм. В связи с этим развивается локальная воспалительная реакция, приводящая к дополнительному рекрутированию моноцитов и Т-лимфоцитов в ткани [90, 149, 150].

Длительное повышение АД, вызванное активацией симпатoadренальной системы, у пациентов с гипертонической болезнью усиливает не только адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке [64, 69], но и синтез межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) [85, 96] при наличии очага воспаления в организме. Поэтому происходит рекрутирование из кровотока нейтрофилов и моноцитов в стенку сосуда [89, 119, 144]. При большом скоплении на эндотелии межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), расположенных близко друг от друга, или при активном воспалении лейкоциты могут «ошибиться» и направиться не в промежутки между клетками, а непосредственно сквозь них, тем самым, разрывая клеточную мембрану (Рисунок 1) [30, 152].



**а** – моноцит разрывает мембрану эндотелиальной клетки (Э);  
**б** – лимфоцит (ЛФ) проходит через разрыв мембраны эндотелиальной клетки (Э) [30].

Рисунок 1 – Повреждение эндотелиальной клетки при прохождении лейкоцита

Дополнительным механизмом дисфункции сосудистого эндотелия является чрезмерная активация металлопротеиназ макрофагов и пероксидаз нейтрофилов, приводящая к избыточному количеству перекиси водорода и свободных радикалов в плазме крови [138, 154]. Данный механизм был описан в работах Kassiteridi c et al., 2015 [100], Fan J. et al., [80] и Franco M. et al. [82].

При моделировании у крыс гипертонической болезни I стадии (пережимали одну почечную артерию крысы на 1 сутки) происходила умеренная экспрессия только медь-цинковой пероксидазы [100]. При этом НСТ-тест был отрицательным [100]. При иницировании у крыс II стадии гипертонической болезни кроме медь-цинковой пероксидазы в сосудистом эндотелии появлялась марганцевая пероксидаза. НСТ-тест становился положительным [80]. При развитии у крыс III стадии гипертонической болезни отмечались выраженная экспрессия обеих пероксидаз. В тоже время, наблюдалось проникновение нейтрофилов и макрофагов в медию сосуда, что свидетельствовало о наличии серьезных поражений сосудистого эндотелия [82].

Таким образом, в норме сосудистый эндотелий недоступен для адгезии лейкоцитов. Нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами под действием симпатoadреналовой системы приводит к развитию дисфункции сосудистого эндотелия. При кратковременном повышении АД активация

иммунной системы происходит из-за повреждения мембраны эндотелиоцитов [138, 154]. При более продолжительном подъеме АД поражение сосудистого эндотелия обусловлено двумя путями: механическим разрушением эндотелия при прохождении лейкоцитов и экспрессией металлопротеиназ и пероксидаз мононуклеаров [30, 80, 138] с последующей немедленной реакцией иммунной системы в ответ на повреждение эндотелия.

## 1.2. Ремоделирование артериального русла при гипертонической болезни

Ремоделирование артериального русла при гипертонической болезни наиболее ярко представлено в артериях среднего калибра [10, 146] и чаще всего сочетается с дисфункцией сосудистого эндотелия [10, 146].

При длительном повышении АД у пациентов с гипертонической болезнью дисфункция эндотелия приводит к ремоделированию артериального русла [10, 147, 155]. Ремоделирование артерий – это морфологические изменения гладкомышечных клеток (ГМК): гиперплазия, гипертрофия миоцитов, а также сочетание этих двух процессов [80, 91, 107]. Различают следующие виды ремоделирования артерий: гипотрофическое, эутрофическое и гипертрофическое (Рисунок 2) [10].

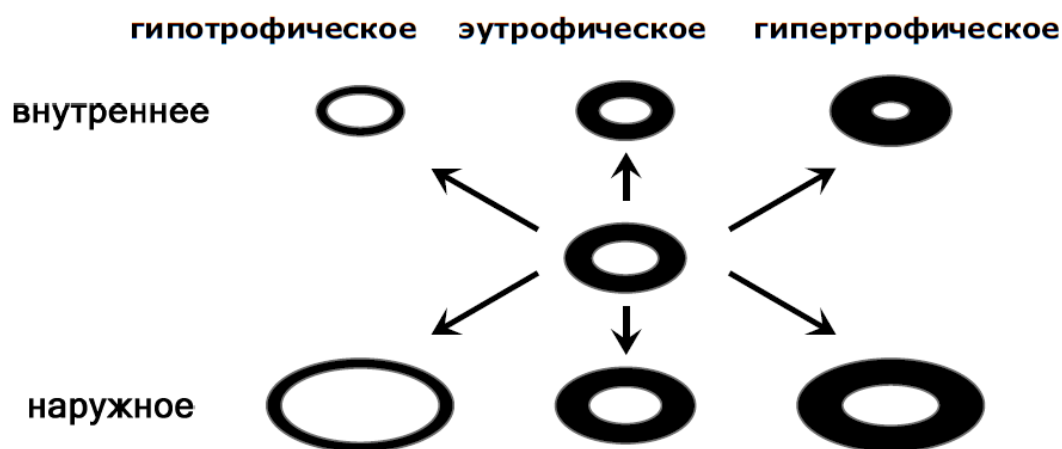


Рисунок 2 – Виды ремоделирования сосудов (по Бойцову С.А., 2004 г.) [10]



Для артериальной гипертензии наиболее характерно гипертрофическое ремоделирование артериального русла [98, 147, 155].

При наружном гипертрофическом ремоделировании артерий гладкомышечные клетки растут в сторону адвентиция [10, 158]. Данный вид ремоделирования характерен для умеренной артериальной гипертензии [10, 155, 158]. При внутреннем гипертрофическом ремоделировании происходит утолщение мышечного слоя к просвету сосуда [10, 155, 158]. Ранее предполагалось, что данный вид ремоделирования артерий преобладает у больных с симптоматическими гипертензиями [91, 147, 155]. Позднее оказалось, что внутреннее гипертрофическое ремоделирование свойственно для более тяжелого течения гипертонической болезни [158].

Изменение просвета сосудов может идти двумя способами: клеточной пролиферацией (утолщением меди) и сочетанием клеточной пролиферации и апоптоза (регресс ГМК) [135, 136, 143, 145]. Стимуляторами утолщения гладкомышечных клеток являются фактор некроза опухоли- $\alpha$  [72] и иммуноглобулин- $\gamma$  [151]. Сочетание клеточной пролиферации и апоптоза чаще всего вызывается продукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , гиперактивными нейтрофилами и макрофагами [10, 68, 72, 86, 151].

Необходимо отметить влияние апоптоза на иммунный статус человека. На поверхности клеток в апоптозе происходит экспрессия фосфатидилсерина, который способствует образованию тромбина и активации коагулянтов [66, 71]. ГМК при апоптозе высвобождают митогены (основной фактор роста фибробластов) и провоспалительные цитокины (моноцитарный хемотаксический белок) [88, 140]. Поврежденные клетки, которые не были утилизированы фагоцитами, начинают синтезировать воспалительные цитокины, привлекая дополнительное количество моноцитов и макрофагов [88, 155]. Однако фагоцитоз таких клеток не эффективен. Причинами неполного разрушения апоптирующих клеток авторы считали наличие лигандов "смерти" или Fas-лигандов на клеточных мембранах ГМК. Они вызывают апоптоз соседних с ними

нейтрофилов и моноцитов, что уменьшает число "профессиональных" фагоцитов [63, 125]. Продукты разрушенных клеток активируют Т- и В-лимфоциты [61, 63, 120], вызывая усиление синтеза провоспалительных цитокинов [61].

Таким образом, процесс ремоделирования средних артерий проходит при непосредственном участии элементов иммунной системы а именно факторов некроза опухоли- $\alpha$ , иммуноглобулином- $\gamma$  и провоспалительными цитокинами [63, 72, 88, 151], которые запускают пролиферативным процессы в стенке сосудов, и приводят к ремоделированию сосудистой стенки, характерным при гипертонической болезни.

### **1.3. Гиперактивация симпатoadреналовой системы и её влияние на артериальное русло при гипертонической болезни**

Как известно, при гипертонической болезни большое влияние на аорту и крупные артерии оказывает симпатoadреналовая система.

В 2019 Carnagarin et al., изучали взаимосвязь между симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдестероновой системами.

Оказалось, что эти системы регуляции артериального давления столь тесно связаны друг с другом, что при повышенной активизации одной из них наблюдалась гиперактивность второй системы [74]. Кроме того, анализируя полученные результаты, Carnagarin et al. отмечали, что гиперактивация симпатoadреналовой системы влияет на иммунный статус пациентов двумя способами: непосредственно воздействуя на лимфатические узлы, увеличивает количество активированных Т-лимфоцитов и, поражая стенки крупных артерий, вызывает местные воспалительные процессы [74].

Изучению влияния симпатической нервной системы на клиническое течение артериальной гипертонии была посвящена работа Hering D, Lambert E.A. et al., которая была проведена 2013 [92]. В данном исследовании авторы выявили сохранение признаков гиперактивации симпатической нервной системы у

пациентов, страдающих гипертонической болезнью, которые принимали в среднем по пять гипертензивных препаратов [92]. Hering D, Lambert E.A. et al., 2013 предположили, что комплексная антигипертензивная терапия не может полностью блокировать все патогенетические механизмы повышения активизации симпатoadреналовой системы [92].

Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., в 2005 изучали клинические проявления гиперактивности симпатoadреналовой системы в психологическом статусе пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [47]. Изучению изменений психики больных артериальной гипертонией на фоне повышения активности симпатoadреналовой системы также была посвящена работа Сыркина А.Л., Медведева В.Э. и др., в 2007 [50]. Авторы показали, что пациентов в начале заболевания беспокоили тревожность, депрессии, соматоформные и невротические расстройства [50]. При прогрессировании гипертонической болезни отмечались длительные депрессивные реакции, астенические, и аффективные расстройства [50].

Исследование, проводимое в 2013 Hering D, Narkiewicz K., выявило существование двух патогенетических механизмов гиперактивации симпатoadреналовой системы: повышение мышечной симпатической активности периферических нервов (МСАПН) и увеличение высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями сердца и почек [93].

Авторы считали, что МСАПН является ранней реакцией симпатoadреналовой системы на повышение артериального давления [93]. Повышение МСАПН обусловлено преобладанием влияния симпатической нервной системы, а именно избыточной иннервации афферентных симпатических волокон на артериальное русло [93]. Клинически МСАПН у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, проявляется возбуждением, сердцебиением и гиперемией лица [93]. Такие же результаты были получены в клинических работах Vanek S.T. et al, 2016 [65] и Heusser K., Tank J. et al., 2016 [94]. Обе научные группы наблюдали статистически значимое снижение артериального давления и улучшение качества жизни у больных артериальной

гипертонией после проведения абляции афферентных симпатических волокон почек [65] и стимуляции правого каротидного синуса [94].

Увеличение высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями сердца и почек Hering D, Narkiewicz K. считали более поздней реакцией симптоадреналовой системы на повышение артериального давления. Основой для данного механизма гиперактивации симптоадреналовой системы является избыточная иннервация надпочечников эфферентными симпатическими волокнами [93]. Клинически, увеличение высвобождения норадреналина симпатическими окончаниями сердца и почек у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, проявляется отёчностью, бледностью, брадикардией [93]. Такие клинические проявления обусловлены тем, что норадреналин задерживает ионы натрия и воду [93]. Эффективность абляции эфферентных симпатических волокон наблюдалась в экспериментальных работах Foss J. et al, 2018 [81] и Sata Y. et al., 2018 [132].

Таким образом, при гипертонической болезни гиперактивация симптоадреналовой системы стимулирует иммунитет. Происходит совместное повреждающее воздействие на стенки артерий и аорту. В основе гиперактивации симптоадреналовой системы лежат два патогенетических механизма: повышение мышечной симпатической активности периферических нервов и увеличение высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями сердца и почек. Современный подход в лечении гипертонической болезни не учитывает данный механизм повреждения и, следовательно, антигипертензивная терапия не достаточно блокирует повышенную активность симптоадреналовой системы.

#### **1.4. Состояние иммунной системы больных гипертонической болезнью**

В течение последних 30-40 лет было отмечено повышение интереса исследователей к состоянию иммунной системы при артериальной гипертонии. Гипертоническая болезнь приводит к изменению активности иммунной системы и повышает содержание провоспалительных цитокинов в плазме крови. Изучению

изменений иммунного статуса пациентов, страдающих артериальной гипертонией, были посвящены экспериментальные (Mattson D.L. et al. [117]; Rudemiller N. et al. [130]; Pollow D et al. [124]) и клинические исследования (Малашенкова И.К. [39]; Ким И.С. [29]; Ализаде И.Г. [1]; Гаврилюк В.П. и соавт. [14], Trott et al. [149]). Оказалось, что при гипертонической болезни, в зависимости от стадии заболевания, происходят определенные изменения в количестве иммунокомпетентных клетках и продуктах их активации.

В 1989 г Малашенкова И.К. с соавторами отмечала у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, уменьшение процентного количества Т-лимфоцитов, особенно у больных II стадией гипертонической болезни [39]. Авторы считали, что такая динамика Т-лимфоцитов вызвана наличием поражений сосудистого эндотелия и выходом иммунных клеток в ткани [39].

Аналогичные результаты были получены в клинических исследованиях Ким И.С. и соавт [29], Ализаде И.Г., и соавт 1996 г. [1]; Гаврилюк В.П. и соавт., 2007 [14] и экспериментальных работах Mattson D.L. et al., 2014 г. [117] и Rudemiller N. et al., 2014 [130]. При этом все научные группы связали снижение уровня Т-лимфоцитов с поражением стенок артериального русла при повышении артериального давления [1, 14, 29, 117, 130]. Кроме того, в ходе эксперимента Rudemiller N et al. наблюдали отсутствие накопления Т-лимфоцитов в тканях животных-моделей при отсутствии или блокировании рецепторов к данным клеткам на поверхности сосудистого эндотелия [130].

Результаты экспериментального исследования McMaster W.G. et al., 2015 показали, что гипертоническая болезнь влияет не только на Т-лимфоциты, но и на Т-хелперы [118]. Авторы отмечали, что фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  и провоспалительные цитокины влияли на инфильтрацию Т-хелперами тканей животных-моделей, вызывая поражения органов-мишеней [118].

Другие авторы, например Youn J.C. et al., 2013, также наблюдали что при гипертонической болезни в инфильтрации тканей органов-мишеней на фоне артериальной гипертонии принимают участие не только Т-хелперы, но и

T-супрессоры [156]. Авторы считали, что прохождение T-супрессоров в ткани обусловлено высоким уровнем провоспалительных цитокинов [156].

В ходе эксперимента Trott et al., 2014 также отмечали инфильтрацию T-супрессорами тканей животных-моделей [149]. Авторы связали полученные результаты с многочисленными поражениями сосудистого эндотелия [149].

Изучению влияния гипертонии на количество В-лимфоцитов было посвящено исследование Ким И.С. 1990 г. [29]. Автор наблюдала уменьшение количества В-лимфоцитов ниже нормы у пациентов, страдающих гипертонической болезнью I и II стадии [29]. У больных артериальной гипертонией III стадии численность данных клеток достигала нормального диапазона. Ким И.С. предположила, что повышение В-лимфоцитов на фоне III стадии артериальной гипертонии было обусловлено наличием атеросклероза [29].

Такие же результаты были получены в ходе экспериментальной работы Krishan S.M. et al., 2015 [103]. Авторы считали, что увеличение В-лимфоцитов вызвано двумя причинами: многочисленными поражениями стенок артериального русла и появлением дополнительных антигенов, в качестве которых выступали липопротеиды низкой или очень низкой плотности, вызывая усиление местных воспалительных реакций [103].

Исследованию влияния гипертонической болезни на количество натуральных киллеров было посвящено исследование Small H.Y et al., 2015 [139]. Авторы обнаружили, что увеличению численности натуральных киллеров у животных-моделей способствовало появление множественных распространенных поражений стенок артериального русла [139]. Кроме того, Small H.Y et al. отметили участие натуральных киллеров в развитии дисфункции сосудистого эндотелия и в процессе ремоделирования артерий у животных-моделей [139].

Такие же результаты были получены и в ходе экспериментального исследования Higaki A. et al., 2019 [113]. Авторы показали, что удаление натуральных киллеров из кровотока приводило к уменьшению дисфункции сосудистого эндотелия и ремоделирования артериального русла [113].

Как было сказано выше, артериальная гипертония оказывает также опосредованное влияние на иммунную систему при помощи провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17. Ниже мы приводим краткую характеристику данных цитокинов и их действие на иммунный статус пациентов, страдающих гипертонической болезнью.

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  синтезируется активированными макрофагами и нейтрофилами, натуральными киллерами, сосудистым эндотелием и адипоцитами [55]. Экспериментальные исследования Rodrigues-Iturbe R et al. и Batchu S.N. et al. показали взаимосвязь фактора некроза опухоли- $\alpha$  с уровнем ангиотензина II [67, 127]. Кроме того, в работе Batchu S.N. et al. авторы показали, что фактор некроза опухоли- $\alpha$  усугубляет дисфункцию сосудистого эндотелия, усиливая вазоконстрикцию артерий и синтез супероксид-ионов, которые приводят к поражению стенок артериального русла [67].

Клетками-продуцентами интерферона- $\gamma$  являются Т-хелперы, цитолитическая группировка Т-супрессоров и натуральные киллеры [55]. Основные биологические эффекты – развитие локальной воспалительной реакции для ограничения распространения антигена при помощи активации макрофагов и натуральных киллеров [55]. В исследовании Kamat et al., 2015 авторы наблюдали у животных-моделей усиление ремоделирования гладкомышечных клеток под влиянием интерферона- $\gamma$  [97].

Интерлейкин-1 синтезируется макрофагами и пораженным сосудистым эндотелием [55]. В экспериментальной работе Krishnan S.M. et al. отмечали активацию интерлейкина-1 при тяжелых поражениях сосудистого эндотелия органов-мишеней [104]. Такие же результаты были получены в исследовании Anders H.-J. et al. [62]. Кроме того, авторами была зарегистрирована активация макрофагов под действием интерлейкина-1 [62].

Клетками-продуцентами интерлейкина-2 являются активированные Т-хелперы [55]. В работе Madej A. et al. авторами была показана взаимосвязь между количеством интерлейкина-2 и уровнем ангиотензина II [115]. Кроме того,

в исследовании Zhou X. et al. авторы наблюдали, что данный интерлейкин стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [159].

Интерлейкин-6 синтезируется Т-лимфоцитами, макрофагами и сосудистым эндотелием. В работе Chan C.T. et al. авторы отмечали, что интерлейкин-6 вызывает локальную стимуляцию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов [75].

Основными клетками-продуцентами интерлейкина-17 являются Т-хелперы. Как показали результаты исследования Wenzel U.O. et al. интерлейкин-17 поддерживает чрезмерную активность Т-хелперов и В-лимфоцитов в течение длительного времени [153].

Таким образом, гипертоническая болезнь влияет, в первую очередь, на численность Т-лимфоцитов. Уменьшение количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов связано с выходом этих клеток в ткани из-за поражений стенок артериального русла под действием провоспалительных цитокинов. Критерием чрезмерной активации Т-хелперов и Т-лимфоцитов является появление в тканях Т-супрессоров. Если поражения сосудистого эндотелия становятся многочисленными или артериальной гипертонии сопутствует атеросклероз, то повышается уровень В-лимфоцитов. На активность Т- и В-лимфоцитов также влияют провоспалительные цитокины. Изменение численности натуральных киллеров, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-1 на фоне артериальной гипертонии свидетельствует о развитии болезни, наличии тяжелых и распространенных нарушений стенки артериального русла и часто сопровождают появление сопутствующих заболеваний, таких как ИБС.

### **1.5. Гипертоническая болезнь и атеросклероз**

Многие исследователи, такие как Климов А.Н. 1986 г. [30]; Ross R.. et al., 1999 г. [128]; Davies J. et al., 2004 г. [76] и Libby P. et al.. 2013 г. [111] отмечали сходство между гипертонической болезнью и атеросклерозом.

В работе Tabas Y. et al. авторы считали, что существуют две патогенетические точки соприкосновения артериальной гипертонии и



атеросклероза: дисфункция сосудистого эндотелия и развитие местных воспалительных процессов, приводящих к активизации иммунной системы пациентов [142].

Результаты исследований Chatterjee S. и Gibson M.S. et al. показали, что при атеросклерозе к патогенетическим механизмам развития дисфункции сосудистого эндотелия на фоне гипертонической болезни, добавляется влияние липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) на стенку артериального русла [131, 134]. Данные липопротеиды увеличивают дисфункцию сосудистого эндотелия, механически повреждая эндотелиоциты [30, 131, 152] или приобретая иммунные свойства [30, 131, 134], выступают антигенами.

Для проявления иммунных свойств у ЛПОНП и ЛПНП необходимо соблюдение следующих условий [30, 112]:

1. появление у ЛПОНП и ЛПНП аутоантигенных свойств;
2. образование антител против данных липопротеидов;
3. формирование циркулирующего в крови иммунного комплекса липопротеид – антитело при избытке антигена.

Такие же результаты были получены и в работе Ley K. et al. [108]. Авторы считали, что появление иммунных свойств у ЛПОНП и ЛПНП приводит к развитию местных воспалительных реакций по типу гиперчувствительности замедленного типа [108].

Следует отметить, что цитокины также принимают участие в поражении сосудистого эндотелия. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-1 увеличивают прикрепление ЛПНП к эндотелию и приводят к экспрессии гена рецептора ЛПНП [122]. После закрепления с фагоцитами модифицированный ЛПНП стимулирует продукцию урокиназы [112] и воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 [83, 111].

Исследование Nordlohne I et al. показало, что при атеросклерозе большую роль играют интерлейкин-6 и интерлейкин-17 [121]. Авторы отмечали, что оба

цитокина поддерживают активность Т- и В-лимфоцитов в течение длительного времени и усугубляют поражения стенок артериального русла [121].

С помощью электронной микроскопии было показано, что инфильтрация Т-лимфоцитами преобладает в начальной фазе формирования поражения и постепенно замещается моноцитами в более поздних стадиях [70, 111, 141].

Предполагают, что Т-лимфоциты участвуют в прогрессировании поражения при помощи провоспалительных цитокинов [83], например, интерферона гамма (INF- $\gamma$ ) [73]. К тому же, выяснилось, что INF- $\gamma$  участвует в формировании пенных клеток и регулирует продукцию металлопротеиназ макрофагов [83, 111].

Таким образом, и при гипертонической болезни и при атеросклерозе исследователи наблюдали схожие патогенетические механизмы запуска заболеваний, а именно поражение стенок артериального русла и развитие местных воспалительных процессов с образованием цитокинов, усиления активности Т- и В-лимфоцитов с последующим усугублением поражения стенок артериального русла.

#### **1.6. Эффективность применения сочетания антигипертензивных препаратов и немедикаментозной терапии при гипертонической болезни**

При изучении научной литературы нами было обнаружено, что ряд исследователей Ананченко В.Г. и соавт. [4], Ким И.С. [29], Караева Н.Т. [27] Ализаде И.Г. [1], Фролов А.К., Токаренко А.И. [53] в комплексном лечении гипертонической болезни использовали, в том числе немедикаментозные методы лечения, и в результате их научных наблюдений были достигнуты две цели: коррекция иммунных нарушений и снижение активности симпатoadренальной системы.

Так эффективность сочетания плазмафереза с гипертонической терапией при гипертонической болезни, изучали Ананченко В.Г. и соавт. [4], где авторы

отмечали, что больше всего при артериальной гипертонии уменьшается количество Т-лимфоцитов [4].

Такие же результаты были получены в работах Ким И.С., [29], Ализаде И.Г. [1]. Исследователи наблюдали, что на фоне сочетания плазмафереза и стандартной антигипертензивной терапии численность Т-лимфоцитов достигала пределов нормального диапазона, а клиническое течение гипертонической болезни становилось более благоприятным, а именно в более короткие сроки были достигнуты целевые значения артериального давления, уменьшались суточные дозы антигипертензивных препаратов [1, 3, 29, 39].

К немедикаментозным методам коррекции артериальной гипертензии также относятся лазеротерапия, так влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на течение гипертонической болезни изучали Ананченко В.Г. и соавт. [4], Ализаде И.Г., [1]. При этом в ходе исследования обеими научными группами было отмечено не только статистически значимое снижение уровня артериального давления у пациентов основной группы по сравнению с больными контрольной группы [1, 4], но и то, что уровень Т-лимфоцитов периферической крови пациентов на фоне низкоинтенсивного лазерного излучения стремился к границам нормального диапазона [1, 4].

Эффективность аутотрансфузии обработанной ультрафиолетовыми лучами крови при гипертонической болезни исследовали Караева Н.Т., 1992 г. [27] и Ализаде И.Г., 1996 г. [1]. На фоне аутотрансфузии обработанной ультрафиолетовыми лучами крови авторы также отмечали снижение значений артериального давления [1, 4], но менее выраженное, чем у больных, которым был проведён курс плазмафереза [1]. Количество Т-лимфоцитов периферической крови пациентов на фоне аутотрансфузии обработанной ультрафиолетовыми лучами крови увеличилось [1, 4].

В работе Фролова А.К., Токаренко А.И. [53] в лечении пациентов, страдающих гипертонической болезнью, авторы использовали сочетание антигипертензивной терапии и сеансов гирудотерапии. При этом больные как основной, так и контрольной группы получали одну и ту же антигипертензивную

терапию. При изучении иммунного статуса на 10-ые сутки исследования у пациентов основной группы на фоне сочетания антигипертензивной терапии и гирудотерапии отмечалось статистически значимое уменьшение численности Т-лимфоцитов и Т-хелперов по сравнению с больными контрольной группы. При этом уровень Т-супрессоров у пациентов основной группы был выше, чем у больных контрольной группы. К 21-ым суткам исследования авторы наблюдали увеличение количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а численность Т-супрессоров уменьшилась. Фролова А.К., Токаренко А.И. объясняли полученные результаты депонированием Т-лимфоцитов и Т-хелперов в тканях пациентов в местах постановки пиявок. Кроме того, статистически значимое повышение уровня Т-супрессоров у больных основной группы авторы связали с влиянием биологически активных веществ слюны медицинской пиявки на иммунную систему пациентов.

Влияние сочетания антигипертензивной терапии и немедикаментозных методов лечения для снижения активности симпатoadреналовой системы изучали Еникеев А.Х. [19], Свиженко А.А. [44] и Кудрявцев А.А. [33].

В исследовании Еникеев А.Х. изучал влияние сочетания антигипертензивной терапии и цветоимпульсной рефлексотерапии [19]. Автор отмечал, что использование зелено-синей зоны спектра видимого света обладает успокаивающими свойствами и способствует выраженному снижению артериального давления [19].

Такой же эффект был описан в работе Свиженко А.А. [44]. Автор считал, что с помощью фото-вибро-акустической терапии можно воздействовать на центральные структуры симпатической нервной системы, блокируя чрезмерную мышечную симпатическую активность периферических нервов (МСАН), что приводило к снижению артериального давления у пациентов основной группы [44].

Статистически значимое снижение уровня артериального давления на фоне сочетания антигипертензивных препаратов и сеансов иглорефлексотерапии наблюдал Кудрявцев А.А. [33]. Автор считал, что сеансы иглорефлексотерапии

стимулируют активность парасимпатической нервной системы как антагониста симпатической нервной системы, что также способствовало снижению уровня артериального давления [33].

Таким образом, сочетание стандартной антигипертензивной терапии и немедикаментозных методов лечения при гипертонической болезни способствовало более эффективному снижению артериального давления на фоне коррекции нарушений иммунного статуса пациентов и снижения активности симпатoadреналовой системы.

### **1.7. Компьютерная капилляроскопия**

На фоне гипертонической болезни у пациентов претерпевают изменения не только мелкие артерии и вены, но и капилляры. Методом визуализации и изучения состояния микроциркуляторного русла при гипертонической болезни является капилляроскопия [46].

Капилляроскопия как метод исследования микроциркуляции применяется с 20-х годов прошлого столетия. Ее основоположниками стали А. Крог (физиологические исследования) и О. Мюллер (фундаментальное клиническое изучение капиллярного русла) [17, 46].

До середины 70-х годов прошлого столетия методы прямой биомикроскопии капилляров оставались без внимания отечественных и зарубежных исследователей [17, 46]. С научно-техническим прогрессом начался новый этап использования капилляроскопии. Впервые телевизионный микроскоп был предложен Bollinger et al. в 1974 году. В 1977 году прибор был усовершенствован Fagrell et al., после чего стал использоваться в клинической практике. В России в 80-е годы нашел применение в клинической практике телевизионный капилляроскоп [17]. В 1999 году Гурфингель Ю.И не только разработал принципиальную схему капилляроскопа и методику проведения исследования, но и для облегчения обработки полученных результатов совместил

капилляроскоп и компьютер [17, 46]. Так возникла компьютерная капилляроскопия.

В настоящее время изучению состояния микроциркуляции пациентов с гипертонической болезнью в литературе посвящены единичные исследования [17, 46]. Немногочисленные авторы отмечали извитую форму, спазм артериального и дилатацию венозных отделов капилляров, расширение периваскулярной зоны при гипертонической болезни с сопутствующим атеросклерозом [46].

В исследовании Маколкина В.А. и соавт., 2003 авторы показали, что для артериальной гипертонии характерны изменение плотности капиллярной сети и расширение периваскулярной зоны [38]. Такие же результаты были получены в клинических работах Сиротина Б.З. и соавт., 2008 [46] и Bosch A.J. et al, 2017 [99].

В работе Маколкин В.А. и соавт., 2004 [37] показали, что на фоне гипертонической болезни развиваются три типа нарушений микроциркуляторного кровотока: эукинетический, гиперкинетический и гипокинетический [37].

Эукинетический тип характерен для I стадии гипертонии. При нем артериолы становятся извилистыми, а остальные показатели микроциркуляции находятся в пределах нормального диапазона [37]. Такие же результаты были получены в исследованиях Сиротина Б.З. и соавт., 2008 [46]. Авторы показали, что извитая форма артериол является проявлением дисфункции сосудистого эндотелия артериального русла [46].

Гиперкинетический тип кровотока наблюдается при II стадии артериальной гипертонии. Для него свойственно увеличение плотности капиллярных петель на  $1 \text{ см}^2$  и наличие функционирующих артериоло-веноулярных шунтов [37]. Такие же изменения микроциркуляторного русла изучали [46] и Lambova S.N. et al., 2018 [105]. Сиротин Б.З. и соавт., 2008 предположили, что увеличение плотности сети капилляров служит для замедления кровотока в тканях для лучшего газообмена [46]. В исследовании Lambova S.N. et al., 2018 считали, что функционирующие артериоло-веноулярные шунты предотвращают поражение тканей при повышении артериального давления в кровеносном русле [105].

Гипокинетический тип микроциркуляции возникает при III стадии гипертонической болезни. Для него характерны расширение периваскулярной зоны и rareфикация (урезание) плотности капиллярной сети [37]. Такие же результаты были получены в исследованиях Сиротина Б.З. и соавт., 2008 [46], Triantafyllou A. et al, 2014 [148] и Rizzoni D. et al., 2018 [126]. Авторы всех трех научных групп считали, что rareфикация капиллярной сети свидетельствует о наличии тяжелых поражений тканей пациентов [46, 126, 148]. Маколкин В.А. и соавт, 2004 и Сиротин Б.З. и соавт., 2008 показали, что расширение периваскулярной зоны связано с повышением проницаемости капилляров для ионов натрия и воды [37, 46].

Таким образом, для гипертонической болезни характерны следующие изменения микроциркуляторного русла: изменение плотности капиллярной сети и расширение периваскулярной зоны. Основным критерием развития компенсаторных механизмов при гипертонической болезни, служит показатель плотности развития сети капилляров, что способствует улучшению газообмена в тканях.

## 1.8. Иммуномодуляторы

Иммуномодуляторы – это лекарственные препараты, которые в терапевтических дозах нормализуют (восстанавливают) функцию иммунной системы [54, 55]. По оказываемому действию выделяют два вида иммуномодуляторов: иммуностимуляторы и иммунодепрессанты. Иммуностимуляторы активизируют иммунокомпетентные клетки и влияют на метаболизм клеток и тканей организма. Иммунодепрессанты подавляют активность лимфоидных клеток при воспалительных процессах, аллергических реакциях, трансплантации и при лечении аутоиммунных заболеваний [55, 56].

Препарат аминодигидрофталазиндион натрия (галавит) является иммуностимулятором и согласно классификации Хаитова Р. М. и соавт, 2005, относится к подгруппе низкомолекулярных химически чистых

иммуномодуляторов [54, 56]. Это отечественный препарат, производитель – ЗАО «Центр современной медицины (ЦСМ) Медикор» (г. Москва) [22].

Аминодигидрофталазиндион (галавит) отличается от остальных низкомолекулярных химически чистых иммуномодуляторов по двум показателям: величине молекулярной массы и химическому строению. Молекулярная масса галавита одна из самых малых в подгруппе [54, 56], а по химическому строению он относится к фталгидразидам [22, 56]. Остальные низкомолекулярные химически чистые иммуномодуляторы по химической природе являются олигопептидами и обладают большей молекулярной массой, чем аминодигидрофталазиндион [56]. Большой размер молекулы и белковая природа препаратов вызывает дополнительную нагрузку на иммунную систему и часто обуславливает появление аллергических реакций у пациентов [22, 56].

Второй особенностью галавита является наличие у него не только иммуномодулирующего, но и мягкого анксиолитического действия.

Работа Куликовой Т.Ю. и соавт, 2004 было посвящено изучению влияния аминодигидрофталазиндиона на уровень тревожности у пациентов с невротическими и соматоформными расстройствами [34]. В ходе исследования авторами было зарегистрировано статистически значимое снижение уровня тревожности у больных основной группы на фоне терапии препаратом галавит [34]. Куликова Т.Ю. и соавт, 2004 связали полученные результаты с наличием у данного иммуномодулятора анксиолитических свойств и его влиянием на симпатoadреналовую систему [34].

В фармакологическом действии препарата галавит можно выделить четыре основных направления: противовоспалительное, репаративное (заживление ран и эпителизация поражений слизистых оболочек), антиоксидантное и анксиолитическое (уменьшение астенизации организма пациентов) (по Латышевой Т.В. и соавт, 2004 г) [36]. У аминодигидрофталазиндиона противовоспалительный эффект является самым выраженным и состоит из четырех видов воздействия на иммунную систему: обратимого ингибирования провоспалительных цитокинов, влияния на клеточное звено иммунитета и



интенсивность синтеза иммуноглобулинов и повышение неспецифической резистентности организма больных [36, 56].

Препарат галавит обратимо блокирует (до 4-6 часов) синтез следующих провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  [36, 56].

Влияние аминодигидрофталазиндиона на клеточное звено иммунной системы заключается в контроле пролиферации Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [36, 56]. При этом препарат уменьшает количество малодифференцированных форм Т-лимфоцитов, препятствуя их чрезмерной активизации [56]. Численность натуральных киллеров иммуномодулятор повышает только до границ нормального диапазона [56].

Как показало исследование Латышевой Т.В. и соавт, 2004 препарат галавит повышает неспецифический иммунитет пациентов, стимулируя синтез интерферона  $\gamma$ , фагоцитоз макрофагов и бактерицидную активность нейтрофилов [36, 56].

Вышеперечисленные фармакологические эффекты лежат в основе высокой эффективности применения аминодигидрофталазиндиона натрия в хирургии [13], гинекологии [25, 48], гастроэнтерологии [20, 42], в лечении инфекционных болезней [2, 23, 52] и онкологии [26, 31].

Действие препарата галавит также изучалось и у онкологических больных, так в исследовании Коробковой Л.И. и соавт, 2004, при сочетании терапии цитостатиками и препарата галавит у пациентов с немелкоклеточным раком лёгких авторы наблюдали уменьшение числа случаев развития осложнений в 2 раза по сравнению с больными контрольной группы [31]. Кроме того, Коробкова Л.И. и соавт. наблюдали у пациентов основной группы повышение качества жизни и повышение выживаемости к 1-ому и 2-ум годам после операции [31]. Авторы считали, что полученные результаты вызваны влиянием препарата галавит на неспецифическую резистентность организма больных [31].

Изучив механизмы действия препарата галавит, можно предположить, что препарат может оказывать действие на патогенетические механизмы развития

гипертонической болезни. А именно, ингибирование препаратом синтеза провоспалительных цитокинов может снизить интенсивность местных иммунных реакций в местах поражения стенок артериального русла, что приведет к снижению активности иммунной системы в целом. Такой же эффект будет наблюдаться при уменьшении малодифференцированных форм Т-лимфоцитов, которые принимают участие в синтезе супероксид-ионов, вызывающих повреждение сосудистого эндотелия.

Эпителизация эндотелия может быть восстановлена путем сохранения целостности стенки артериального русла, что предотвратит потерю Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров из кровотока. Активизация неспецифической резистентности организма будет способствовать устранению поражений стенок артериального русла без активизации клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

Таким образом, принимая во внимание доказанное влияние иммуномодулятора на иммунную систему, его анксиолитическое действие и учитывая малую вероятность развития аллергических реакций и, как следствие хорошую переносимость препарата пациентами при различных патологиях, мы посчитали возможным добавить препарат галавит в виде ректальных свечей в комплексную антигипертензивную терапию пациентов, страдающих гипертонической болезнью.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Общая характеристика больных**

В исследование включались больные, находившиеся на стационарном лечении с диагнозом «Гипертоническая болезнь. Неосложненный гипертонический криз» в ГБУЗ «Городская клиническая больница №63» г. Москвы в период с 2007 по 2009 гг.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова. Все больные были информированы о проведении исследования и предоставили письменное согласие на участие в нем.

#### **Критерии включения пациентов в исследование:**

- мужчины и женщины в возрасте 55-75 лет;
- артериальная гипертензия 3 степени, II стадии, риск высокий (по ДАГ 2 пересмотр, 2004 г.);
- наличие гипертрофии левого желудочка, подтвержденной на ЭКГ или ЭХО-КГ;
- неосложненный гипертонический криз (по критериям ДАГ 2 пересмотр, 2004 г.);

#### **Критерии исключения:**

- наличие гипертонического криза за 1 месяц до начала исследования;
- вторичные артериальные гипертензии;
- инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризация миокарда (аортокоронарное шунтирование; чрескожные коронарные вмешательства);
- хроническая сердечная недостаточность III - IV класса по NYHA;
- ишемический мозговой инсульт, геморрагический мозговой инсульт, транзиторные ишемические атаки;

- сахарный диабет;
- заболевания щитовидной железы;
- заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, поликистоз почек);
- хроническая болезнь почек (уровень креатинина  $>180$  мкмоль/л по Мухину Н.А. и соавт., 2018 [40], клиренс креатинина по Кокрофту-Гаулту меньше 60 мл/мин, протеинурия  $>300$  мг/сут);
- гипертоническая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек диска зрительного нерва;
- стенокардия напряжения ФК III и IV ФК;
- онкологические заболевания, заболевания системы крови;
- аутоиммунные и аллергические заболевания;
- заболевания печени (гепатиты, циррозы);
- хронические неспецифические заболевания легких в стадии обострения;
- заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) в стадии обострения;
- острые респираторные вирусные инфекции за 1 месяц до госпитализации или взятия анализа крови;
- ожирение III степени;
- злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами.

В исследование было включено 104 пациента (54 женщины и 50 мужчин).

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, большинство пациентов были в возрасте от 55 до 70 лет.

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст (лет)				Всего 104 (n)
	55 - 59	60 - 64	65 – 69	70 и более	
Мужчины	17	15	13	5	50
Женщины	24	7	15	8	54
Общее число пациентов	41	22	28	13	104
% от общего числа пациентов	39,4%	21,2%	26,9%	12,5 %	100%

Подавляющее большинство больных имели длительное течение гипертонической болезни (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по длительности гипертонической болезни

Пол	Длительность гипертонической болезни					Всего 104 (n)
	Меньше 5 лет	5 -9 лет	10 – 14 лет	15 -19 лет	20 и более лет	
Мужчины	1	17	20	8	4	50
Женщины	2	12	18	14	8	54
Общее число пациентов	3	29	38	22	12	104
% от общего числа пациентов	2,9%	27,9	36,5%	21,2%	11,5 %	100%

У всех больных регистрировалась высокая степень артериальной гипертензии. По данным анамнеза, максимальные значения систолического артериального давления в исследуемой группе больных колебались от 180 до 240 мм рт.ст.; диастолического артериального давления – от 90 до 120 мм рт.ст.

На момент госпитализации в стационар у пациентов систолическое АД колебалось от 200 до 220 мм рт.ст., а диастолическое АД – от 100 до 120 мм рт.ст.

При сборе анамнеза у всех 104 пациентов суммарно было выявлено развитие 459 гипертонических кризов в течение 12 месяцев до начала исследования, при чем в течение последних 6 месяцев – 318 гипертонических кризов. При чем у 50 больных в клинической картине гипертонического криза

преобладали признаки адреналового или криза I типа по Н.А. Ратнер [43], а у 54 пациентов – признаки норадреналового или криза II типа по Н.А. Ратнер [43].

При развитии гипертонического криза в первом случае 50 пациентов жаловались на тупую головную боль (25%), наличие «мушек» перед глазами (18%) и возбуждение (16%). Затем упоминались головокружение (9%), сердцебиение (9%), гиперемия лица (7%) и тошнота (7%). Самыми малочисленными жалобами при гипертоническом кризе были чувство дискомфорта за грудиной (6%) и на кардиалгии (3%). Жалобы на чувство дискомфорта за грудиной и на кардиалгию не провоцировались физической нагрузкой, иррадиация отсутствовала. Данные жалобы возникали в течение 2-3 часов от начала гипертонического криза и исчезали после его купирования.

Наглядно распределение жалоб у больных (n=50) с преобладанием признаков активности симпатической нервной системы, представлено на рисунке 3.

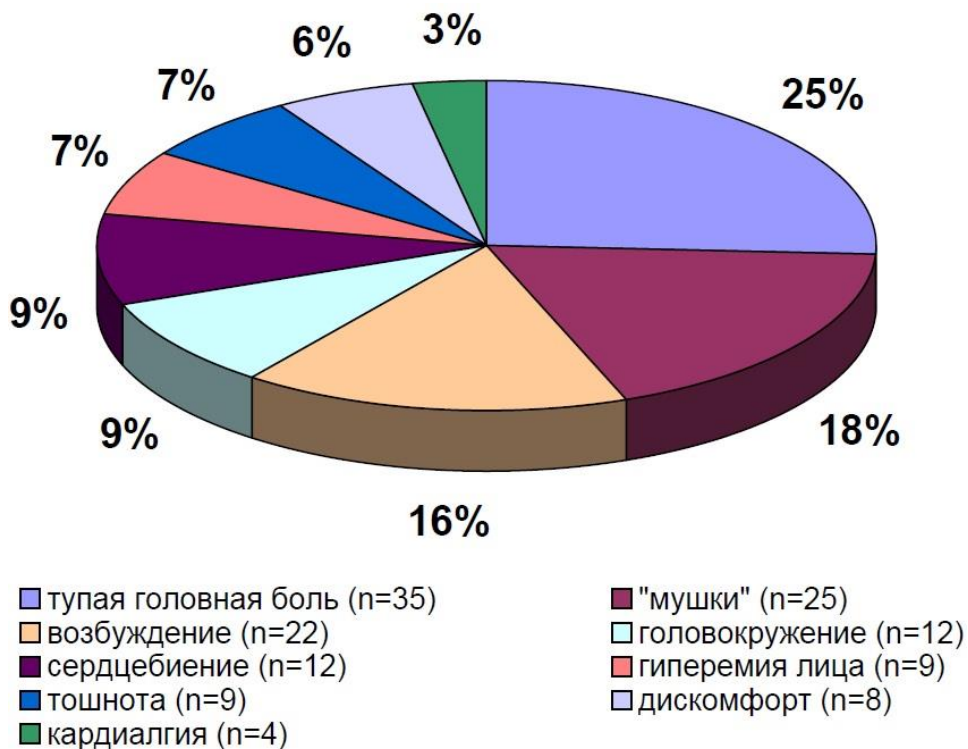


Рисунок 3 – Распределение суммарного количества жалоб у 50 больных (n – количество жалоб)

Во втором случае, остальные 54 пациента при развитии гипертонического криза отмечали пульсирующую головную боль (21%), рвоту (13%), бледность (12%) и брадикардию (11%). Затем упоминались кардиалгия (10%), головокружение (10%), тошнота (7%), заторможенность (6%) и «мушки» перед глазами (6%). Самой малочисленной жалобой при гипертоническом кризе были чувство дискомфорта за грудиной (4%).

Наглядно распределение жалоб у больных (n=54), с преобладанием активности мозгового вещества надпочечников представлено на рисунке 4.

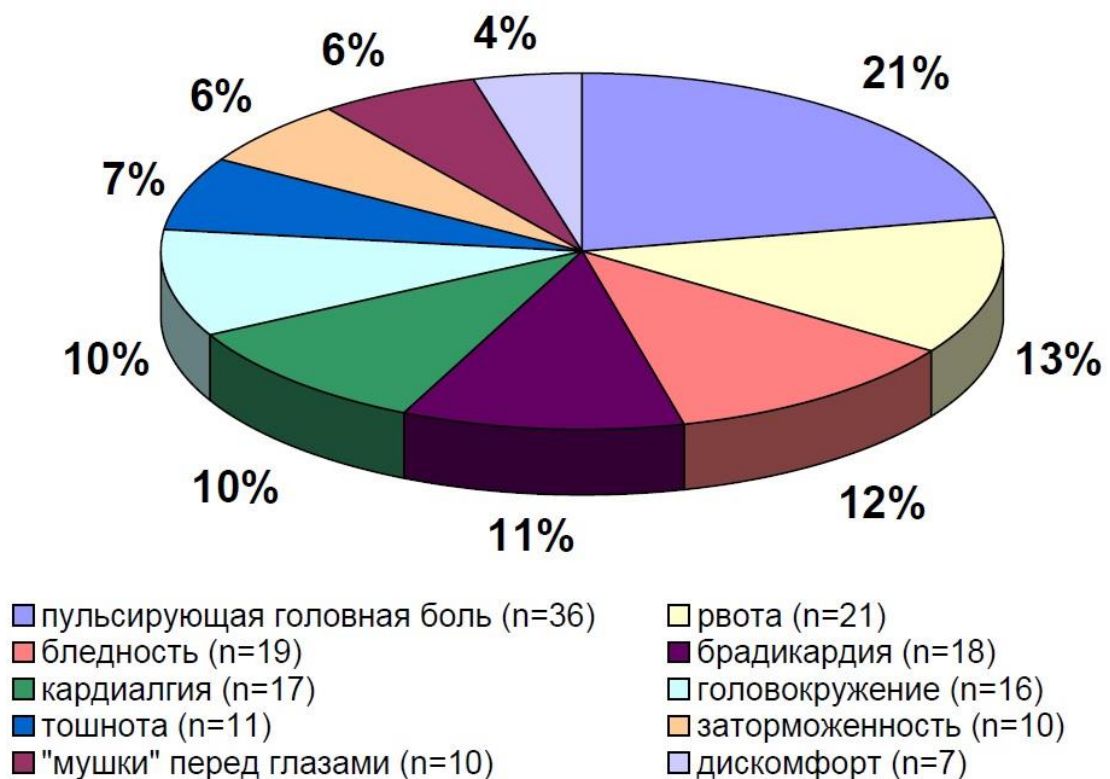


Рисунок 4 – Распределение суммарного количества жалоб у 54 больных (n – количество жалоб)

Среди 104 пациентов избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) от 25,0 до 29,9) отмечалась у 27 больных. Ожирение I степени (ИМТ от 30,0 до 34,9) было зарегистрировано у 44 человек, а ожирение II степени (ИМТ от 35,0 до 39,9) – у 6 пациентов. Нормальное значение индекса массы тела (ИМТ от 21 до 23) наблюдалось у 27 больных.

При опросе, курение отметили 25 пациентов (5-10 сигарет в день в течение 5-10 лет), а употребление алкогольных напитков (не более 40 г 100%-ого этилового спирта в месяц) – 12 больных. Остальные пациенты курение и употребление алкогольных напитков отрицали.

Наиболее часто у больных в качестве сопутствующей патологии встречались хронический гастродуоденит (28 случаев), хронический бронхит (23 случая) и хронический холецистит (17 случаев). Затем следовали язвенная болезнь желудка (15 случаев), хронический остеохондроз (15 случаев), варикозное расширение вен нижних конечностей I-II степени (12 случаев). Самыми малочисленными сопутствующими заболеваниями были язва луковицы 12-перстной кишки (10 случаев) и хронический простатит (6 случаев). Частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до 4-5 раз в год было зарегистрировано только в 4 случаях. Все хронические заболевания были в состоянии ремиссии не менее 2-3 лет.

Для установления диагноза гипертонической болезни и дифференциальной диагностики с вторичными АГ использовалась двухэтапная схема, рекомендованная РМОАГ [57].

Исследования на этапе отбора включали в себя проведение общеклинического врачебного обследования: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции, ультразвуковое исследование почек, проведение ВЭМ-пробы и эхокардиографии (ЭхоКГ), консультации офтальмолога и психоневролога.

В клинических анализах крови количество лейкоцитов колебалось от 6,0 до 9,0 на  $10^9$ /л. Содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов было в пределах нормы. При поступлении пациентов в стационар СОЭ колебалось от 3 мм/ч до 18 мм/ч. В последующих клинических анализах крови СОЭ не поднималось выше 10-12 мм/ч.

В общих анализах мочи патологии не выявлено. Относительная плотность мочи колебалась от 1012 до 1020. У 5 пациентов при поступлении в стационар в



общем анализе мочи были обнаружены следы белка. В последующих клинических анализах мочи белок не выявлялся.

В биохимических анализах крови содержание общего белка достигало 60-80 г/л. Величина креатинина у пациентов колебалась в пределах от 71 до 142,1 мкмоль/л и достигала в среднем по группе  $99,6 \pm 1,6$  мкмоль/л. Значение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Гаулта, у исследуемых больных составляло в среднем  $75,23 \pm 2,78$  мл/мин. Содержание общего холестерина колебалось по группе от 4,3 до 7,9 мкмоль/л, глюкозы – от 4,1 до 7,9 мкмоль/л. В биохимических анализах крови содержание тропонина и КФК-МБ не превышало норму. Содержание в крови остальных ферментов (АлТ, АсТ, щелочная фосфатаза, КФК) было также в пределах нормального диапазона.

На электрокардиограммах у всех пациентов регистрировался синусовый ритм и были выявлены признаки гипертрофии левого желудочка (признак Соколова-Лайона ( $R_{V5(6)} + S_{V1} > 35$  мм) и Корнельский вольтажный индекс ( $R_{aVL} + S_{V3} > 28$  мм у мужчин,  $> 20$  мм у женщин)).

На прямой рентгенограмме легких у исследуемых больных отсутствовали патологические тени. Тень сердца была увеличена влево. Дуга аорты уплотнена. Кальцинаты в аорте не обнаружены.

При проведении ультразвукового исследования брюшной полости у всех больных клинически значимая патология внутренних органов отсутствовала.

Для исключения наличия коронарной патологии всем пациентам, которые при поступлении в стационар жаловались на кардиалгии и чувство дискомфорта за грудиной (36 человек), была проведена ВЭМ-проба. В ходе исследования все больные полностью освоили предложенную физическую нагрузку, загрудинные боли и одышка у них не возникали. На ЭКГ у данных пациентов отсутствовала ишемическая депрессия сегмента ST более 1 мм и длительностью более 0,08 с.

У 12 пациентов отмечалась выраженная гипертрофия левого желудочка, поэтому в качестве дифференциальной диагностики с пороками сердца и гипертрофической кардиомиопатией им было проведено эхокардиографическое исследование.

При офтальмологическом исследовании глазного дна наличие Salus II было отмечено у 95% больных, а минимальные диффузные изменения артериол сетчатки – в 5 % случаев.

В ходе исследования пациентам проводилась консультация психоневролога. Все больные предоставили письменное согласие на проведение данной консультации. В ходе клинической беседы у всех пациентов был диагностирован астенический синдром. Наиболее часто встречающимся проявлением астенического синдрома у больных была раздражительность (30%). Затем следовали жалобы на трудное засыпание (17%), повышенную утомляемость (16%) и на поверхностный сон (15%). Отсутствие утром чувства, что выспались, беспокоило 13% пациентов. Самым малочисленным симптомом астенического синдрома было неустойчивое настроение (9%).

Гипертонические кризы у пациентов купировались на догоспитальном уровне. 37 больным было проведена терапия сульфатом магния 25% – 5,0 мл внутривенно струйно врачами «скорой помощи» или в приёмном отделении ГКБ №63.

Все пациенты получали в стационаре диетическое питание соответствующее столу №10с по Певзнеру.

Всем больным проводилось комплексное лечение, включавшее ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл 10 мг по 1т – 2 раза) («Геден Рихтер», Венгрия), антагонисты кальция (нифедипин 30 мг по 1т – 1 раз) («ЛЕК», Словения),  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол 50 мг по 1/2т – 2 раза) («EGIS», Венгрия) и тиазидные диуретики (гипотиазид 25 мг по 1т утром) («CHINOIN», Венгрия). Все лекарственные препараты поступили в стационар по госзакупке.

Методом случайных чисел была составлена основная группа, в которую вошли 52 человека. Эти больные на протяжении 10 суток получали препарат аминодигидрофталазиндион натрия (галавит) по 100 мг ежедневно (в свечах ректально) в сочетании с вышеописанной антигипертензивной терапией. Пациенты контрольной группы, куда также были включены 52 человека,

получали только вышеперечисленные базовые антигипертензивные препараты. Все пациенты получали лечение в стационарных условиях.

Распределение больных из основной и контрольной групп по возрасту, длительности гипертонической болезни, количеству гипертонических кризов за 6 и 12 месяцев до исследования и систолическому АД при поступлении в стационар представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных основной и контрольной групп

	Основная группа	Контрольная группа	
Количество человек	52	52	
Возраст, (года)	61,8 ± 1,6	63,4 ± 1,6	p>0,05
Длительность заболевания, (лет)	12,4 ± 1,3	11,6 ± 1,5	p>0,05
АД систолическое при поступлении	204,0 ± 3,4	203,3 ± 3,2	p>0,05

Как видно из таблицы 3, пациенты основной и контрольной группы не различались по возрасту, продолжительности заболевания, уровню артериального давления при поступлении в стационар.

При сборе анамнеза и анализе историй болезни пациентов мы обратили внимание на различие клинической картины гипертонического криза, что представлено на рисунках 3 и 4, в зависимости от преобладания влияния активности симпатической нервной системы или активизации мозгового вещества надпочечников. Предположив, что в основе развития гипертонических кризов лежат различные патогенетические механизмы и для исключения возможного нивелирования результатов иммунного статуса, каждая группа пациентов (основная и контрольная группа) были разделены на две дополнительные подгруппы в зависимости от клинической картины гипертонического криза.

Характеристика больных I основной, II основной, I контрольной и II контрольной подгрупп по возрасту, длительности гипертонической болезни,

количеству гипертонических кризов за 6 и 12 месяцев до исследования и систолическому АД при поступлении в стационар представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика больных I основной, II основной, I контрольной и II контрольной подгрупп

	Основная группа		Контрольная группа	
	I основная подгруппа	II основная подгруппа	I контрольная подгруппа	II контрольная подгруппа
Количество человек	25	27	25	27
Возраст, (года)	60,8±2,3	62,7±2,2	61,5±2,0	65,2±2,4
Длительность заболевания, (лет)	12,1±2,0	12,7±1,9	10,2±2,0	12,9±2,2
АД систолическое при поступлении	202,4±5,2	205,6±4,6	200,0±4,5	206,3±4,5

Как видно из таблицы 4, пациенты I основной и I контрольной, II основной и II контрольной подгрупп не отличались по возрасту, продолжительности заболевания, уровню артериального давления и количеству гипертонических кризов в анамнезе при поступлении в стационар.

Для контроля АД больным в стационаре проводилось ежедневное измерение в 11ч. и в 17ч. АД по методу Н.С. Короткова-М. В. Яновского.

Для оценки отдаленных результатов и стабильности полученных клинических и лабораторных изменений, наше наблюдение продолжалось в течение года. Всего динамическая оценка показателей проводилась 4 раза на четырех визитах. Окончательный дизайн текущего исследования представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Дизайн исследования

Визит	Скрининг	(Рандомизация)	Визит 1 – 2 недели (14-15 день)	Визит 2 – 4 недели (27-28 день)	Визит 3 – 6 месяцев ±1неделя	Визит 4 – 1 год (12месяцев ±1неделя)
Анамнез (при поступлении в стационар), история болезни	*	*				
Оценка критериев включения/исключения (по истории болезни)	*	*				
Сбор анамнеза, оформление карт	*	*				
Оценка критериев включения/исключения	*	*				
Информированное согласие		*				
Физикальный осмотр	*	*	*	*	*	*
Измерение АД	*	*	*	*	*	*
ЭКГ	*		*	*		
ВЭМ- проба		*				
Лабораторные исследования		*	*	*	*	*
Иммунологические исследования		*	*	*	*	*
Консультация психоневролога		*	*	*		
Достижение целевого АД			*	*		
Контроль нежелательных явлений			*	*		
Шкала оценки самочувствия		*	*	*		
Ситуативная тревожность		*	*			
Личностная тревожность		*	*			
Компьютерная капилляроскопия		*	*	*		

## 2.2. Методы исследования пациентов

Подбор методов исследования обусловлен поставленной целью и задачами исследования.

### 2.2.1. Общеклинические методы исследования

#### 1. Клинический анализ крови.

Клинический анализ крови проводили с помощью гематологического автоматического анализатора «Medonic A-360» (Швеция).

#### 2. Биохимический анализ крови.

- забор крови из локтевой вены производился утром натощак после 12-часового голодания в пробирки «VACUETTE» (Австрия). Сыворотку получали центрифугированием в течение 10 мин. при 3000-3500 об./мин. Для получения плазмы кровь брали в пробирки с ЭДТА и флюоридом натрия, затем центрифугировали 10 мин. при 3000 об./мин.
- содержание общего холестерина (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Abbott» (США) на автоанализаторе «Architect c8000» (США).
- уровень глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови определяли на анализаторе «Architect c8000» (США) гексокиназным методом с помощью наборов фирмы «Abbott» натощак.
- уровень креатинина сыворотки определяли с помощью биохимического анализатора «Flexor PC-AVL» (Австрия) с использованием реактивов фирмы «DiaSys» (Германия), клиренс креатинина рассчитывался по формуле Кокрофта-Гаулта.

#### 3. Клинический анализ мочи.

Клинический анализ мочи проводили с применением многофункциональных полосок фирмы «Lachema» (Чехия) для определения

pH, глюкозы, общего белка, гемоглобина, желчных пигментов; осадок мочи исследовали под микроскопом «Биолам» (Россия).

#### 4. ЭКГ.

Электрокардиография регистрировалась в 12 стандартных отведениях на трехканальном аппарате «BIOSET - 3000».

#### 5. Измерение АД.

Измерение АД по Короткову проводилось двукратно с 5-минутным интервалом, в положении сидя в покое. САД фиксировалось при появлении I тона Короткова (I фаза), ДАД – при исчезновении тонов Короткова (V фаза). Для анализа использовалась средняя величина двух измерений.

#### 6. Велоэргометрическая проба.

Велоэргометрическая проба проводилась в положении испытуемого сидя на велоэргометре Tuntury EL-400 (Финляндия). Велоэргометрию выполняли как непрерывную пробу с физической нагрузкой в четыре ступени. Начальная мощность равнялась 50 Вт и увеличивалась на 25 Вт на каждой ступени. Длительность одной ступени составляла 3 мин. Нагрузку прекращали при достижении субмаксимальной ЧСС по возрасту (расчеты производились по формулам: субмаксимальная ЧСС = 220 - возраст – у мужчин; субмаксимальная ЧСС = 210 - возраст – у женщин) [1, 16]. Для прекращения пробы с нагрузкой использовали общепринятые в клинической кардиологии критерии [1, 16].

### **2.2.2. Оценка эффективности проводимой терапии**

Эффективность применения сочетания антигипертензивной терапии и препарата с иммуномодулирующими свойствами аминодигидрофталазиндион натрия (галавит) оценивалось по изменению:

1. психологического статуса пациентов;
2. клинического течения гипертонической болезни;
3. иммунного статуса пациентов.

### **2.2.2.1. Оценка психологического статуса пациентов**

Для изучения психологического статуса пациентов использовались следующие методы:

- метод определения уровней личностной и ситуативной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру [41];
- оценка общего самочувствия больными по десятибалльной визуально-аналоговой шкале;
- оценка клинических проявлений астенического синдрома психиатром.

#### **Определение уровней личностной и ситуативной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру**

Уровень личностной и ситуативной (реактивной) тревожности оценивался при помощи опросника Ч.Д. Спилбергера, адаптированного Ю.Л. Ханиным [41].

Личностная тревожность – это устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге. Она отражает степень угрозы для самооценки и самоуважения человека в различных ситуациях.

Ситуативная или реактивная тревожность характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Данный вид тревожности возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию и может быть различной по интенсивности и динамичности во времени.

Уровни личностной и ситуативной тревожности у пациентов оценивались исследователями в начале исследования перед назначением сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит и через 2 недели после начала исследования. Пациентам предлагалось ответить не раздумывая на 40 вопросов



(20 вопросов – для оценки реактивной тревожности, 20 – для определения личностной).

Каждый ответ позднее оценивался с помощью балльной оценки; результаты ответа на каждый вопрос суммировались. Общий итоговый показатель по каждой из подшкал мог варьировать от 20 до 80 баллов. Полученные значения интерпретировались следующим образом: до 30 баллов – низкая степень, 31-44 балла – умеренная степень; 45 и более баллов – высокая степень тревожности.

### Динамика самочувствия пациентов

Во время каждого визита пациентам предлагалось оценить их общее самочувствие за истекший период времени с помощью представленной на рисунке 5 визуально-аналоговой шкалы.

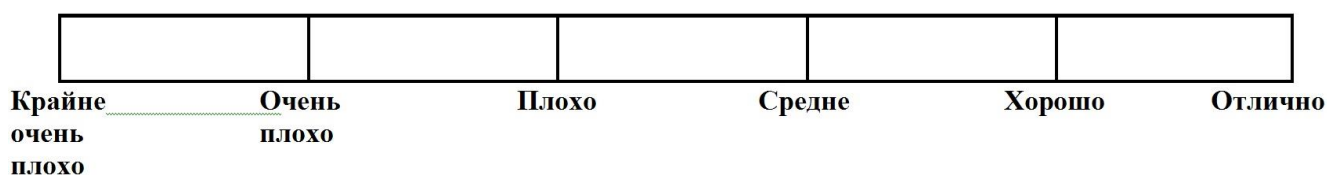


Рисунок 5 – Шкала оценки самочувствия больных

На шкале больной выбирал то состояние, которое больше соответствовало его самочувствию за истекший период, и ставил вертикальную черту. Полученные результаты оценивались по 10-балльной шкале с помощью приведённой на рисунке 6 оценочной линейки с баллами, путём наложения её на шкалу самочувствия пациентов. Таким образом, исключалось психологическое влияние количества баллов на достоверность полученных результатов.

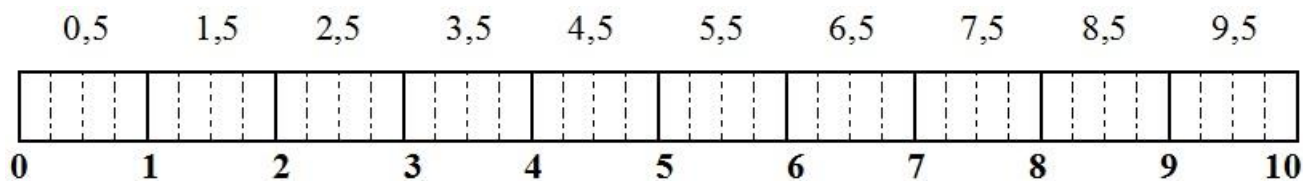


Рисунок 6 – Оценочная линейка с баллами

Оценочная линейка представляла собой шкалу, аналогичную шкале самочувствия, с равномерно нанесенными отметками, соответствующими баллам от 0 до 10. С целью уменьшения степени округления результатов были введены промежуточные значения от 0,5 до 9,5. Штрихпунктирными линиями обозначались области округления значений баллов.

### **Астенический синдром**

Оценка выраженности проявлений астенического синдрома производилась психоневрологом до начала приема сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит и к концу 2-ой и 4-ой недели наблюдения. Выраженность клинических проявлений астенического синдрома оценивалось психоневрологом во время общения с пациентами и с помощью анализа данных, полученных при помощи опросника Ч.Д. Спилбергера, адаптированного Ю.Л. Ханиным, и десятибалльной визуально-аналоговой шкалы. При необходимости больные отвечали на вопросы вышеуказанного опросника в присутствии врача-консультанта.

#### **2.2.2.2. Оценка клинического течения гипертонической болезни у пациентов**

Для оценки клинического течения гипертонической болезни у больных исследовались следующие показатели: сроки достижения целевого артериального давления (140/90 мм рт.ст.) и продолжительность пребывания пациентов в стационаре.

### **Динамика артериального давления**

Для оценки динамики изменения АД на фоне сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит в ходе исследования у пациентов изучались систолическое, диастолическое и пульсовое АД. Целевым

артериальным давлением в исследовании было принято АД равное 140/90 мм рт.ст., а целевым пульсовым АД – 50 мм рт.ст. Целевое АД считалось достигнутым, если у пациентов в течение 5 дней артериальное давление не превышало величины 140/90 мм рт.ст.

Контрольные измерения АД производилось по Короткову на 6-е, 9-е, 12-е, 15-е и 28-е сутки исследования.

Оценка отсроченного влияния сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит на клиническое течение гипертонической болезни производилась по частоте возникновения гипертонических кризов к 6-ти месяцам ( $\pm 2$  недели) и 12-ти месяцам ( $\pm 2$  недели) наблюдения.

В качестве дополнительного, инструментального метода оценки течения гипертонической болезни на фоне сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит была использована компьютерная капилляроскопия.

### **2.2.3. Компьютерная капилляроскопия**

Состояние микроциркуляторного русла у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, определялось с помощью компьютерной капилляроскопии стереомикроскопом SZ40, Olympus по методике, разработанной Ю.И. Гурфингелем в 1999 году [77, 78].

В ходе исследования изучались следующие показатели: плотность сети капилляров; диаметр артериального, венозного и переходного отделов капилляра; ширина периваскулярной зоны; линейная скорость артериального и венозного отделов капилляра; объёмная скорость артериального и венозного отделов капилляра.

Методика исследования пациента включала следующие этапы [77]:

**Подготовка исследуемого.** Перед проведением капилляроскопии пациенты предупреждались о необходимости исключения маникюра и контакта кожи с бензином, стиральным порошком, содой, ацетоном, лаком сроком до 2-3 дней. Накануне исследования пациенты не курили, из пищи исключались крепкий чай,

кофе, алкоголь. Непосредственно перед исследованием больные не принимали антигипертензивные препараты. Процедура проводилась натощак или через несколько часов после небольшого приема пищи.

**Условия выполнения капилляроскопии.** Исследование проводилось в помещении при температуре 21-23 градусов по Цельсию. Перед началом процедуры пациенты отдыхали сидя не менее 15 минут, после чего измерялись пульс и артериальное давление 2-3 раза с интервалом в полминуты. В протокол вносились среднеарифметические значения измерений. Пациент сидел у стола в свободной позе, без напряжения. Кисть находилась на уровне сердца. Предплечье и ладонь руки помещались на мягкую, прочную опору на предметном столике, пальцы – на столике. Температура столика и ложа для пальца – 25-27 градусов по Цельсию. Для исследования выбирался 4 палец кисти и помещался в специальное ложе под объектив микроскопа. Рука была освобождена от колец, браслетов, тесной одежды. На область исследования наносилась капля пихтового масла.

**Проведение исследования.** На эпонийный фокусировался свет от источника освещения. Область исследования подводилась в фокус оптической системы для получения четкого изображения на мониторе капилляров ногтевого ложа. Вначале проводилось обзорное исследование ногтевого ложа (при увеличении  $\times 175$ ), которое давало представление о количестве капилляров на единицу поверхности, степени их извитости и вариабельности. Для измерений выбирались зоны с хорошей визуализацией. Затем при увеличении  $\times 400$  проводилось основное исследование: более подробно изучались капилляры и измерялась скорость кровотока. В результате проведения исследования определялись плотность распределения капилляров, их форма (степень извитости), наличие анастомозов, количество агрегатов форменных элементов крови.

Анализ полученных данных проводился с помощью программ «Videoscap 8.14, DS-Medica» и «SPSS, версия 17.0».

Проведение компьютерной капилляроскопии осуществлялось совместно с Кутеповой М.П. в медицинском центре «Медстайл Эффект».

## **2.2.4. Иммунологические методы исследования**

### **Оценка иммунного статуса пациентов**

Для целей настоящего исследования изучались следующие иммунологические показатели периферической крови пациентов:

- процентное количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперы и Т-супрессоры);
- процентное количество В-лимфоцитов;
- процентное количество натуральных киллеров.

Данные иммунологические показатели оценивались в ходе исследования 5 раз. Первое исследование проводилось на этапе рандомизации, на 4-6 сутки от начала гипертонического криза. Второе исследование выполнялось на 14-15 сутки, а третье – на 27-28 сутки от начала курса приема препарата галавит. Четвёртое и пятое исследования проводились к концу 6-ти и 12-ти месяцев исследования соответственно.

### **Взятие крови и подсчет лимфоцитов**

В центрифужную пробирку помещали 1 мл раствора гепарина (0,9 мл изотонического раствора хлорида натрия и 0,1 мл (500 ед.) гепарина) и 7 мл крови, взятой из локтевой вены утром натощак. Для подсчета общего количества лейкоцитов в сухую пробирку наливали 0,4 мл 3-5% раствора уксусной кислоты, вносили 0,02 мл крови, тщательно перемешивали и заполняли камеру Горяева. Подсчитывали лейкоциты в 100 больших квадратах, затем, учитывая разведение, проводили перерасчет количества клеток на литр (по методике А. И. Карпищенко, 1998 г.) [28, 32]. Для подсчета лейкоцитарной формулы – процентного соотношения различных видов лейкоцитов – микроскопировали сухие и окрашенные по Романовскому-Гимзе мазки крови с дифференцированием

лейкоцитов на лимфоциты и прочие клетки. Подсчитывали 100 лейкоцитов, затем определяли процент лимфоцитов (по методике А. И. Карпищенко, 1998 г.) [28, 32].

### **Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов**

При иммунофенотипировании лимфоцитов использовалась классификация CD (cluster differentiation), учитывавшая различия между кластерами клеток в поверхностных дифференцировочных маркерах. По данной классификации для индуцированных Т-лимфоцитов характерны CD3, для Т-хелперов – CD4, Т-супрессоров – CD8 [45, 56]. Для В-лимфоцитов такими дифференцировочными маркерами являлись CD19, CD20 и CD72 [45, 56]. Для натуральных киллеров, в свою очередь, свойственны CD16 [45, 56]. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови проводили на основе иммунофенотипирования лимфоцитов с помощью непрямого метода иммуофлюоресценции с применением моноклональных антител серии ICO производства НИИ «Препарат» Н.Новгород.

Исследование проводилось по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации Сибиряка С.В. с соавт. [45] с использованием моноклональных антител серии ИКО: соответственно ICO-80 (CD3), ICO-86 (CD4), ICO-31 (CD8). Для выявления В-лимфоцитов использовали анти-CD20 (ICO-12), для идентификации естественных киллеров (NK) – анти-CD 16 (ICO-16).

Исследование иммунного статуса пациентов проводилось в лаборатории Института Иммунологии (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Пинегин Б. В.).

### **2.2.5. Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием пакета прикладных статистических программ для персонального

компьютера – Statistica 6.0. Применялись методы описательной статистики. Так как распределение количественных признаков не соответствовало закону нормального распределения, то при анализе данных использовались непараметрические методы анализа. Уровень значимости оценивался по непараметрическому критерию Уилкоксона, t-критерию Стьюдента. Все результаты были представлены в виде: средняя величина  $\pm$  среднее квадратическое отклонение ( $M \pm m$ ). Различия между сравниваемыми величинами считались достоверными на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

### Глава 3. Результаты собственного исследования

#### 3.1. Оценка клинического течения гипертонической болезни у пациентов

##### 3.1.1. Длительность госпитализации

Пациенты основной группы находились в стационаре  $10,7 \pm 0,7$  дней, что в 1,5 раза меньше времени, чем больные контрольной группы ( $15,9 \pm 0,7$  дней) ( $p < 0,05$ ). При этом большинство пациентов основной группы высказали желание о досрочном прекращении стационарного лечения в связи с улучшением состояния.

Продолжительность пребывания пациентов в стационаре отражена на рисунке 7.

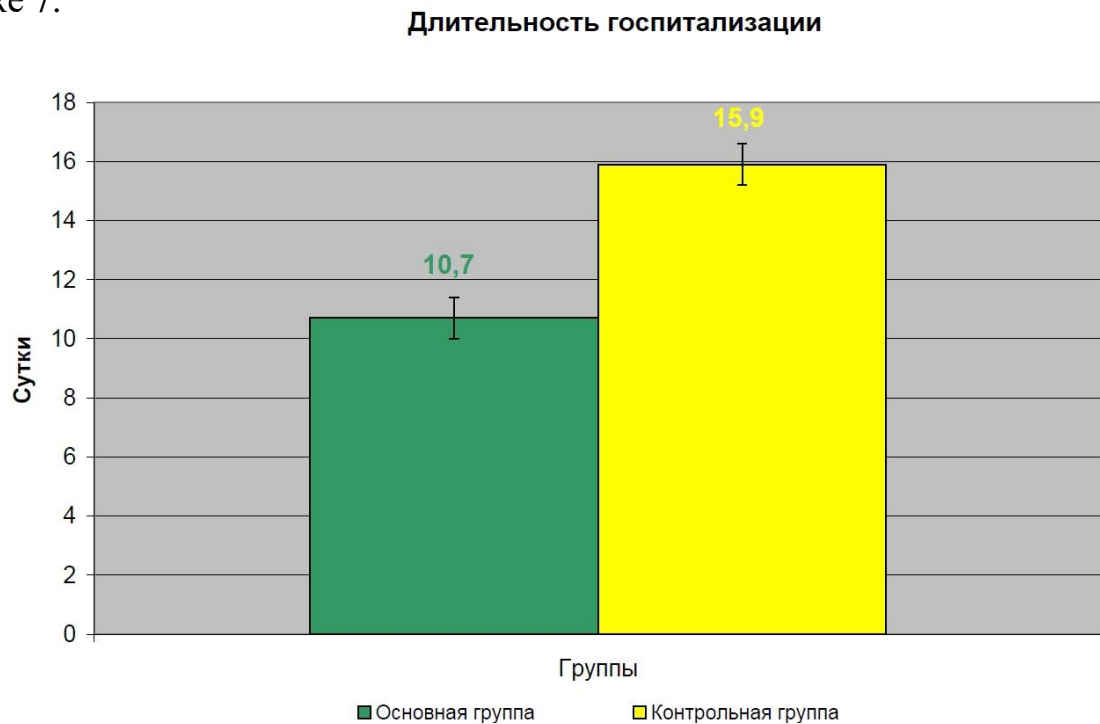


Рисунок 7 – Продолжительность пребывания пациентов в стационаре  
Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

Таким образом, у пациентов основной группы продолжительность госпитализации была в 1,5 раза меньше, чем у больных контрольной группы.



О влиянии сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит на продолжительность стационарного лечения больных свидетельствуют приведенные ниже наблюдения.

**Наблюдение №1.** Пациент Ч., 55 лет, история болезни №1031, поступил в V терапевтическое отделение Городской клинической больницы №63 11.01.07 с диагнозом: Гипертоническая болезнь II ст. Гипертонический криз от 11.01.07. НК 0. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Метаболический синдром.

Жалобы при поступлении на головные боли, головокружение, тошноту, слабость.

В течение 10 лет страдает гипертонической болезнью (мах АД-240/120 мм рт.ст., адаптирован к АД-160/90 мм. рт. ст.). Наличие ОНМК и инфаркта миокарда в анамнезе отрицает.

Из сопутствующей патологии следует отметить хронический гастродуоденит, ремиссия (последнее обострение – в 2002 году).

В амбулаторных принимал амлодипин 10 мг по 1т – 2р, метопролол 50 мг по 1/2т – 2р.

Поступил в стационар для проведения исследования и подбора терапии.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, отёков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Границы сердца расширены влево на 1,0 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 100 в мин., АД – 190/90 мм рт.ст. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Клинический анализ крови от 14.01.07: лейкоциты –  $6,8 \cdot 10^9$ /л; эритроциты –  $4,34 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин – 136 г/л; лейкоцитарная формула: п/я – 2%; с/я – 58%; эозинофилы – 3%; лимфоциты – 32%; моноциты – 5%; СОЭ – 8 мм/час.

Биохимический анализ крови от 16.01.07: о.белок – 68 г/л; креатинин – 141,2 мкмоль/л; мочевины – 8,9 ммоль/л; холестерин – 4,6 ммоль/л; о.билирубин – 12,3 мкмоль/л; АлТ – 21,7 МЕ/л; АсТ – 17,6 МЕ/л; глюкоза – 5,0 ммоль/л.

Клинический анализ мочи от 14.01.07: цвет – сол/жел; прозрачность – полн.; относ. плотн. – 1018; реакция – кислая; белок – нет; эпителий – един. в п/з; лейкоц. – 1-3 в п/з; эритроц. – нет; соли – нет.

Дневной гликемический профиль от 17.01.07: 8ч – 4,6 ммоль/л; 11 ч – 6,0 ммоль/л.

Иммунологические исследования:

От 16.01.07: Т-хелперы – 35%; Т-супрессоры – 23%; Т-лимфоциты – 56%; В-лимфоциты – 16%; натуральные киллеры – 17%.

От 30.01.07: Т-хелперы – 42%; Т-супрессоры – 20%; Т-лимфоциты – 54%; В-лимфоциты – 14%; натуральные киллеры – 16%.

От 14.02.07: Т-хелперы – 43%; Т-супрессоры – 17%; Т-лимфоциты – 55%; В-лимфоциты – 15%; натуральные киллеры – 15%.

От 16.07.07: Т-хелперы – 33%; Т-супрессоры – 25%; Т-лимфоциты – 53%; В-лимфоциты – 13%; натуральные киллеры – 16%.

От 16.01.08: Т-хелперы – 34%; Т-супрессоры – 22,1%; Т-лимфоциты – 51%; В-лимфоциты – 14,5%; натуральные киллеры – 14%.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 77 в мин. ЭОС отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка.

Рентгенография легких: Лёгочные поля прозрачны, корни тяжисты, структурные, сердце с увеличенным левым желудочком, аорта уплотнена. Синусы свободны, диафрагма уплощена.

При поступлении в стационар пациенту проводилось следующее медикаментозное лечение: нифедипин 30 мг 1 т утром, метопролол 50 мг по 1/2т – 2р, лизиноприл 10 мг – 2р №5 (отмена), аспирин 0,5 по 1/4т на ночь.

Наряду со стандартным лечением больному проводился курс препаратом галавит (суппозитории 100 мкг по 1 свече на ночь) с 15.01.07 по 25.01.07.

На фоне проводимой терапии отмечено стойкое снижение АД до 140/90 мм рт.ст. на 6 день пребывания в стационаре и он был выписан по собственному желанию на 10 день госпитализации.

**Наблюдение №2.** Больная С., 55 лет, история болезни № 5874, поступила в V терапевтическое Городской клинической больницы №63 01.03.08 с диагнозом: Гипертоническая болезнь II ст. Гипертонический криз от 01.03.08. Хронический гастрит, ремиссия.

Жалобы при поступлении на интенсивные головные боли в затылочной области, чувство онемения в конечностях, головокружение, тошноту, слабость.

В течение 5 лет страдает гипертонической болезнью (макс АД – 220/100 мм рт.ст., адаптирована к АД – 140/80 мм. рт.ст.). Наличие ОНМК и инфаркта миокарда в анамнезе отрицает.

Из сопутствующей патологии следует отметить хронический гастрит, ремиссия (последнее обострение – в 2001 году).

В амбулаторных принимала престариум 4 мг по 1/2т утром.

01.03.2008г развился неосложненный гипертонический криз. Госпитализирована.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, отёков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Границы сердца расширены влево на 1,0 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 100 в мин., АД – 200/100 мм рт.ст. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Клинический анализ крови от 04.03.08: лейкоциты –  $8,3 \cdot 10^9$ /л; эритроциты –  $4,85 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин – 141 г/л; лейкоцитарная формула: п/я – 2%; с/я – 67%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 22%; моноциты – 5%; СОЭ – 5мм/час.

Биохимический анализ крови от 06.03.08: о.белок – 80г/л; креатинин – 115,3 мкмоль/л; мочевины – 3,4 ммоль/л; холестерин – 6,1 ммоль/л; о.билирубин – 16,2 мкмоль/л; АлТ – 12,7 МЕ/л; АсТ – 30,7 МЕ/л; глюкоза – 5,0 ммоль/л.

Клинический анализ мочи от 06.03.08: Цвет – сол/жел; прозрачность – полн.; относ. плотн. – 1020; реакция – кислая; белок – нет; эпителий – един. в п/з; лейкоц. – 3-4 в п/з; эритроц. – нет; соли – нет.

Иммунологические исследования:

От 06.03.08: Т-хелперы – 50%; Т-супрессоры – 23%; Т-лимфоциты – 80%; В-лимфоциты – 15%; натуральные киллеры – 16%.

От 20.03.08: Т-хелперы – 35%; Т-супрессоры – 31%; Т-лимфоциты – 78%; В-лимфоциты – 16%; натуральные киллеры – 19%.

От 03.04.08: Т-хелперы – 46%; Т-супрессоры – 27%; Т-лимфоциты – 73%; В-лимфоциты – 17%; натуральные киллеры – 21%.

От 08.09.08: Т-хелперы – 39%; Т-супрессоры – 31%; Т-лимфоциты – 69%; В-лимфоциты – 16%; натуральные киллеры – 17%.

От 06.03.09: Т-хелперы – 44%; Т-супрессоры – 24%; Т-лимфоциты – 74%; В-лимфоциты – 14%; натуральные киллеры – 18%.

На ЭКГ отмечается синусовая тахикардия, отклонение ЭОС влево. Гипертрофия левого желудочка.

Рентгенография легких: Лёгочные поля прозрачны, корни тяжисты, структурные, сердце с увеличенным левым желудочком, аорта уплотнена. Синусы свободны, диафрагма уплощена.

При поступлении в стационар пациентке проводилось следующее медикаментозное лечение: метопролол 50 мг по 1/2т – 2р, лизиноприл 10 мг – 2р №5 (отмена), аспирин 0,5 по 1/4т на ночь, нифедипин 30 мг 1т утром.

На фоне проводимой терапии пациентка отметила стойкое снижение АД до 140/90 мм рт.ст. на 9 день пребывания в стационаре и была выписана на 12 день госпитализации

### **3.1.2. Динамика артериального давления (АД)**

#### **3.1.2.1. Систолическое АД**

Как было сказано выше, целевым систолическим артериальным давлением в исследовании было принято АД равное 140 мм рт.ст. Динамика изменения систолического АД у всех исследуемых пациентов представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика систолического АД по группам больных (M±m)

Сутки исследования	Группы пациентов	
	Основная группа (n=52 чел)	Контрольная группа (n=52 чел)
При поступлении	204,0 ± 3,4	203,4 ± 3,2
6-е сутки	158,2 ± 4,6*	177,9 ± 3,0
9-е сутки	138,8 ± 2,2*	157,5 ± 3,0
12-е сутки	128,7 ± 1,9*	144,4 ± 2,6
15-е сутки	122,9 ± 1,8*	134,7 ± 2,5
28-е сутки	129,5 ± 2,6	134,7 ± 2,5
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной группой		

Как следует из таблицы 6, статистически значимые различия значений систолического АД у пациентов основной и контрольной группы были отмечены на 6-е, 9-е, 12-е и 15-е сутки исследования. На 15-е сутки исследования у всех больных, независимо от терапии, наблюдались минимальные значения систолического АД.

На 6-е сутки исследования у больных основной группы систолическое АД снизилось до 158,2±4,6 мм рт.ст., а у пациентов контрольной группы – до 173,9±3,0 мм рт.ст. (p <0,05) (Таблица 6). На 9-е сутки исследования у пациентов основной группы было отмечено достижение целевого уровня систолического АД (138,8±2,2 мм рт.ст.), а у больных контрольной группы – 157,5±3,0 мм рт.ст. (p<0,05) (Таблица 6). На 12-е сутки исследования у больных основной группы систолическое АД снизилось до 128,7±1,9 мм рт.ст., а у большинства пациентов контрольной группы – достигло целевого уровня (144,4±2,6 мм рт.ст.) (p <0,05) (Таблица 6). На 15-е сутки исследования у больных основной и контрольной групп были отмечены минимальные значения систолического АД: у основной группы – 122,9±2,3 мм рт.ст., а у контрольной – 134,7±2,5 мм рт.ст. (p<0,05) (Таблица 6). На 28-е сутки исследования у основной группы систолическое АД повысилось до 129,5±2,6 мм рт.ст., а у контрольной – осталось прежним (134,7±2,5 мм рт.ст.) (Таблица 6).

Динамика систолического АД у пациентов основной и контрольной групп представлена на рисунке 8.

Динамика стабилизации АД на уровне 140 мм.рт.ст.

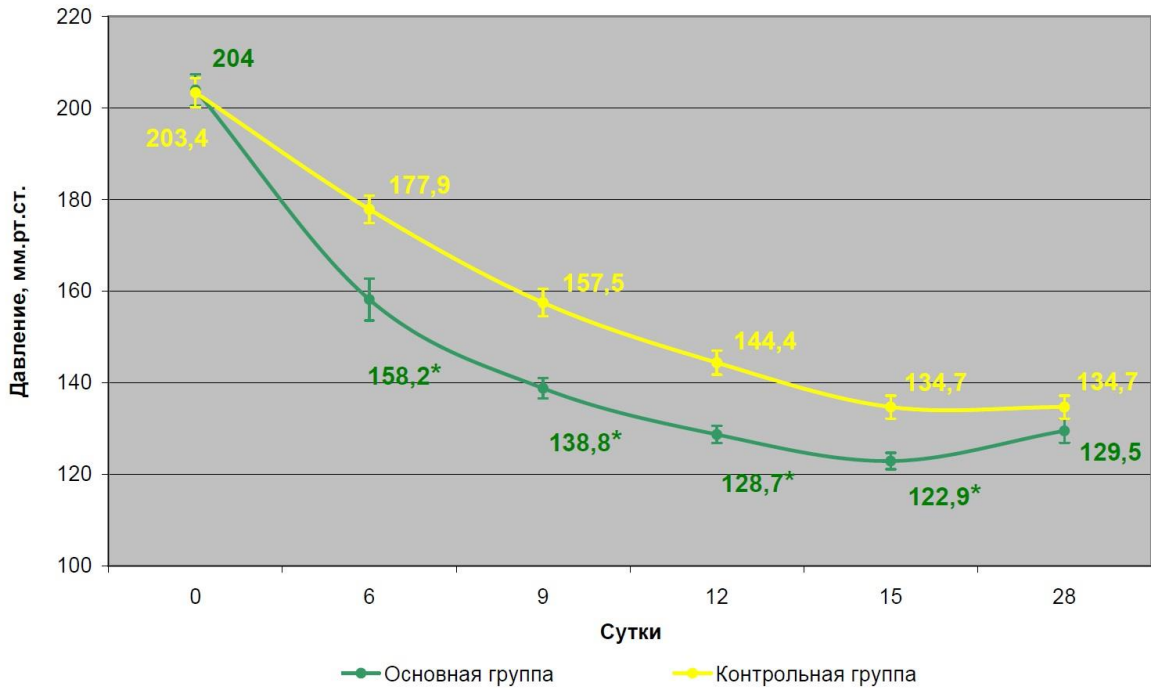


Рисунок 8 – Динамика систолического АД на фоне терапии у пациентов основной и контрольной группы

Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

Таким образом, статистически значимые различия значений систолического АД у пациентов основной и контрольной группы были отмечены на 6-е, 9-е, 12-е и 15-е сутки исследования. Целевое систолическое АД у больных основной группы было достигнуто в 1,3 раза быстрее, чем у контрольной группы (9-е и 12-е сутки соответственно).

### 3.1.2.2. Диастолическое давление

Динамика диастолического АД у всех пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика диастолического АД по группам больных

Сутки исследования	Группы пациентов	
	Основная группа (n=52 чел)	Контрольная группа (n=52 чел)
При поступлении	103,8 ± 2,9	103,6 ± 2,7
6-е сутки	93,9 ± 2,2	93,9 ± 2,0
9-е сутки	87,5 ± 1,9	88,0 ± 1,8
12-е сутки	81,1 ± 1,8	82,2 ± 1,9
15-е сутки	77,5 ± 1,7	78,6 ± 1,6
28-е сутки	82,2 ± 1,9	84,7 ± 1,8

Как видно из таблицы 7, в течение всего периода исследования статистически значимых различий между значениями диастолического АД основной и контрольной групп выявлено не было ( $p>0,05$ ).

На 6-е сутки исследования у пациентов основной группы диастолическое АД снизилось до  $93,9\pm 2,2$  мм рт.ст., а у больных контрольной группы – до  $93,9\pm 2,0$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ) (Таблица 7). На 9-е сутки исследования у всех больных, независимо от терапии, диастолическое АД стало менее 90 мм рт.ст.: у основной группы –  $87,5\pm 1,9$  мм рт.ст., у контрольной группы –  $88,0\pm 1,8$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ) (Таблица 7). На 12-е сутки исследования систолическое АД у больных основной группы составило  $81,1\pm 1,8$  мм рт.ст., а у пациентов контрольной группы –  $82,2\pm 1,9$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ) (Таблица 7). На 15-е сутки исследования у всех пациентов, независимо от терапии, было отмечено максимальное снижение диастолического АД ( $77,5\pm 1,7$  и  $78,6\pm 1,6$  мм рт.ст. соответственно) ( $p>0,05$ ) (Таблица 7). На 28-е сутки исследования у пациентов основной группы диастолическое АД повысилось до  $82,2\pm 1,9$  мм рт.ст., а у больных контрольной группы – до  $84,7\pm 1,8$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ) (Таблица 7).

Подробно динамика изменения диастолического АД у пациентов представлена на рисунке 9.

## Динамика стабилизации АД на уровне 90 мм.рт.ст.

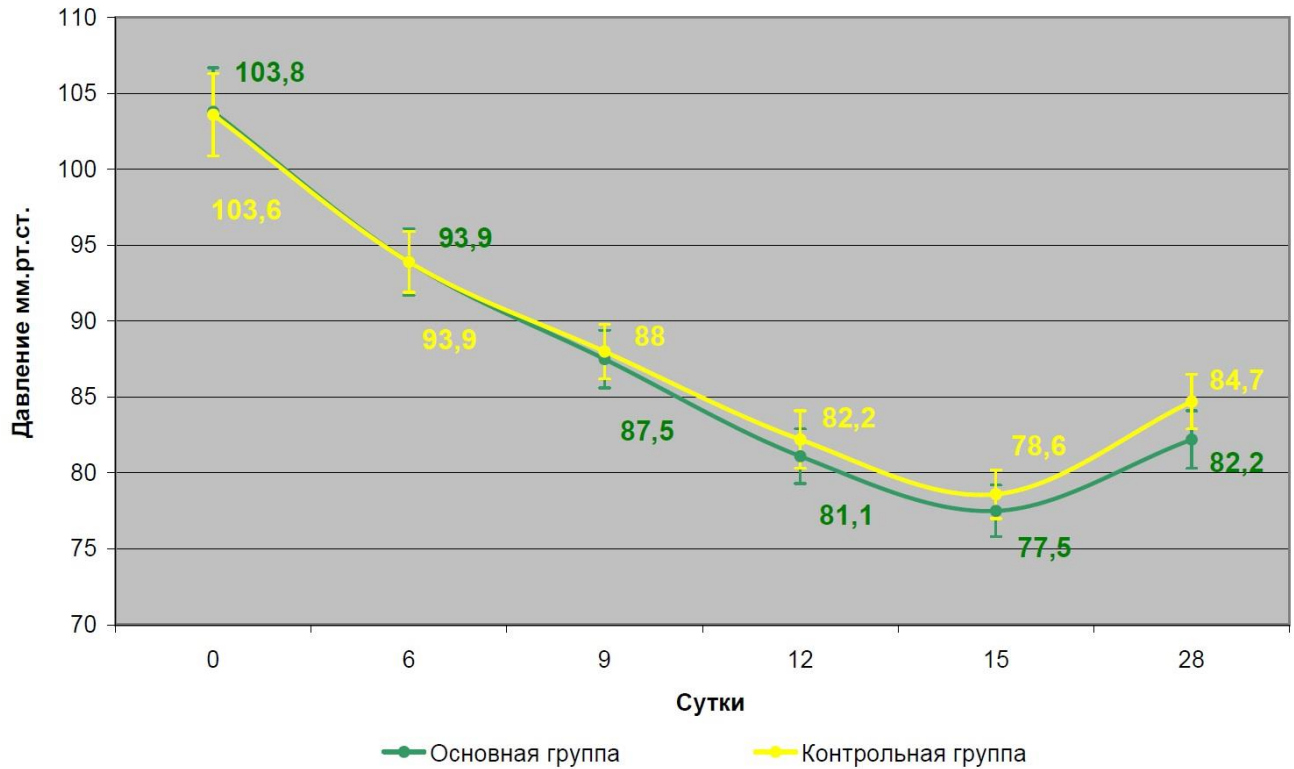


Рисунок 9 – Динамика диастолического АД на фоне терапии у пациентов основной и контрольной группы

Таким образом, в течение всего периода исследования не было выявлено статистически значимых различий между значениями диастолического АД у больных основной и контрольной группы.

### 3.1.2.3. Пульсовое давление

Как было сказано выше, в качестве целевого уровня пульсового АД в исследовании была принята величина 50 мм рт.ст. ( $140-90=50$ ).

Величины пульсового АД у пациентов представлены в таблице 8.



Таблица 8 – Динамика пульсового АД по подгруппам больных

Сутки исследования	Группы пациентов	
	Основная группа (n=52 чел)	Контрольная группа (n=52 чел)
При поступлении	100,5 ± 2,1	99,4 ± 2,5
6-е сутки	64,3 ± 4,6*	83,6 ± 3,1
9-е сутки	51,3 ± 2,4*	69,7 ± 2,8
12-е сутки	47,5 ± 2,2*	62,3 ± 2,5
15-е сутки	45,4 ± 2,2*	56,1 ± 2,9
28-е сутки	47,8 ± 2,9	50,0 ± 3,2
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной группой		

Как следует из таблицы 8, статистически значимые различия значений пульсового АД у пациентов основной и контрольной групп были отмечены на 6-е, 9-е, 12-е и 15-е сутки исследования.

На 6-е сутки исследования у пациентов основной группы пульсовое АД снизилось до 64,3±4,6 мм рт.ст., а у больных контрольной группы – до 83,6±3,1 мм рт.ст. (p <0,05) (Таблица 8). На 9-е сутки исследования у больных основной группы пульсовое АД достигло целевого уровня (51,3±2,4 мм рт.ст.), а у пациентов контрольной группы – 69,7±2,8 мм рт.ст. (p<0,05) (Таблица 8). На 12-е сутки исследования у пациентов основной группы пульсовое АД составило 47,5±2,2 мм рт.ст., а у больных контрольной группы – 62,3±2,5 мм рт.ст. (p <0,05) (Таблица 8). На 15-е сутки исследования у пациентов основной группы было зарегистрировано минимальное значение пульсового АД (45,4±2,2 мм рт.ст.), а у больных контрольной группы – 56,1±2,9 мм рт.ст. (p<0,05) (Таблица 8). На 28-е сутки исследования у больных основной группы пульсовое АД повысилось до 47,8±2,9 мм рт.ст., а у пациентов контрольной группы – достигло целевого уровня (50,0±3,2 мм рт.ст.) (p<0,05) (Таблица 8).

Подробно динамика изменения пульсового АД у пациентов представлена на рисунке 10.

### Динамика стабилизации АД на уровне 140/90 мм.рт.ст. (пульсовое)

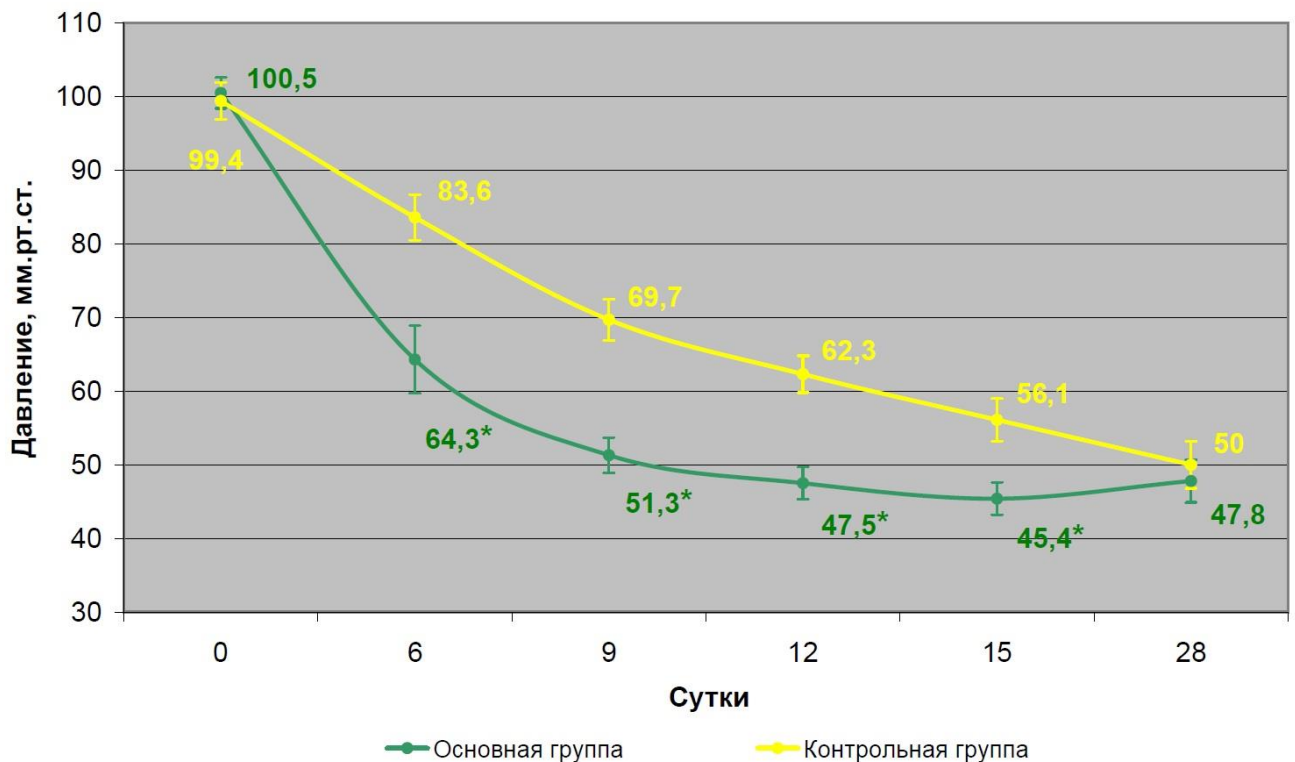


Рисунок 10 – Динамика пульсового АД на фоне терапии у пациентов основной и контрольной группы

Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

Таким образом, статистически значимые различия значений пульсового АД у пациентов основной и контрольной группы были отмечены на 6-е, 9-е, 12-е и 15-е сутки исследования. Кроме того, у пациентов основной группы целевое пульсовое АД было достигнуто в 3,1 раза быстрее, чем у контрольной группы (9-е и 28-е сутки соответственно).

### 3.1.3. Гипертонические кризы

Для оценки эффективности и стойкости действия препарата галавит изучали частоту возникновения гипертонических кризов, путём измерения у всех пациентов артериального давления к концу 6-ти и 12-ти месяцев исследования. Данные по суммарному количеству гипертонических кризов на фоне сочетания

антигипертензивной терапии с препаратом галавит и без него к 6-ти и 12-ти месяцам исследования приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Суммарное количество гипертонических кризов у пациентов основной и контрольной группы

Месяцы исследования	Группы пациентов	
	Основная группа (n=52 чел)	Контрольная группа (n=52 чел)
6 месяцев	123	128
12 месяцев	182*	194*
Примечание – * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой		

Как видно из таблицы 9, к концу 6-ти месяцев исследования у пациентов основной группы было отмечено 123 гипертонических кризов, а у больных контрольной группы – 128 гипертонических кризов. К концу 12-ти месяцев исследования больные основной группы перенесли 182 гипертонических криза, что на 10% меньше, чем у пациентов контрольной группы (194 гипертонических криза).

Таким образом, в ходе оценки клинического течения гипертонической болезни II стадии на фоне сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит у пациентов были выявлены следующие достоверные различия показателей:

1. целевой уровень систолического АД у больных основной группы был достигнут на 25% быстрее, чем у контрольной группы (9-е и 12-е сутки соответственно);
2. целевое пульсовое АД у пациентов основной группы было достигнуто на 68% быстрее, чем у контрольной группы (9-е и 28-е сутки соответственно);
3. продолжительность госпитализации у пациентов основной группы была на 33% меньшей, чем у контрольной группы ( $10,7 \pm 0,7$  и  $15,9 \pm 0,7$  дней соответственно);

4. количество гипертонических кризов к концу 12-ти месяцев исследования у больных основной группы было на 10% меньше, чем у пациентов контрольной группы (182 и 194 гипертонических криза соответственно).

### 3.2. Оценка влияния лечения гипертонической болезни на психологический статус пациентов

#### 3.2.1. Определение уровней личностной и ситуативной тревожности пациентов по методике Ч.Д. Спилбергера

Уровни ситуативной и личностной тревожности пациентов, участвующих в исследовании, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Уровни ситуативной и личностной тревожности пациентов (M±m)

Пациенты (n=104 чел)  Виды тревожности	Личностная тревожность		Ситуативная тревожность	
	До начала исследования (M±m)	2-ая неделя исследования (M±m)	До начала исследования (M±m)	2-ая неделя исследования (M±m)
Основная группа (n= 52 чел)	54,7 ± 1,6	48,3 ± 1,8*	60,2 ± 1,8	52,5 ± 2,0*
Контрольная группа (n= 52 чел)	56,2 ± 1,7	51,8 ± 1,6	61,6 ± 1,7	56,4 ± 1,8
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной группой				

Как видно из таблицы 10, уровень ситуативной тревожности у пациентов основной группы в начале исследования составил 60,2±1,8 баллов, а у больных контрольной группы – 61,6±1,7 баллов (Таблица 10). Уровень личностной тревожности у пациентов основной группы в начале исследования составил 54,7±1,6 баллов, а у больных контрольной группы – 56,2±1,7 баллов (Таблица 10).

К концу 2-ой недели исследования у всех пациентов, независимо от терапии, отмечалось снижение уровня как личностной, так и ситуативной тревожности, однако у больных основной группы эти показатели были достоверно ниже, чем у больных контрольной группы. Так уровень ситуативной тревожности у больных основной группы снизился до  $52,5 \pm 2,0$  баллов, а у пациентов контрольной группы – до  $56,4 \pm 1,8$  баллов ( $p < 0,05$ ) (Таблица 10). Уровень личностной тревожности у пациентов основной группы снизился до  $48,3 \pm 1,8$  баллов, а у больных контрольной группы – до  $51,8 \pm 1,6$  баллов ( $p < 0,05$ ) (Таблица 10).

Таким образом, к концу 2-ой недели исследования отмечалась достоверная разница в уровне ситуативной и личностной тревожности у пациентов основной группы по сравнению с больными из контрольной группы.

### 3.2.2. Динамика самочувствия пациентов

Подробно динамика оценки самочувствия больных в течение всего исследования представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Оценка самочувствия пациентов по 10-балльной шкале

	0 - 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Основная группа (n=52 чел)	$3,7 \pm 0,1$	<b><math>5,4 \pm 0,1^*</math></b>	<b><math>7,8 \pm 0,2^*</math></b>	<b><math>6,5 \pm 0,2^*</math></b>	<b><math>5,1 \pm 0,2^*</math></b>
Контрольная группа (n=52 чел)	$3,7 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$
Примечание – * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой					

Пациенты основной группы в начале исследования оценивали своё состояние на уровне  $3,7 \pm 0,1$  балла, а больные контрольной группы –  $3,7 \pm 0,2$  балла.

Как видно из таблицы 11, статистически значимые различия между оценкой самочувствия больных основной и контрольной группы были отмечены к концу 2-ой, 4-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования.

К концу 2-ой недели исследования все пациенты, независимо от получаемой терапии, отмечали улучшение состояния по сравнению с началом исследования (Таблица 11). Больные основной группы оценивали самочувствие на  $5,4 \pm 0,1$  баллов по 10-балльной шкале, что в 1,1 раза выше, чем у контрольной группы ( $4,9 \pm 0,2$  балла) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 11).

К концу 4-ой недели исследования у пациентов, независимо от терапии, величина оценки самочувствия достигла максимальных значений. Больные основной группы к концу 4-ой недели исследования оценивали самочувствие на  $7,8 \pm 0,2$  баллов, что в 1,2 раза выше, чем у пациентов контрольной группы ( $6,7 \pm 0,2$  балла) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 11).

При проведении опроса в конце 6-ти месяцев исследования все больные, независимо от терапии, отмечали ухудшение самочувствия по сравнению с предыдущим визитом (конец 4-ой недели исследования), однако пациенты основной группы оценивали самочувствие в  $6,5 \pm 0,2$  баллов, что в 1,2 раза выше, чем у больных контрольной группы ( $5,4 \pm 0,2$  балла) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 11).

Последний визит пациентов приходился на 12 месяц после начала исследования. Больные основной группы оценивали самочувствие в  $5,1 \pm 0,2$  балла, что в 1,2 раза выше, чем у пациентов контрольной группы ( $4,3 \pm 0,2$  балла) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 11).

Наглядно динамика изменения оценок самочувствия у пациентов основной и контрольной группы представлена на рисунке 11.

### Субъективная оценка самочувствия

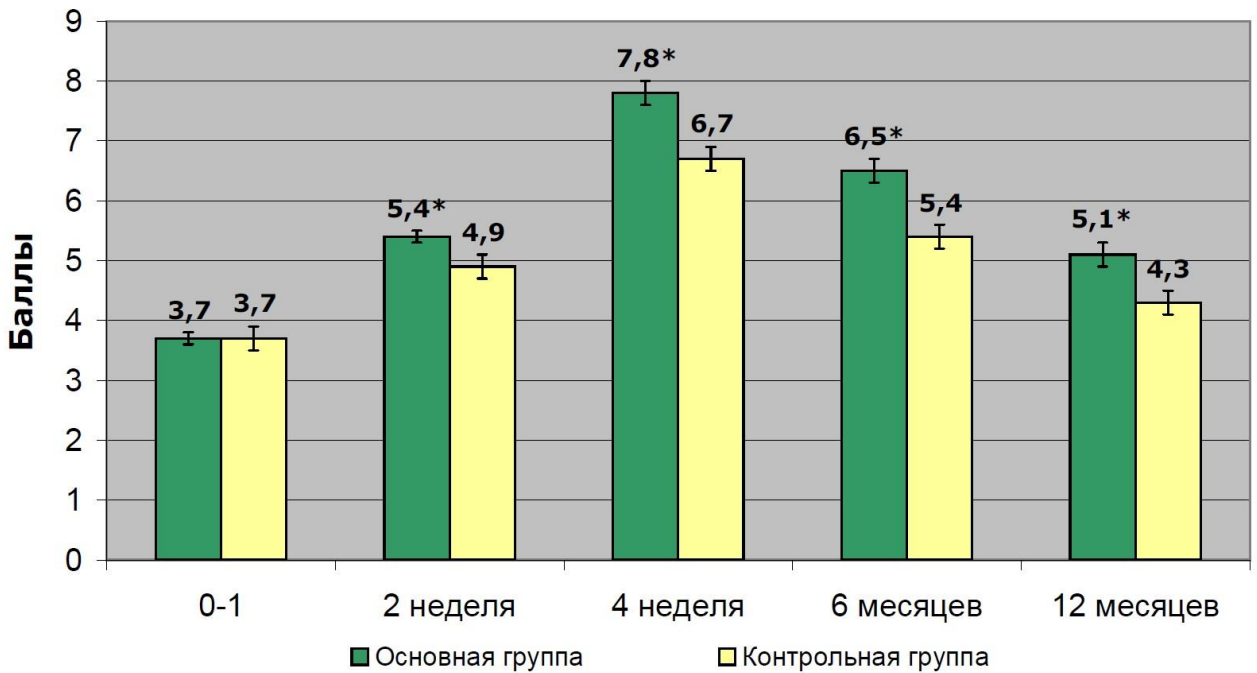


Рисунок 11 – Оценка самочувствия пациентов (10-балльная шкала)

Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

Таким образом, при сравнении оценок самочувствия пациентов основной и контрольной группы статистически значимые различия отмечались к концу 2-ой, 4-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования. Кроме того, больные основной группы оценивали самочувствие по сравнению с пациентами контрольной группы: к концу 2-ой недели исследования – на 10% лучше; к концу 4-ой недели исследования – на 16% лучше; к концу 6-ти и 12-ти месяцев исследования – на 20% лучше.

### 3.2.3. Динамика количества жалоб на проявления астенического синдрома

Распределение жалоб пациентов по симптомам астенического синдрома приведено в таблице 12.

Таблица 12 – Динамика симптомов астенического синдрома у больных основной и контрольной группы

Симптомы астенического синдрома	Основная группа (n=52 чел)			Контрольная группа (n=52 чел)		
	До исслед	2 недели	4 недели	До исслед	2 недели	4 недели
Раздражительность	42	28	16	39	30	20
Утомляемость	21	13	7	23	17	11
Бессонница	21	12	5	25	17	11
Поверхностный сон	20	13	6	19	13	8
Отсутствие чувства, что выспались	17	11	6	17	12	7
Неустойчивое настроение	11	7	2	13	9	6
<b>ВСЕГО</b>	<b>132</b>	<b>84</b>	<b>42</b>	<b>136</b>	<b>98</b>	<b>63</b>

В начале исследования самой распространенной жалобой у больных основной и контрольной групп была раздражительность. Затем упоминались утомляемость и нарушения сна (бессонница, поверхностный сон, отсутствие чувства, что выспались). Самой малочисленной жалобой была неустойчивость настроения.

К концу 2-ой недели исследования у всех пациентов, независимо от терапии, было зарегистрировано уменьшение жалоб характерных для астенического синдрома. Больные основной группы к концу 2-ой недели исследования высказали суммарно на 15% меньшее число жалоб на симптомы проявления астенического синдрома, чем пациенты контрольной группы (84 и 98 человек соответственно) (Таблица 12).

К концу 2-ой недели исследования пациенты основной группы предъявляли жалобы: на раздражительность 28 человек, на утомляемость – 13 человек, на бессонницу – 12 человек, на поверхностный сон – 13 человек, на отсутствие чувства, что выспались – 11 человек и на неустойчивое настроение – 7 человек. Больные контрольной группы к концу 2-ой недели исследования жаловались на раздражительность 30 человек, на утомляемость – 17 человек, на бессонницу – 17



человек, на поверхностный сон – 13 человек, на отсутствие чувства, что выспались – 12 человек и на неустойчивое настроение – 9 человек (Таблица 12).

К концу 4-ой недели исследования пациенты основной группы высказали суммарно на 33% меньшее число жалоб на симптомы астенического синдрома, чем больные контрольной группы (42 и 63 жалобы соответственно) (Таблица 12).

К концу 4-ой недели исследования больные основной группы предъявили жалобы на раздражительность 16 человек, на утомляемость – 7 человек, на бессонницу – 5 человек, на поверхностный сон – 6 человек, на отсутствие чувства, что выспались – 6 человек и на неустойчивое настроение – 2 человек. Пациенты контрольной группы к концу 4-ой недели исследования жаловались на раздражительность 20 человек, на утомляемость – 11 человек, на бессонницу – 11 человек, на поверхностный сон – 8 человек, на отсутствие чувства, что выспались – 7 человек и на неустойчивое настроение – 6 человек (таблица 12).

Наглядно динамика изменения числа жалоб на проявления астенического синдрома у пациентов представлена на рисунке 12.

## Проявления астенического синдрома

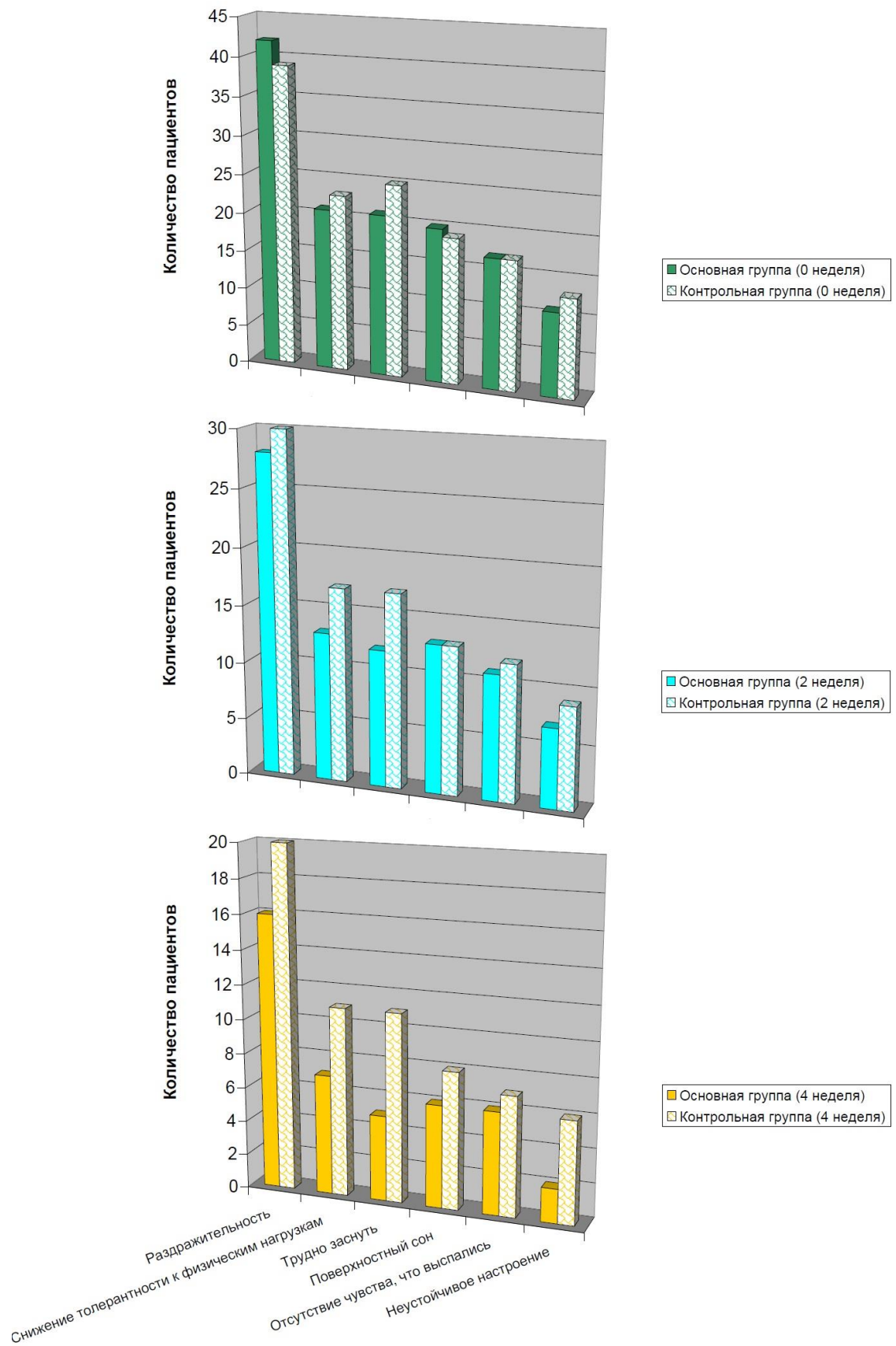


Рисунок 12 – Динамика изменения количества жалоб на симптомы астенического синдрома у пациентов основной и контрольной групп

Таким образом, суммарное количество жалоб на проявления астенического синдрома у больных основной группы, по сравнению с пациентами контрольной группы было: к концу 2-ой недели исследования – на 15% меньше; к концу 4-ой недели исследования – на 33% меньше.

Кроме того, к концу 2-ой недели исследования пациенты основной группы высказали жалобы на симптомы астенического синдрома по сравнению с больными контрольной группы:

- на наличие утомляемости – на 25% меньше;
- на бессонницу – на 30% меньше;
- на неустойчивость настроения – на 23% меньше.

К концу 4-ой недели исследования пациенты основной группы высказали жалобы по сравнению с больными контрольной группы:

- на неустойчивость настроения на 67% меньше;
- на раздражительность – на 20% меньше;
- на наличие утомляемости – на 26% меньше;
- на бессонницу – на 55% меньше;
- на поверхностный сон – на 25% меньше;
- на отсутствие утром чувства, что выспались – на 15% меньше.

### **3.3. Влияние антигипертензивной терапии на микроциркуляторное русло пациентов**

В ходе исследования мы изучали влияние препарата галавит на состояние микроциркуляторного русла у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, при помощи компьютерной капилляроскопии. Капилляроскопия проводилась у 11 человек основной и 11 человек контрольной группы через 2 и 4 недели начала антигипертензивной терапии.

В таблице 13 приведены значения показателей компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа пациентов.

Таблица 13 – Динамика изменения показателей компьютерной капилляроскопии пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Норма	Галавит (n=11 чел)			Контроль (n=11 чел)		
		исход	2 нед	4 нед	исход	2 нед	4 нед
Плотность капилляров	5–10 %	10,5 ± 1,4	8,4 ± 0,8*	7,1 ± 0,7*	12,5 ± 1,1	10,6 ± 0,7	9,1 ± 0,8
Диаметр артериального отдела капилляра	8 – 14 мкм	13,5 ± 2,6	11,1 ± 2,0	8,5 ± 1,6	12 ± 1,7	10,1 ± 1,3	8,9 ± 1,4
Диаметр венозного отдела капилляра	9 – 16 мкм	16 ± 2,9	14,1 ± 3,1	11,5 ± 2,5	15,3 ± 3,7	12,4 ± 1,9	10,6 ± 1,8
Диаметр переходного отдела капилляра	8 – 18 мкм	17,5 ± 2,3	14,8 ± 1,9	11,5 ± 2,5	17,5 ± 2,8	15,7 ± 2,4	14,3 ± 2,5
Ширина периваскулярной зоны	90 – 110 мкм	107,2 ± 6,7	104,1 ± 8,6	85,4 ± 5,0	108 ± 5,6	99,4 ± 7,8	92,4 ± 6,9
Линейная скорость артериального отдела капилляра	500 – 900 мкм/с	401,3 ± 101,7	431,6 ± 76,4	470,9 ± 84,8	424,3 ± 93	488,4 ± 98,4	535 ± 84
Линейная скорость венозного отдела капилляра	250 – 500 мкм/с	367,6 ± 79,7	423,3 ± 66,9	486,1 ± 101	368,3 ± 94	429,9 ± 79,3	506 ± 61,9
Объёмная скорость артериального отдела капилляра	60000 мкм <sup>3</sup> /с	25315 ± 7365	39443 ± 11321	52663 ± 21883	27664 ± 4693	31579 ± 4688	43940 ± 7433
Объёмная скорость венозного отдела капилляра	60000 мкм <sup>3</sup> /с	47270± 16251	50232 ± 11820	48281 ± 14546	37500 ± 6978	45167 ± 6097	51922 ± 7360
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной группой							

Как видно из таблицы 13, статистически значимые различия отмечались только при сравнении значений плотности сети капилляров у пациентов основной и контрольной группы. Так к концу 2-ой недели исследования у пациентов основной группы плотность сети капилляров достигла 8,4±0,8%, что в 1,3 раза меньше, чем у больных контрольной группы (10,6±0,7%) (p<0,05) (Таблица 13). К

концу 4-ой недели исследования у всех пациентов, независимо от терапии, плотность сети капилляров достигла минимальных значений ( $7,1 \pm 0,7\%$  и  $9,1 \pm 0,8\%$  соответственно) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 13). Тем самым, у больных основной группы к концу 4-ой недели исследования величина плотности сети капилляров была в 1,3 раза меньше, чем у пациентов контрольной группы.

Во время анализа результатов основной и контрольной группы по остальным показателям капилляроскопии статистически значимые различия не были выявлены. Следует отметить наличие тенденции к более выраженному уменьшению ширины периваскулярной зоны к концу 4-ой недели исследования у пациентов основной группы, чем у контрольной группы ( $85,4 \pm 5,0$  и  $92,4 \pm 6,9$  мкм соответственно) (Таблица 13). К концу 4-ой недели исследования у всех больных, независимо от терапии, было зарегистрировано уменьшение диаметра артериального, венозного и переходного отделов капилляра (Таблица 13). Кроме того, у всех пациентов к концу 4-ой недели исследования отмечалось увеличение линейной и объёмной скорости артериального и венозного отделов капилляра до максимальных значений (Таблица 13).

Таким образом, при проведении компьютерной капилляроскопии у пациентов основной группы к концу 2-ой и 4-ой недели исследования плотность сети капилляров была меньше на 23%, чем у контрольной группы.

При проведении компьютерной капилляроскопии среди больных основной группы, отмечавших появление кардиалгий на фоне гипертонического криза, был обнаружен пациент с функционирующими анастомозами между артериолами и венами (Рисунок 13). На фоне сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит у данного пациента к концу 2-ой недели исследования отмечалось уменьшение количества крови, проходящей по анастомозам (Рисунок 13). К концу 4-ой недели исследования было зарегистрировано прекращение функционирования анастомозов (Рисунок 13). История болезни и результаты исследований данного пациента приведены в наблюдении №3.

**Наблюдение №3.** Пациент К., 56 лет, история болезни №14470, поступил в отделение неотложной кардиологии Городской клинической больницы №63 19.01.07 с диагнозом: Гипертоническая болезнь II ст. Гипертонический криз от 19.01.07. Остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника.

Жалобы при поступлении на ощущение сдавливания за грудиной, без иррадиации, тупые головные боли, головокружение, тошноту, слабость.

Ощущение сдавливания за грудиной возникли впервые в жизни 27.11.06 на фоне повышения артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст.

В течение 5 лет страдает гипертонической болезнью (макс АД – 180/100 мм рт.ст., адаптирован к АД – 130/90 мм. рт.ст.). Наличие ОНМК и инфаркта миокарда в анамнезе отрицает.

Сопутствующая патология: остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника (последнее обострение – в 2000 году).

Вредные привычки: наличие вредных привычек отрицает.

В амбулаторных принимал метопролол 50 мг по 1/2т – 2р, приём нитратов отрицает.

19.01.2007г развился неосложненный гипертонический криз. По записям врача «скорой помощи» при применении изокета – спрея 2 доз под язык возникли жалобы на интенсивные головные боли.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, отёков нет. Дыхание жесткое, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Границы сердца расширены влево на 1,0 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 100 в мин., АД – 180/100 мм рт.ст. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Клинический анализ крови от 21.01.07: лейкоциты –  $8,7 \cdot 10^9$ /л; эритроциты –  $4,98 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин – 152 г/л; лейкоцитарная формула: п/я – 1%; с/я – 50%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 37%; моноциты – 11%; СОЭ – 5 мм/час.

Биохимический анализ крови от 23.03.08: о.белок – 83 г/л; креатинин – 120,3 мкмоль/л; мочевины – 6,1 ммоль/л; холестерин – 6,5 ммоль/л; о.билирубин – 12,3 мкмоль/л; АлТ – 35,8 МЕ/л; АсТ – 32,5 МЕ/л; глюкоза – 4,9 ммоль/л.

Клинический анализ мочи от 21.01.07: цвет – сол/жел; прозрачность – полн.; относ. плотн. – 1025; реакция – кислая; белок – нет; эпителий – един. в п/з; лейкоц. – 1-2-3 в п/з; эритроц. – нет; соли – нет.

Иммунологические исследования:

От 23.01.07: Т-хелперы – 36%; Т-супрессоры – 37%; Т-лимфоциты – 63%; В-лимфоциты – 20%; натуральные киллеры – 21%.

От 06.02.07: Т-хелперы – 42%; Т-супрессоры – 25%; Т-лимфоциты – 50%; В-лимфоциты – 13%; натуральные киллеры – 19%.

От 20.02.07: Т-хелперы – 56%; Т-супрессоры – 41%; Т-лимфоциты – 76%; В-лимфоциты – 12%; натуральные киллеры – 20%.

От 23.07.07: Т-хелперы – 44%; Т-супрессоры – 43%; Т-лимфоциты – 61%; В-лимфоциты – 17%; натуральные киллеры – 18%.

От 23.01.08: Т-хелперы – 35%; Т-супрессоры – 36%; Т-лимфоциты – 57%; В-лимфоциты – 21%; натуральные киллеры – 13%.

На ЭКГ отмечается синусовый ритм, ЧСС – 77 в мин, отклонение ЭОС влево. Гипертрофия левого желудочка.

Рентгенография легких: Лёгочные поля прозрачны, корни тяжисты, структурные, сердце с увеличенным левым желудочком, аорта уплотнена. Синусы свободны, диафрагма уплощена.

При поступлении в стационар пациенту проводилось следующее медикаментозное лечение: нифедипин 30 мг 1 т утром, метопролол 50 мг по 1/4т – 2р, лизиноприл 10 мг – 2р №7 (отмена), изокет 20 мг – 2р (отказ пациента из-за интенсивных головных болей), молсидомин 2 мг – 3р №3 (отмена по причине появления интенсивных головных болей), диклофенак 3,0 в/м №5 (отмена), вит. В1/В6 – 5,0 на физ.растворе 10,0 в/в стр №10 (отмена).

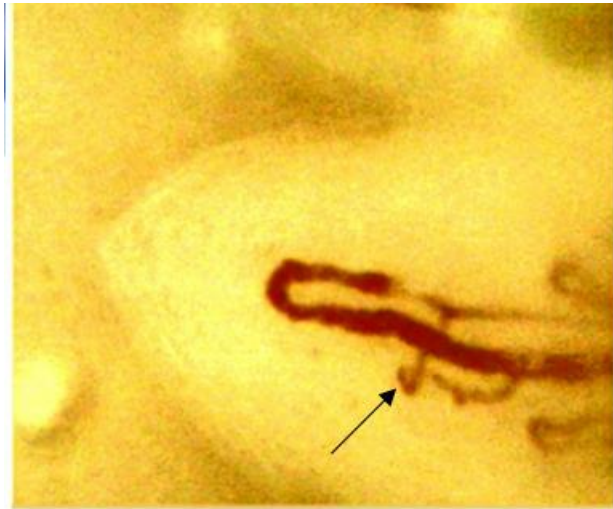
Наряду со стандартной антигипертензивной терапией больному проводился курс аминоксидигидрофалазиндионом натрия (суппозитории 100 мкг по 1 свече на ночь) с 23.01.07 по 02.02.07.

На фоне проводимой терапии жалобы на чувство сдавливания за грудиной исчезли на 5 день госпитализации. Пациент отметил стойкое снижение АД до

140/90 мм рт.ст. на 10 день пребывания в стационаре и был выписан по собственному желанию на 12 день госпитализации.

Данный клинический пример свидетельствует об эффективности использования препарата галавит у пациентов, предъявляющих жалобы на появление кардиалгий на фоне повышения артериального давления.

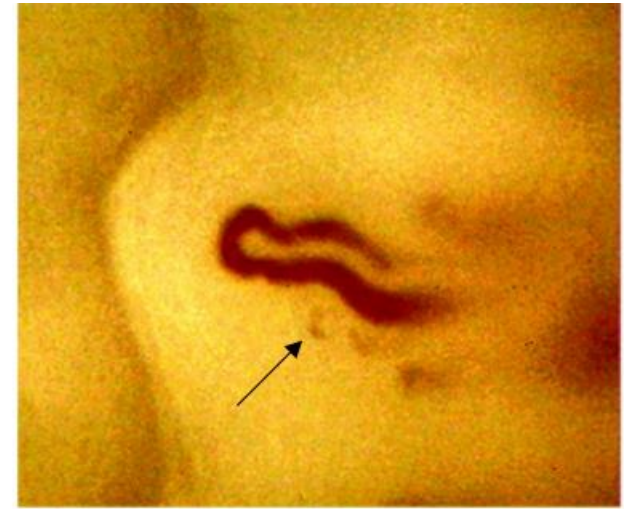




**До лечения**



**К концу 2-ой недели  
после начала лечения**



**К концу 4-ой недели  
после начала лечения**

Рисунок 13 – Динамика изменений микроциркуляторного русла у пациента основной группы, отмечавшего появление кардиалгий при гипертоническом кризе (x400)

### 3.4. Иммунология

#### 3.4.1. Динамика иммунного статуса пациентов основной и контрольной групп

При оценке содержания лимфоидных клеток у пациентов исследуемых групп, были выявлены следующие изменения показателей иммунного статуса, в частности динамика процентного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперов и Т-супрессоров), В-лимфоцитов и натуральных киллеров периферической крови всех больных представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Динамика процентного количества Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов основной и контрольной группы (M±m,%)

Показатель	Группа	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Т-лимфоциты	Галавит	63,4 ± 3,1	<b>58,7 ± 4,0*</b>	66,6 ± 3,6	62,1 ± 3,0	63,3 ± 2,4
	Контроль	66,0 ± 2,6	66,1 ± 2,6	67,5 ± 3,2	63,3 ± 2,6	61,1 ± 2,5
Т-хелперы	Галавит	42,1 ± 1,7	41,6 ± 2,7	47,0 ± 1,9	42,0 ± 1,6	39,3 ± 1,4
	Контроль	43,0 ± 2,7	45,2 ± 2,3	46,3 ± 2,5	41,0 ± 2,8	38,1 ± 2,4
Т-супрессоры	Галавит	29,0 ± 1,9	26,8 ± 1,8	24,5 ± 2,0	28,7 ± 2,0	28,1 ± 1,6
	Контроль	25,3 ± 1,8	28,9 ± 2,8	29,3 ± 2,9	29,4 ± 2,0	27,5 ± 1,9
В-лимфоциты	Галавит	10,5 ± 1,0	11,3 ± 1,5	<b>10,2 ± 0,8*</b>	<b>10,8 ± 1,0*</b>	<b>9,3 ± 0,9*</b>
	Контроль	11,2 ± 1,0	12,7 ± 0,9	13,9 ± 0,9	12,9 ± 1,0	11,9 ± 1,0
Натуральные киллеры	Галавит	16,8 ± 1,3	<b>19,4 ± 2,0*</b>	17,5 ± 1,4	<b>18,9 ± 1,4*</b>	<b>16,9 ± 1,3*</b>
	Контроль	14,5 ± 1,0	16,3 ± 1,0	16,8 ± 1,1	14,6 ± 1,0	12,9 ± 1,1
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной группой.						

**Т-лимфоциты.** Как видно из таблицы 14, у пациентов основной и контрольной групп статистически значимые различия в процентном количестве Т-лимфоцитов отмечались только к концу 2-ой недели исследования.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов основной группы процентное количество Т-лимфоцитов составило 58,7±4,0%, а у больных

контрольной группы –  $66,1 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 4-ой недели исследования у всех больных отмечалось увеличение численности Т-лимфоцитов до максимальных значений: у основной группы –  $66,6 \pm 3,6\%$ , у контрольной группы –  $67,5 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 6-ти месяцев исследования уровень Т-лимфоцитов у пациентов основной группы снизился до  $62,1 \pm 3,0\%$ , а у больных контрольной группы – до  $63,3 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 12-ти месяцев исследования численность Т-лимфоцитов у больных основной группы увеличилась до  $63,3 \pm 2,4\%$ , а у пациентов контрольной группы – уменьшилась до  $61,1 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14).

Как представлено в таблице 14, у пациентов основной и контрольной группы не отмечались за весь период исследования статистически значимые различия в процентном количестве Т-хелперов и Т-супрессоров.

**Т-хелперы.** К концу 2-ой недели исследования у больных основной группы численность Т-хелперов составила  $41,6 \pm 2,7\%$ , а у пациентов контрольной группы –  $45,2 \pm 2,3\%$  ( $p > 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 4-ой недели исследования у всех больных уровень Т-хелперов достиг максимальных значений: у основной группы –  $47,0 \pm 1,9\%$ , у контрольной группы –  $46,3 \pm 2,5\%$  ( $p > 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 6-ти месяцев исследования количество Т-хелперов у пациентов основной группы уменьшилось до  $42,0 \pm 1,6\%$ , а у больных контрольной группы – до  $41,0 \pm 2,8\%$  ( $p > 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 12-ти месяцев исследования численность Т-хелперов у пациентов основной группы составила  $39,3 \pm 1,4\%$ , а у больных контрольной группы –  $38,1 \pm 2,4\%$  ( $p > 0,05$ ) (Таблица 14).

**Т-супрессоры.** К концу 2-ой недели исследования численность Т-супрессоров у пациентов основной группы составила  $26,8 \pm 1,8\%$ , а у больных контрольной группы –  $28,9 \pm 2,8\%$  ( $p > 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 4-ой недели исследования у больных основной группы количество Т-супрессоров уменьшилось до минимальных значений ( $24,5 \pm 2,0\%$ ), а у пациентов контрольной группы – увеличилось до  $29,3 \pm 2,9\%$  ( $p > 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 6-ти месяцев исследования уровень Т-супрессоров у пациентов основной группы повысился до  $28,7 \pm 2,0\%$ , а у больных контрольной группы – достиг максимальных значений

(29,4±2,0%) ( $p>0,05$ ) (Таблица 14). К концу 12-ти месяцев исследования численность Т-супрессоров у пациентов основной группы уменьшилась до 28,1±1,6%, а у больных контрольной группы – до 27,5±1,9 % ( $p>0,05$ ) (Таблица 14).

**В-лимфоциты.** Как видно из таблицы 14, у пациентов основной и контрольной группы статистически значимые различия в процентном количестве В-лимфоцитов отмечались к концу 4-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования.

К концу 2-ой недели исследования у больных основной группы уровень В-лимфоцитов стал максимальным (11,3±1,5%), а у пациентов контрольной группы повысился до 12,7±0,9% ( $p<0,05$ ) (Таблица 14). К концу 4-ой недели исследования у пациентов основной группы количество В-лимфоцитов уменьшилось до 10,2±0,8%, а у больных контрольной группы – достигло максимальных значений (13,9±0,9%) ( $p<0,05$ ) (Таблица 14). К 6-ти месяцам исследования у больных основной группы численность В-лимфоцитов увеличилась до 10,8±1,0%, а у пациентов контрольной группы – уменьшилась до 12,9±1,0% ( $p<0,05$ ) (Таблица 14). К концу 12-ти месяцев исследования у больных основной группы количество В-лимфоцитов достигло минимальных значений (9,3±0,9%), а у пациентов контрольной группы – уменьшилось до 11,9±1,0% ( $p<0,05$ ) (Таблица 14).

**Натуральные киллеры.** Как представлено в таблице 14, при исследовании численности натуральных киллеров у пациентов основной и контрольной группы статистически значимые различия отмечались к концу 2-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования.

К концу 2-ой недели исследования у больных основной группы количество натуральных киллеров достигло максимальных значений (19,4±2,0%), а у пациентов контрольной группы – увеличилось до 16,3±1,0 % ( $p<0,05$ ) (Таблица 14). К концу 4-ой недели исследования у пациентов основной группы уровень натуральных киллеров снизился до 17,5±1,4%, а у больных основной группы достиг максимальных значений (16,8±1,1%) (Таблица 14). К концу 6-ти месяцев

исследования у пациентов основной группы было отмечено увеличение количества натуральных киллеров до  $18,9 \pm 1,4\%$ , а у больных контрольной группы – уменьшение до  $14,6 \pm 1,0\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14). К концу 12-ти месяцев исследования у больных основной группы уровень натуральных киллеров снизился до  $16,9 \pm 1,3\%$ , а у пациентов контрольной группы – до  $12,9 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14).

Таким образом, у пациентов основной и контрольной групп статистически значимые различия в процентном количестве Т-лимфоцитов отмечались только к концу 2-ой недели исследования.

При анализе процентного количества Т-хелперов и Т-супрессоров у пациентов основной и контрольной группы статистически значимые различия не отмечались в течение всего периода исследования.

У пациентов основной и контрольной группы статистически значимые различия в процентном количестве В-лимфоцитов отмечалось к концу 4-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования.

При сравнении процентного количества натуральных киллеров периферической крови пациентов основной и контрольной групп статистически значимое увеличение отмечались к концу 2-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования.

При исследовании иммунного статуса пациентов основной и контрольной группы была зарегистрирована скудная иммунная реакция со стороны Т-лимфоцитов, что противоречило литературным данным исследования, проведенного Хаитовым Р.М., Латышевой Т.В в 2004 году. Для исключения возможного нивелирования результатов пациенты основной и контрольной группы были разделены на две дополнительные подгруппы в зависимости от патогенетического механизма (по Ратнер Н.А. [43]), определяющего клиническую картину гипертонического криза. Для этой цели каждая группа пациентов (основная и контрольная группа) были разделены на две дополнительные подгруппы в зависимости от клинической картины

гипертонического криза с преобладанием активности симпатoadренальной системы или активности мозгового вещества надпочечников [43].

### 3.4.2. Динамика изменений иммунного статуса периферической крови пациентов I основной и I контрольной подгрупп

#### Динамика процентного количества Т-лимфоцитов периферической крови пациентов

Динамика изменения процентного количества Т-лимфоцитов периферической крови больных I основной и I контрольной подгрупп представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Динамика процентного количества Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	n пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	25	62,2 ± 3,1	<b>64,0 ± 3,3*</b>	<b>64,6 ± 3,2*</b>	<b>61,1 ± 2,9*</b>	<b>58,7 ± 2,8*</b>
Контроль	25	69,2 ± 4,0	71,7 ± 3,2	73,9 ± 2,9	69,1 ± 3,0	66,6 ± 3,2
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной подгруппой						

Как видно из таблицы 15, у пациентов I основной и соответствующей ей I контрольной подгруппы статистически значимые различия отмечались к концу 2-ой, 4-ой недели и к концу 6-ти, 12-ти месяцев исследования.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов I основной подгруппы численность Т-лимфоцитов увеличилась до 64,0±3,3%, а у больных I контрольной подгруппы – до 71,7±3,2% (p<0,05) (Таблица 15). К концу 4-ой недели исследования у больных I основной подгруппы уровень Т-лимфоцитов повысился до 64,6±3,2%, а у пациентов I контрольной подгруппы – до 73,9±2,9% (p<0,05) (Таблица 15). К концу 6-ти месяцев исследования у пациентов I основной

подгруппы численность Т-лимфоцитов уменьшилась до  $61,1 \pm 2,9\%$ , а у больных I контрольной подгруппы – до  $69,1 \pm 3,0\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 15). К концу 12-ти месяцев исследования уровень Т-лимфоцитов у пациентов I основной подгруппы снизился до нижней границы нормального диапазона ( $58,7 \pm 2,8\%$ ), а у больных I контрольной подгруппы – до  $66,6 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 15).

Наглядно динамика изменения процентного количества Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп отображена на рисунке 14.

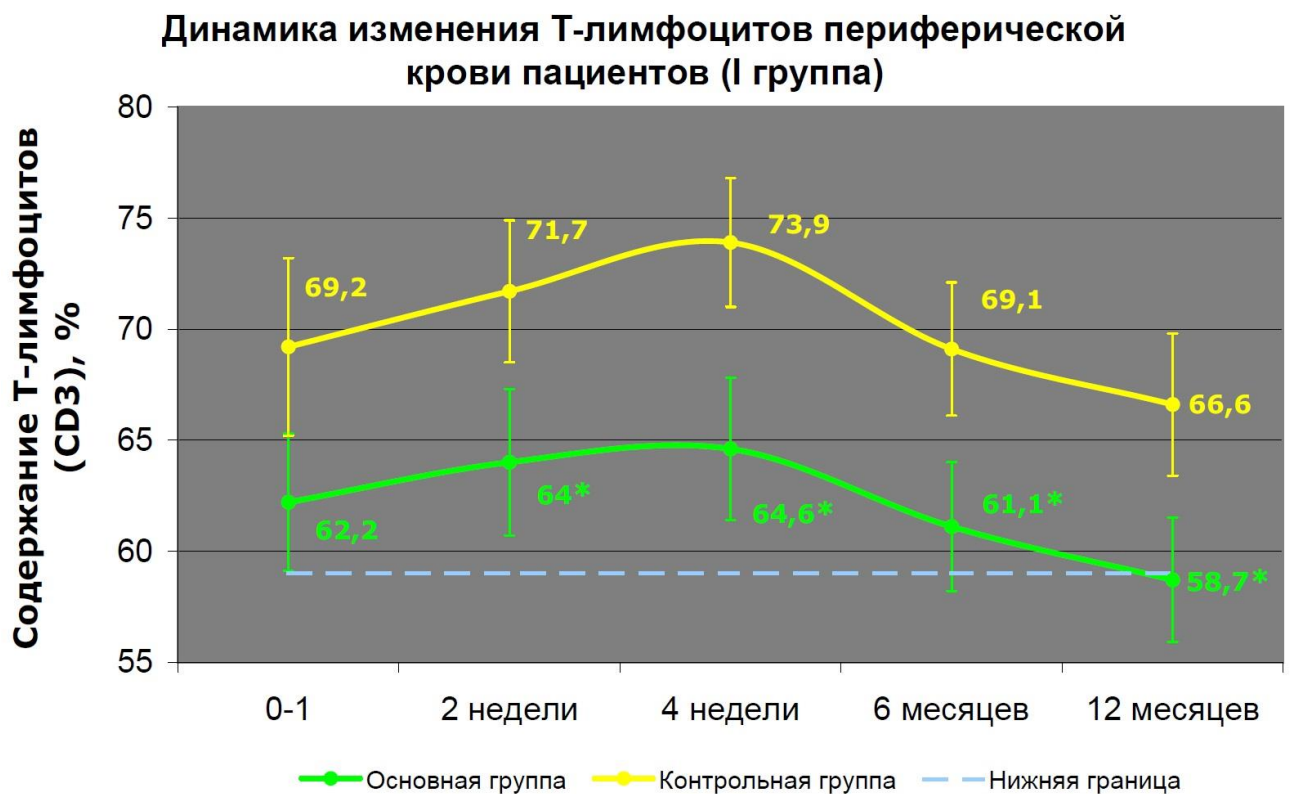


Рисунок 14 – Динамика изменения количества Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп

Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

### Динамика процентного количества Т-хелперов периферической крови пациентов

Динамика изменения процентного количества Т-хелперов периферической крови больных I основной и I контрольной подгрупп представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Динамика изменения количества Т-хелперов периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	n пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	25	41,1 ± 2,3	<b>49,4 ± 2,7*</b>	<b>50,9 ± 2,7*</b>	<b>45,1 ± 2,3*</b>	41,2 ± 2,1
Контроль	25	42,0 ± 2,4	41,1 ± 2,4	40,4 ± 2,3	38,0 ± 2,6	36,3 ± 3,0
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной подгруппой						

Как следует из таблицы 16, у пациентов I основной и I контрольной подгрупп отмечались статистически значимые различия к концу 2-ой, 4-ой недели и к концу 6-ти месяцев исследования.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов I основной подгруппы численность Т-хелперов увеличилась до 49,4±2,7% и превысила верхнюю границу нормального диапазона, а у больных I контрольной подгруппы – уменьшилась до 41,1±2,4% (p<0,05) (Таблица 16). К концу 4-ой недели исследования у больных I основной подгруппы количество Т-хелперов достигло максимальных значений (50,9±2,7%), а у пациентов соответствующей ей контрольной подгруппы – уменьшилось до 40,4±2,3% (p<0,05) (Таблица 16). К концу 6-ти месяцев исследования у больных I основной подгруппы численность Т-хелперов уменьшилась до 45,1±2,3%, а у пациентов I контрольной подгруппы – до 38,0±2,6% (p<0,05) (Таблица 16). К концу исследования (12 месяцев) у больных I основной подгруппы уровень Т-хелперов снизился до 41,2±2,1%, а у пациентов I контрольной подгруппы – до 36,3±3,0% (Таблица 16).

Наглядно динамика изменения процентного количества Т-хелперов у больных I основной и I контрольной подгрупп отображена на рисунке 15 и приведена в наблюдении 4



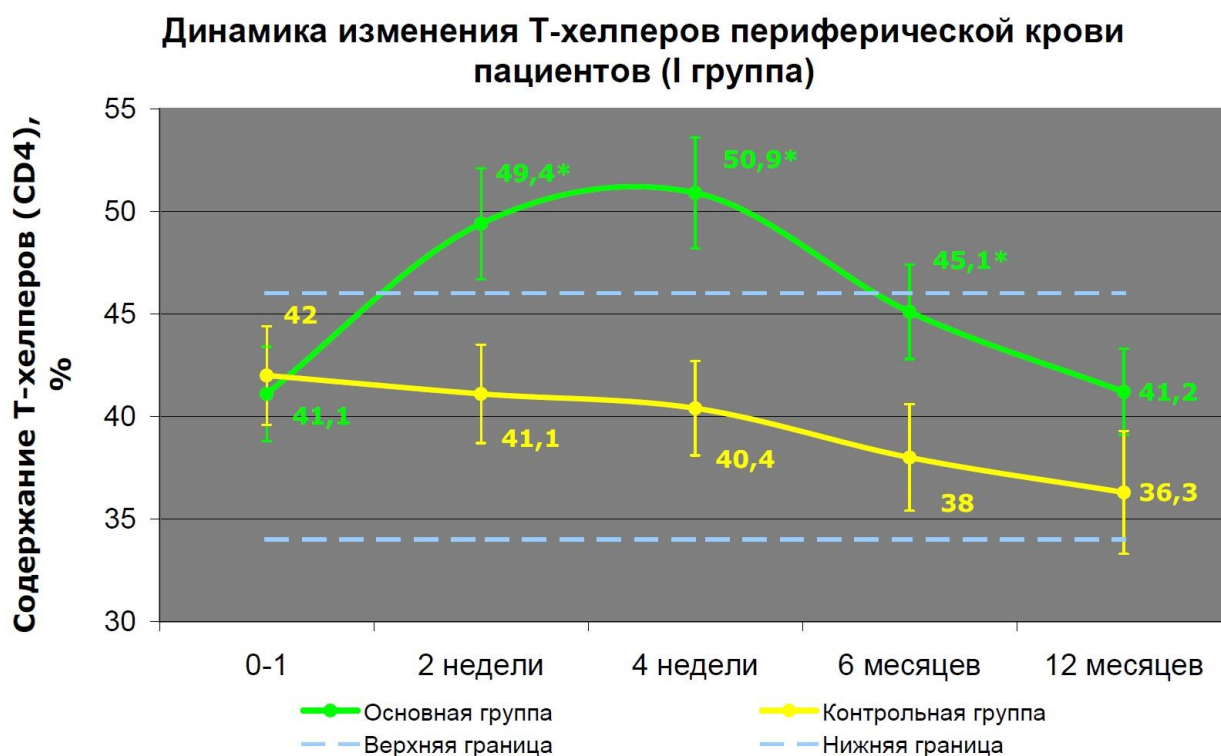


Рисунок 15 – Динамика изменения количества Т-хелперов периферической крови пациентов I основной и I контрольной подгрупп  
 Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

**Наблюдение №4.** Больная З., 65 лет, история болезни № 3616, поступила в V терапевтическое отделение Городской клинической больницы №63 21.03.07 с диагнозом: Гипертоническая болезнь II ст. Гипертонический криз от 21.03.07 Хронический гастродуоденит, ремиссия.

Жалобы при поступлении на тупые головные боли, головокружение, слабость.

В течение 13 лет страдает гипертонической болезнью (мах АД – 200/110 мм рт.ст., адаптирована к АД – 140/90 мм. рт.ст.). Наличие ОНМК и инфаркта миокарда в анамнезе отрицает.

Из сопутствующей патологии следует отметить хронический гастродуоденит, ремиссия (последнее обострение – в 2005 году).

В амбулаторных условиях принимала каптоприл 25 мг по 1т – 2р

21.03.2007г      развился      неосложненный      гипертонический      криз.  
 Госпитализирована.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, отёков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Границы сердца расширены влево на 1,0 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 100 в мин., АД – 220/110 мм рт.ст. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Клинический анализ крови от 25.03.07: лейкоциты –  $6,3 \cdot 10^9$ /л; эритроциты –  $4,53 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин – 137 г/л; лейкоцитарная формула: п/я – 1%; с/я – 63%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 29%; моноциты – 6%; СОЭ – 6 мм/час.

Биохимический анализ крови от 27.03.07: о.белок – 69,0 г/л; мочевины – 4,8 ммоль/л; холестерин – 6,2 ммоль/л; о.билирубин – 11,7 мкмоль/л; АлТ – 23,5 МЕ/л; АсТ – 20,0 МЕ/л; глюкоза – 4,7 ммоль/л.

Клинический анализ мочи от 25.03.07: цвет – сол/жел; прозрачность – полн.; относ. плотн. – 1020; реакция – кислая; белок – нет; эпителий – един. в п/з; лейкоц. – 2-3 в п/з; эритроц. – нет; соли – нет.

Иммунологические исследования:

От 27.03.07: Т-хелперы – 44%; Т-супрессоры – 20%; Т-лимфоциты – 75%; В-лимфоциты – 11%; натуральные киллеры – 11%.

От 10.04.07: Т-хелперы – 61,6%; Т-супрессоры – 16%; Т-лимфоциты – 64%; В-лимфоциты – 12,9%; натуральные киллеры – 11,8%.

От 24.04.07: Т-хелперы – 62,3%; Т-супрессоры – 16,7%; Т-лимфоциты – 63%; В-лимфоциты – 13,5%; натуральные киллеры – 12,5%.

От 27.09.07: Т-хелперы – 53%; Т-супрессоры – 24%; Т-лимфоциты – 60%; В-лимфоциты – 11%; натуральные киллеры – 11%.

От 27.03.08: Т-хелперы – 51%; Т-супрессоры – 21%; Т-лимфоциты – 58%; В-лимфоциты – 9,8%; натуральные киллеры – 10%.

На ЭКГ отмечается синусовая тахикардия, отклонение ЭОС влево. Гипертрофия левого желудочка.

Рентгенография легких: Лёгочные поля прозрачны, корни тяжисты, структурные, сердце с увеличенным левым желудочком, аорта уплотнена. Синусы свободны, диафрагма уплощена.

При поступлении в стационар пациентке проводилось следующее медикаментозное лечение: метопролол 50 мг по 1/2т – 2р, лизиноприл 10 мг – 2р №5 (отмена), аспирин 0,5 по 1/4т на ночь, нифедипин 30 мг 1 т утром.

Наряду с традиционным лечением больной проводился курс препаратом аминодигидрофталазиндионом (галавит) (суппозитории 100 мкг по 1 свече на ночь) с 27.03.07 по 06.04.07.

На фоне проводимой терапии пациентка отметила стойкое снижение АД до 130-140/90 мм рт.ст. на 9 день пребывания в стационаре и была выписана по собственному желанию на 9 день госпитализации.

### **Динамика изменения процентного количества Т-супрессоров периферической крови I основной и I контрольной подгрупп**

Динамика изменения процентного количества Т-супрессоров периферической крови у больных I основной и I контрольной подгрупп представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Динамика изменения процентного количества Т-супрессоров периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	п пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	25	27,3 ± 2,1	25,4 ± 2,3	26,6 ± 3,3	30,0 ± 2,8	27,9 ± 2,9
Контроль	25	26,8 ± 2,4	28,5 ± 2,1	30,7 ± 2,0	29,9 ± 1,6	29,4 ± 1,8
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной подгруппой						

Как видно из таблицы 17, у пациентов I основной и соответствующей ей контрольной подгруппы статистически значимых различий в процентном

количестве Т-супрессоров периферической крови за весь период исследования выявлено не было.

К концу 2-ой недели исследования у больных I основной подгруппы численность Т-супрессоров уменьшилась до  $25,4 \pm 2,3\%$ , а у пациентов I контрольной подгруппы – увеличилась до  $28,5 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 17). К концу 4-ой недели исследования у пациентов I основной подгруппы количество Т-супрессоров увеличилось до  $26,6 \pm 3,3\%$ , а у больных I контрольной подгруппы – достигло максимальных значений ( $30,7 \pm 2,0\%$ ) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 17). К концу 6-ти месяцев исследования у больных I основной подгруппы уровень Т-супрессоров достиг максимальных значений ( $30,0 \pm 2,8\%$ ), а у пациентов соответствующей контрольной подгруппы – снизился до  $29,9 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 17). К концу 12-ти месяцев исследования у больных I основной подгруппы численность Т-супрессоров уменьшилась до  $27,9 \pm 2,9\%$ , а у пациентов I контрольной подгруппы – до  $29,4 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 17).

Наглядно динамика изменения процентного количества Т-супрессоров периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп представлена на рисунке 16.

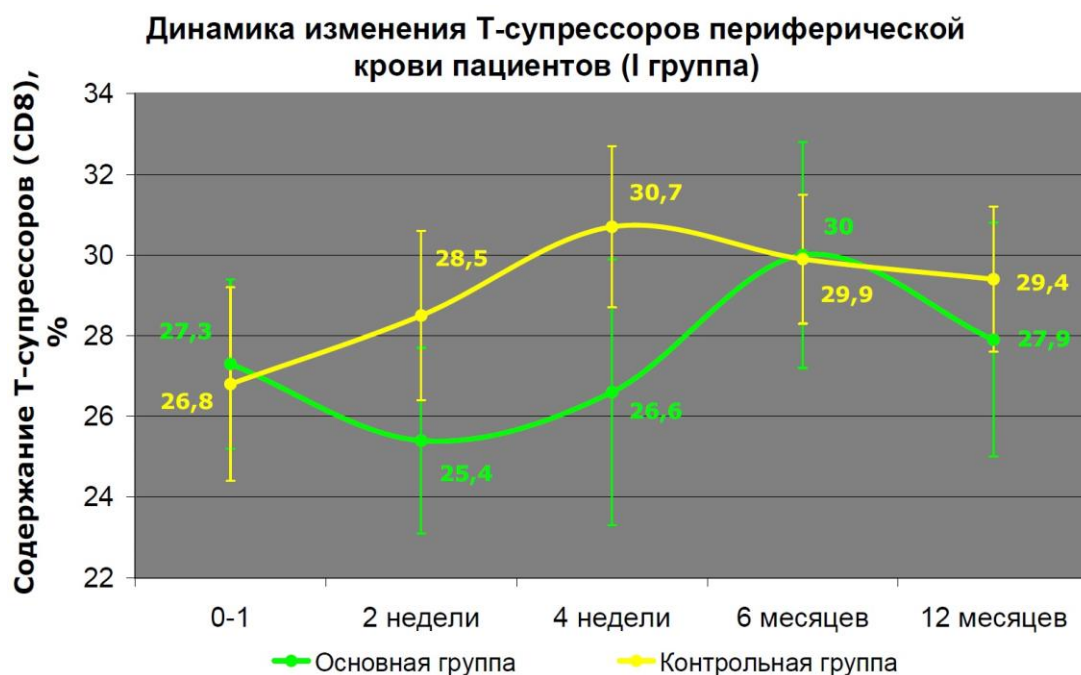


Рисунок 16 – Динамика изменения количества Т-супрессоров периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп

**Динамика изменения процентного количества В-лимфоцитов  
периферической крови пациентов I основной и I контрольной подгрупп**

Динамика изменения процентного количества В-лимфоцитов периферической крови больных I основной и I контрольной подгрупп представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика изменения процентного количества В-лимфоцитов периферической крови у больных I основной и I контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	n пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	25	14,3 ± 1,1	12,8 ± 1,0	14,3 ± 1,0	14,4 ± 1,1	14,1 ± 1,1
Контроль	25	14,6 ± 1,4	14,0 ± 2,0	15,7 ± 1,8	14,3 ± 1,7	13,8 ± 2,0

Как видно из таблицы 18, у пациентов I основной и I контрольной подгрупп за все время исследования статистически значимые различия в процентном количестве В-лимфоцитов периферической крови не отмечались.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов I основной подгруппы было зарегистрировано снижение уровня В-лимфоцитов до 12,8±1,0%, а у больных I контрольной подгруппы – до 14,0±2,0% (p<0,05) (Таблица 18). К концу 4-ой недели исследования у больных I основной подгруппы количество В-лимфоцитов увеличилось до 14,3±1,0%, а у пациентов соответствующей контрольной подгруппы достигло максимальных значений (15,7±1,8 %) (p<0,05) (Таблица 18). К 6-ти месяцам исследования численность В-лимфоцитов у пациентов I основной подгруппы достигла максимальных значений (14,4±1,1%), а у больных I контрольной подгруппы – уменьшилась до 14,3±1,7% (p<0,05) (Таблица 18). К концу 12-ти месяцев исследования у больных I основной подгруппы уровень В-лимфоцитов снизился до 14,1±1,1%, а у пациентов I контрольной подгруппы – до 13,8±2,0% (p<0,05) (Таблица 18).

Наглядно динамика изменения процентного количества В-лимфоцитов периферической крови у больных I основной и I контрольной подгрупп отображена на рисунке 17.

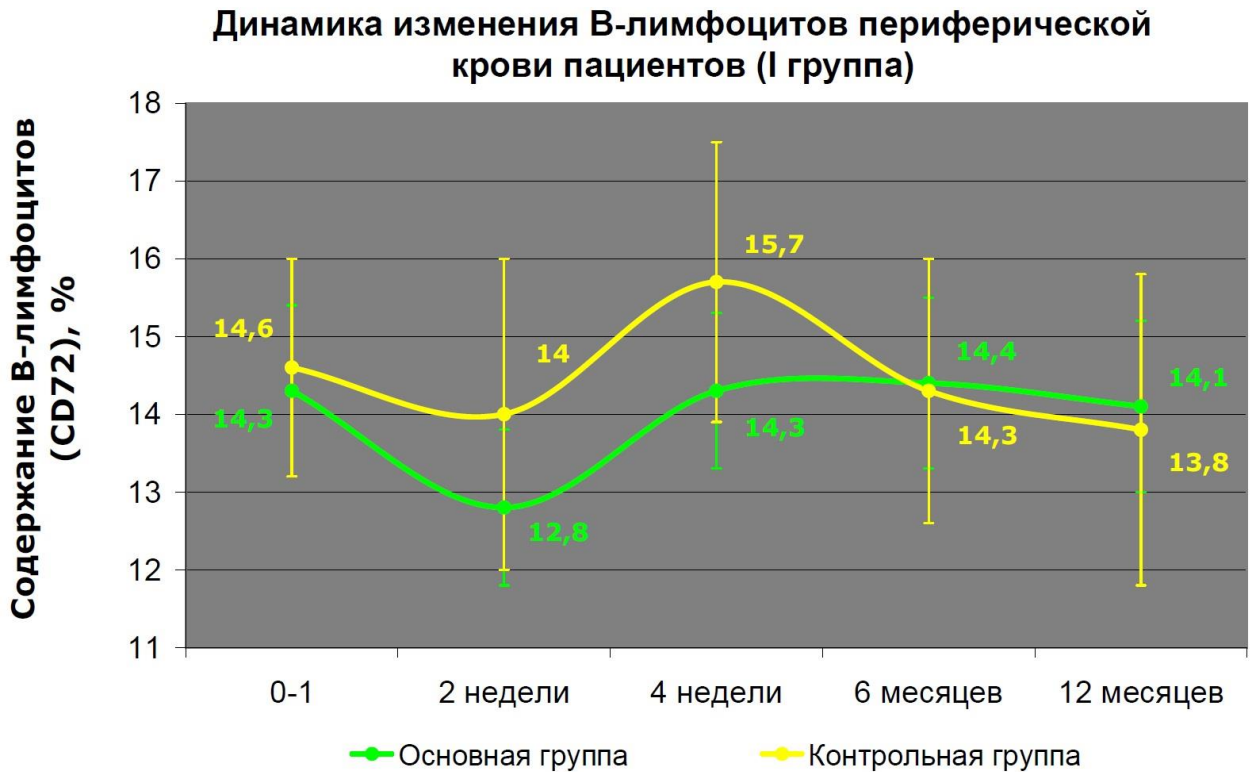


Рисунок 17 – Динамика изменения количества В-лимфоцитов периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп

### **Динамика изменения процентного количества натуральных киллеров периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп**

Динамика изменения процентного количества натуральных киллеров периферической крови больных I основной и I контрольной подгрупп представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Динамика изменения процентного количества натуральных киллеров периферической крови у больных I основной и I контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	п пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	25	15,2 ± 1,2	<b>14,6 ± 1,0*</b>	<b>16,0 ± 1,2*</b>	15,1 ± 1,3	14,6 ± 1,2
Контроль	25	16,4 ± 0,9	17,7 ± 1,0	18,9 ± 1,0	17,4 ± 1,0	16,4 ± 1,1
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной подгруппой						

Как видно из таблицы 19, у пациентов I основной и I контрольной подгрупп отмечались статистически значимые различия к концу 2-ой и 4-ой недели исследования.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов I основной подгруппы численность натуральных киллеров уменьшилась до 14,6±1,0%, а у больных I контрольной подгруппы – увеличилась до 17,7±1,0% (p<0,05) (Таблица 19). К концу 4-ой недели исследования у больных I основной и I контрольной подгрупп количество натуральных киллеров достигло максимальных значений: у основной подгруппы – 16,0±1,2 %, а у контрольной подгруппы – 18,9±1,0% (верхняя граница нормального диапазона) (p<0,05) (Таблица 19). К концу 6-ти месяцев исследования у пациентов I основной группы уровень натуральных киллеров снизился до 15,1±1,3%, а у больных соответствующей контрольной подгруппы – до 17,4±1,0% (p<0,05) (Таблица 19). К концу 12-ти месяцев исследования у больных I основной подгруппы численность натуральных киллеров уменьшилась до 14,6±1,0%, а у пациентов I контрольной подгруппы – до 16,4±1,1% (p<0,05) (Таблица 19).

Наглядно динамика изменения процентного количества натуральных киллеров периферической крови у больных I основной и I контрольной подгрупп отображена на рисунке 18.

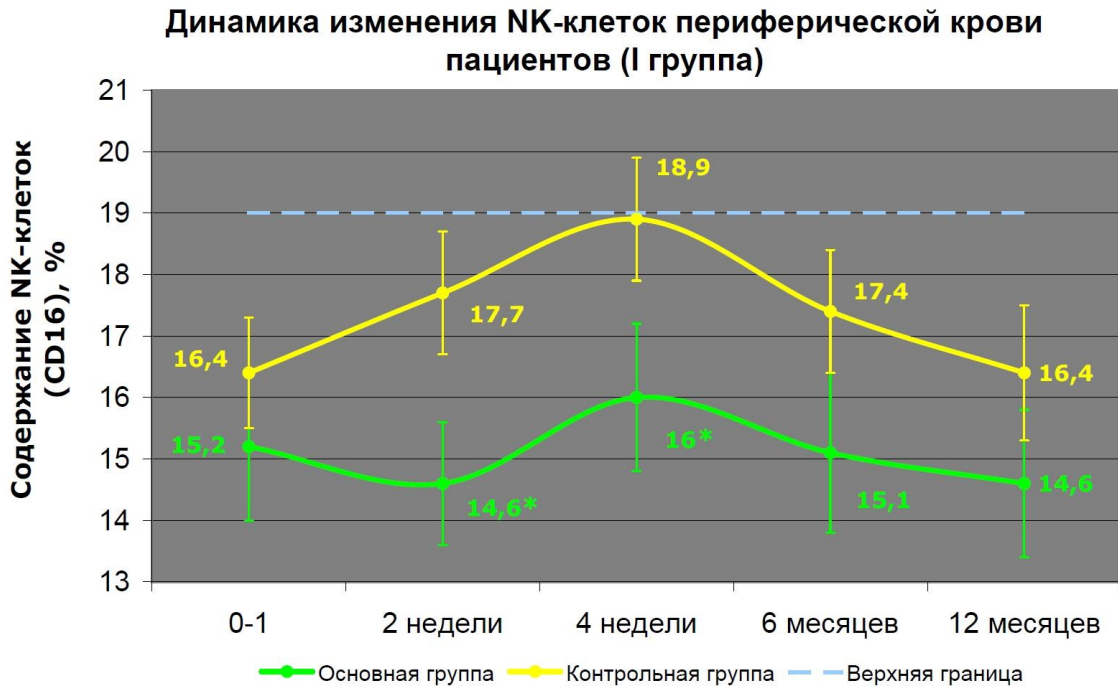


Рисунок 18 – Динамика изменения количества натуральных киллеров периферической крови у пациентов I основной и I контрольной подгрупп

Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

Таким образом, у пациентов I основной подгруппы на фоне сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит были зарегистрированы статистически значимые различия в процентном количестве **Т-лимфоцитов** отмечались к концу 2-ой, 4-ой недели и к концу 6-ти, 12-ти месяцев исследования.

Кроме того, к концу 12-ти месяцев исследования уровень Т-лимфоцитов у пациентов I основной подгруппы снизился до нижней границы нормального диапазона. У пациентов I контрольной подгруппы за весь период исследования количество Т-лимфоцитов находилось в пределах нормы.

У пациентов I основной и I контрольной подгрупп статистически значимые различия в процентном количестве **Т-хелперов** отмечались к концу 2-ой, 4-ой недели, к концу 6-ти месяцев исследования.

У больных I основной подгруппы к концу 2-ой, 4-ой недели исследования количество Т-хелперов превысило верхнюю границу нормального диапазона. У больных I контрольной подгруппы в течение всего исследования численность Т-хелперов находилась в пределах нормального диапазона.



У всех пациентов (I основная, I контрольная) за весь период исследования в процентном количестве **T-супрессоров** не было зарегистрировано статистически значимых различий. Численность T-супрессоров у больных I основной, I контрольной групп в течение всего исследования находилась в пределах нормального диапазона.

Численность **B-лимфоцитов** у больных I основной и I контрольной подгрупп в течение всего исследования находилась в пределах нормального диапазона.

У пациентов I основной и I контрольной подгрупп отмечались статистически значимые различия в процентном количестве **натуральных киллеров** к концу 2-ой и 4-ой недели исследования.

Численность натуральных киллеров у больных I основной и I контрольной подгрупп в течение исследования находилась в пределах нормального диапазона.

### **3.4.3. Динамика изменений иммунного статуса периферической крови пациентов II основной и II контрольной подгрупп**

#### **Динамика процентного количества T-лимфоцитов периферической крови пациентов II основной и II контрольной подгрупп**

Динамика изменения процентного количества T-лимфоцитов периферической крови больных II основной и II контрольной подгрупп представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Динамика процентного количества T-лимфоцитов периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	n пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	27	63,4 ± 3,1	<b>58,7 ± 4,0*</b>	66,6 ± 3,6	62,1 ± 3,0	63,3 ± 2,4
Контроль	27	66,0 ± 2,6	66,1 ± 2,6	67,5 ± 3,2	63,3 ± 2,6	61,1 ± 2,5
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной подгруппой						

Как видно из таблицы 20, у пациентов II основной и II контрольной подгрупп статистически значимые различия отмечались к концу 2-ой недели исследования.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов II основной подгруппы уровень Т-лимфоцитов снизился до нижней границы нормы ( $58,7 \pm 4,0\%$ ), а у больных соответствующей контрольной подгруппы – повысился до  $66,1 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 20). К концу 4-ой недели исследования у больных II основной и II контрольной подгрупп численность Т-лимфоцитов достигла максимальных значений: у II основной подгруппы –  $66,6 \pm 3,6\%$ , а у II контрольной подгруппы –  $67,5 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 20). К концу 6-ти месяцев исследования у пациентов II основной подгруппы количество Т-лимфоцитов уменьшилось до  $62,1 \pm 3,0\%$ , а у больных соответствующей контрольной подгруппы – до  $63,3 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 20). К концу 12-ти месяцев исследования у больных II основной подгруппы уровень Т-лимфоцитов повысился до  $63,3 \pm 2,4\%$ , а у пациентов II контрольной подгруппы – снизился до  $61,1 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 20).

Наглядно динамика изменения процентного количества Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп отображена на рисунке 19.

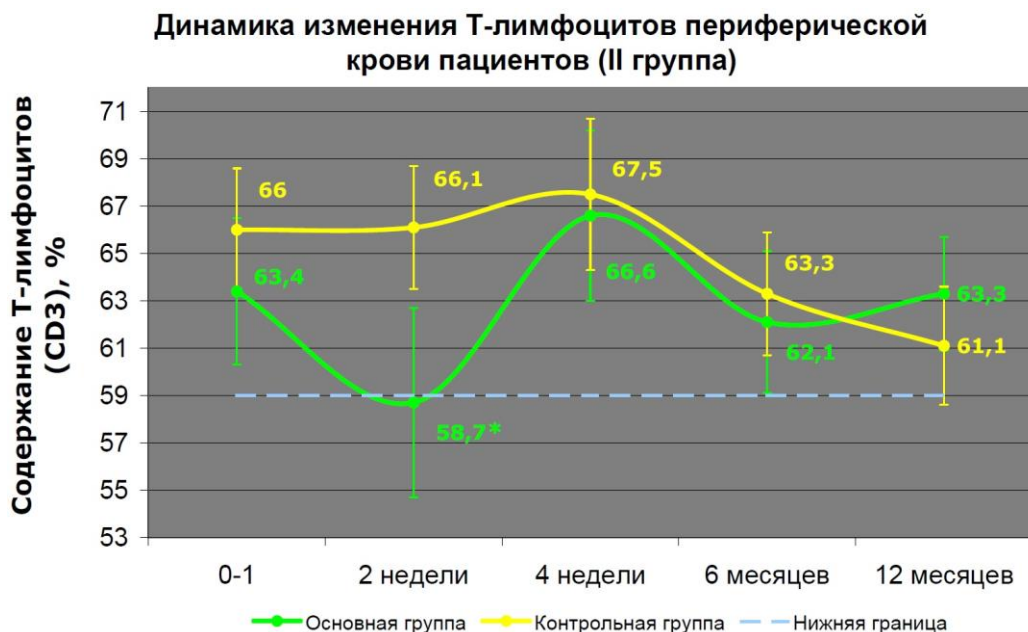


Рисунок 19 – Динамика изменения количества Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп

Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

## Динамика изменения процентного количества Т-хелперов периферической крови II основной и II контрольной подгрупп

Динамика изменения процентного количества Т-хелперов периферической крови больных II основной и II контрольной подгрупп представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Динамика изменения процентного количества Т-хелперов периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	п пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	27	43,1 ± 2,6	<b>34,3 ± 2,3*</b>	43,3 ± 2,0	39,1 ± 1,8	37,5 ± 1,9
Контроль	27	43,0 ± 2,7	45,2 ± 2,3	46,3 ± 2,5	41,0 ± 2,8	38,1 ± 2,4
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной подгруппой						

Как видно из таблицы 21, у пациентов II основной и II контрольной подгрупп статистически значимые различия отмечались к концу 2-ой недели исследования.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов II основной подгруппы уровень Т-хелперов снизился до нижней границы нормального диапазона (34,3±2,3%), а у больных II контрольной подгруппы – повысился до 45,2±2,3% (p<0,05) (Таблица 21). К концу 4-ой недели исследования у больных II основной и II контрольной подгрупп численность Т-хелперов достигла максимальных значений: у II основной подгруппы – 43,3±2,0%, у II контрольной подгруппы – 46,3±2,5% (p<0,05) (Таблица 21). К концу 6-ти месяцев исследования у пациентов II основной подгруппы количество Т-хелперов уменьшилось до 39,1±1,8%, а у больных II контрольной подгруппы – до 41,0±2,8% (p<0,05) (Таблица 21). К концу 12-ти месяцев исследования у больных II основной подгруппы уровень Т-хелперов снизился до 37,5±1,9%, а у пациентов соответствующей контрольной подгруппы – до 38,1±2,4% (p<0,05) (Таблица 21).

Наглядно динамика изменения процентного количества Т-хелперов периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп отображена на рисунке 20 и в наблюдении 5.

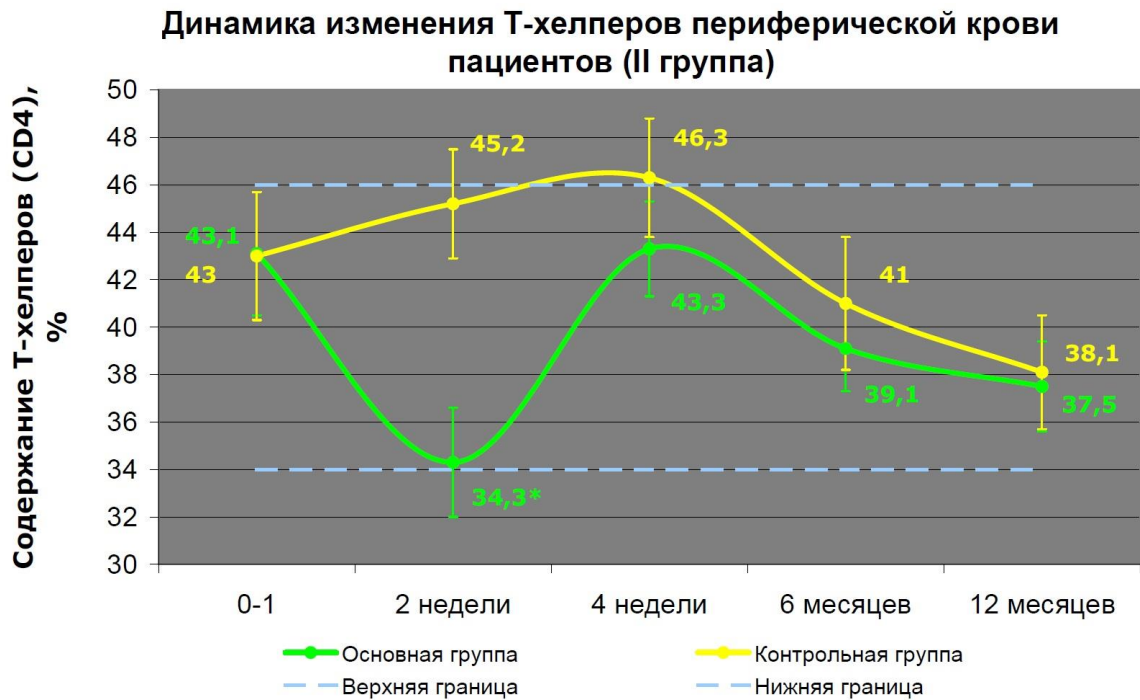


Рисунок 20 – Динамика изменения количества Т-хелперов периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп

Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

**Наблюдение №5.** Больная К., 59 лет, история болезни № 2385, поступила в V терапевтическое отделение Городской клинической больницы №63 21.02.07 с диагнозом: Гипертоническая болезнь II ст. Гипертонический криз от 21.02.07. Хронический гастрит, ремиссия.

Жалобы при поступлении на головные боли пульсирующего характера, бледность, головокружение, трудное засыпание, слабость.

В течение 10 лет страдает гипертонической болезнью (мах АД – 220/100 мм рт.ст., адаптирована к АД – 150-160/80-90 мм рт.ст.). Наличие ОНМК и инфаркта миокарда в анамнезе отрицает.

Из сопутствующей патологии следует отметить хронический гастрит, ремиссия (последнее обострение – в 2004 году).

В амбулаторных принимала амлодипин 10мг по 1т – 2р, метопролол 50 мг по 1/2т – 2р.

21.02.2007г. развился неосложненный гипертонический криз. Госпитализирована.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, отёков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Границы сердца расширены влево на 1,0 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 106 в мин., АД – 210/110 мм рт.ст. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Клинический анализ крови от 24.02.07: лейкоциты –  $6,8 \cdot 10^9$ /л; эритроциты –  $4,34 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин – 136 г/л; лейкоцитарная формула: п/я – 2%; с/я – 58%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 32%; моноциты – 5%; СОЭ – 8 мм/час.

Биохимический анализ крови от 26.02.07: о.белок – 68 г/л; креатинин – 125,3 мкмоль/л; мочевины – 3,4 ммоль/л; холестерин – 4,6 ммоль/л; о.билирубин – 12,3 мкмоль/л; АлТ – 21,7 МЕ/л; АсТ – 17,6 МЕ/л; глюкоза – 5,0 ммоль/л.

Клинический анализ мочи от 24.02.07: цвет – сол/жел; прозрачность – полн.; относ. плотн. – 1018; реакция – кислая; белок – нет; эпителий – един.в п/з; лейкоц. – 1-3 в п/з; эритроц. – нет; соли – нет.

Иммунологические исследования:

От 26.02.07: Т-хелперы – 47%; Т-супрессоры – 26%; Т-лимфоциты – 65%; В-лимфоциты – 9,8%; натуральные киллеры – 19%.

От 12.03.07: Т-хелперы – 36%; Т-супрессоры – 20%; Т-лимфоциты – 62%; В-лимфоциты – 12%; натуральные киллеры – 19%.

От 26.03.07: Т-хелперы – 48%; Т-супрессоры – 23%; Т-лимфоциты – 61%; В-лимфоциты – 13,3%; натуральные киллеры – 20%.

От 24.08.07: Т-хелперы – 38%; Т-супрессоры – 26%; Т-лимфоциты – 57%; В-лимфоциты – 11%; натуральные киллеры – 17%.

От 25.02.08: Т-хелперы – 33%; Т-супрессоры – 30%; Т-лимфоциты – 54%; В-лимфоциты – 10%; натуральные киллеры – 15%.

На ЭКГ отмечается синусовая тахикардия, отклонение ЭОС влево. Гипертрофия левого желудочка.

Рентгенография легких: Лёгочные поля прозрачны, корни тяжисты, структурные, сердце с увеличенным левым желудочком, аорта уплотнена. Синусы свободны, диафрагма уплощена.

При поступлении в стационар пациентке проводилось следующее медикаментозное лечение: метопролол 50 мг по 1/2т – 2р, лизиноприл 10 мг – 2р, аспирин 0,5 по 1/4т на ночь, нифедипин 30 мг 1 т утром №5 (отмена).

Наряду со стандартным лечением больной проводился курс препаратом аминодигидрофталазиндионом (галавит) (суппозитории 100 мкг по 1 свече на ночь) с 26.02.07 по 08.03.07.

На фоне проводимой терапии пациентка отметила стойкое снижение АД до 140/90 мм рт.ст. на 9 день пребывания в стационаре и была выписана на 11 день госпитализации.

#### **Динамика изменения процентного количества Т-супрессоров периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп**

Динамика изменения процентного количества Т-супрессоров периферической крови больных II основной и II контрольной подгрупп представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Динамика изменения процентного количества Т-супрессоров периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	n пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	27	29,0 ± 1,9	26,8 ± 1,8	24,5 ± 2,0	28,7 ± 2,0	28,1 ± 1,6
Контроль	27	25,3 ± 1,8	28,9 ± 2,8	29,3 ± 2,9	29,4 ± 2,0	27,5 ± 1,9

Как видно из таблицы 22, у пациентов II основной и II контрольной подгрупп за весь период исследования статистически значимые различия в процентном количестве Т-супрессоров периферической крови не были выявлены.

К концу 2-ой недели исследования у больных II основной подгруппы уровень Т-супрессоров снизился до  $26,8 \pm 1,8\%$ , а у пациентов II контрольной подгруппы – повысился до  $28,9 \pm 2,8\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 22). К концу 4-ой недели исследования у пациентов II основной подгруппы численность Т-супрессоров уменьшилась до  $24,5 \pm 2,0\%$ , а у больных соответствующей контрольной подгруппы – увеличилась до  $29,3 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 22). К концу 6-ти месяцев исследования у больных II основной и II контрольной подгрупп количество Т-супрессоров достигло максимальных значений: у II основной подгруппы –  $28,7 \pm 2,0\%$ , у II контрольной подгруппы –  $29,4 \pm 2,0\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 22). К концу 12-ти месяцев исследования у пациентов II основной подгруппы уровень Т-супрессоров снизился до  $28,1 \pm 1,6\%$ , а у больных II контрольной подгруппы – до  $27,5 \pm 1,9\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 22).

Наглядно динамика изменения процентного количества Т-супрессоров периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп отображена на рисунке 21.

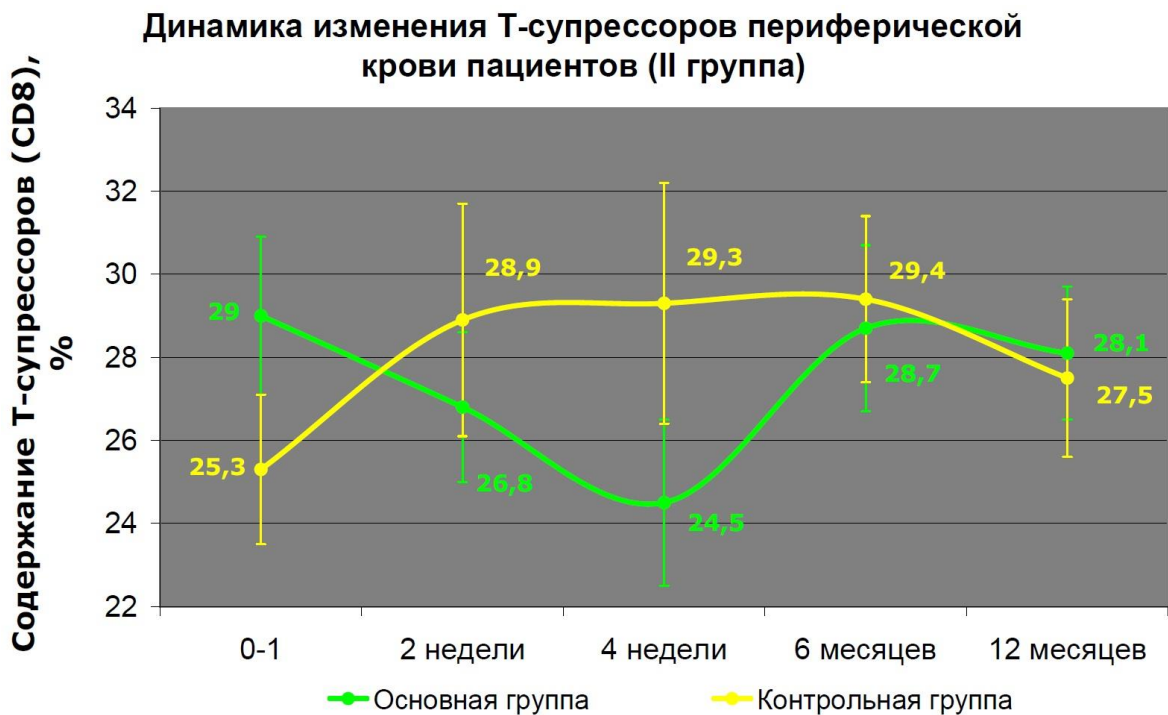


Рисунок 21 – Динамика изменения количества Т-супрессоров периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп

### Динамика изменения процентного количества В-лимфоцитов периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп

Динамика изменения процентного количества В-лимфоцитов периферической крови больных II основной и II контрольной подгрупп представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Динамика изменения процентного количества В-лимфоцитов периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	n пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	27	10,5 ± 1,0	11,3 ± 1,5	<b>10,2 ± 0,8*</b>	<b>10,8 ± 1,0*</b>	<b>9,3 ± 0,9*</b>
Контроль	27	11,2 ± 1,0	12,7 ± 0,9	13,9 ± 0,9	12,9 ± 1,0	11,9 ± 1,0
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной подгруппой						

Как видно из таблицы 23, у пациентов II основной и II контрольной подгрупп статистически значимые различия отмечались к концу 4-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов II основной подгруппы количество В-лимфоцитов достигло максимальных значений (11,3±1,5%), у а больных II контрольной подгруппы – увеличилось до 12,7±0,9% (p<0,05) (Таблица 23). К концу 4-ой недели исследования у больных II основной подгруппы уровень В-лимфоцитов снизился до 10,2±0,8%, а у пациентов II контрольной подгруппы – достиг максимальных значений (13,9±0,9%) (p<0,05) (Таблица 23). К концу 6-ти месяцев исследования у пациентов II основной подгруппы численность В-лимфоцитов увеличилась до 10,8±1,0%, а у больных II контрольной подгруппы – уменьшилась до 12,9±1,0% (p<0,05) (Таблица 23). К концу 12-ти месяцев исследования уровень В-лимфоцитов у больных II основной



подгруппы снизился до  $9,3 \pm 0,9\%$ , а у пациентов II контрольной подгруппы – до  $11,9 \pm 1,0\%$  ( $p < 0,05$ ) (Таблица 23).

Наглядно динамика изменения процентного количества В-лимфоцитов периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп отображена на рисунке 22.

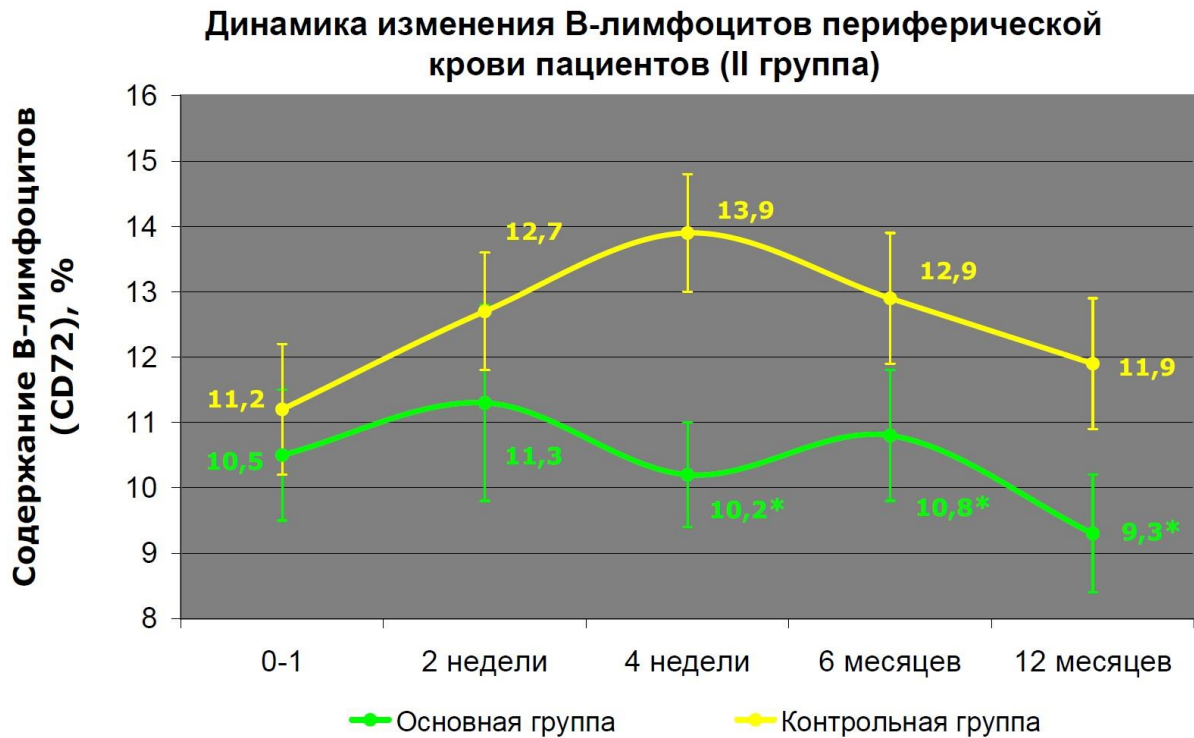


Рисунок 22 – Динамика изменения количества В-лимфоцитов периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп  
Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

### **Динамика изменения процентного количества натуральных киллеров периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп**

Динамика изменения процентного количества натуральных киллеров периферической крови больных II основной и II контрольной подгрупп представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Динамика изменения процентного количества натуральных киллеров периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп (M±m,%)

Группа	n пациентов	0 – 1 сутки (M±m)	2 неделя (M±m)	4 неделя (M±m)	6 месяцев (M±m)	12 месяцев (M±m)
Галавит	27	16,8 ± 1,3	<b>19,4 ± 2,0*</b>	17,5 ± 1,4	<b>18,9 ± 1,4*</b>	<b>16,9 ± 1,3*</b>
Контроль	27	14,5 ± 1,0	16,3 ± 1,0	16,8 ± 1,1	14,6 ± 1,0	12,9 ± 1,1
Примечание – * - p<0,05 в сравнении с контрольной подгруппой						

Как видно из таблицы 24, у пациентов II основной и II контрольной подгрупп отмечались статистически значимые различия к концу 2-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования.

К концу 2-ой недели исследования у пациентов II основной подгруппы численность натуральных киллеров достигла максимальных значений (19,4±2,0%) и превысила верхнюю границу нормального диапазона (p<0,05) (Таблица 24). К концу 2-ой недели исследования у больных II контрольной подгруппы уровень натуральных киллеров повысился до 16,3±1,0% (p<0,05) (Таблица 24). К концу 4-ой недели исследования у больных II основной подгруппы количество натуральных киллеров уменьшилось до 17,5±1,4%, а у пациентов II контрольной подгруппы – достигло максимального значения (16,8±1,1%) (p<0,05) (Таблица 24). К концу 6-ти месяцев исследования у больных II основной подгруппы уровень натуральных киллеров повысился до 18,9±1,4%, а у пациентов II контрольной подгруппы – снизился до 14,6±1,0% (p<0,05) (Таблица 24). К концу 12-ти месяцев исследования у пациентов II основной подгруппы численность натуральных киллеров уменьшилась до 16,9±1,3%, а у соответствующей контрольной подгруппы – до 14,6±1,0% (p<0,05) (Таблица 24).

Наглядно динамика изменения процентного количества натуральных киллеров периферической крови у больных II основной и II контрольной подгрупп отображена на рисунке 23.

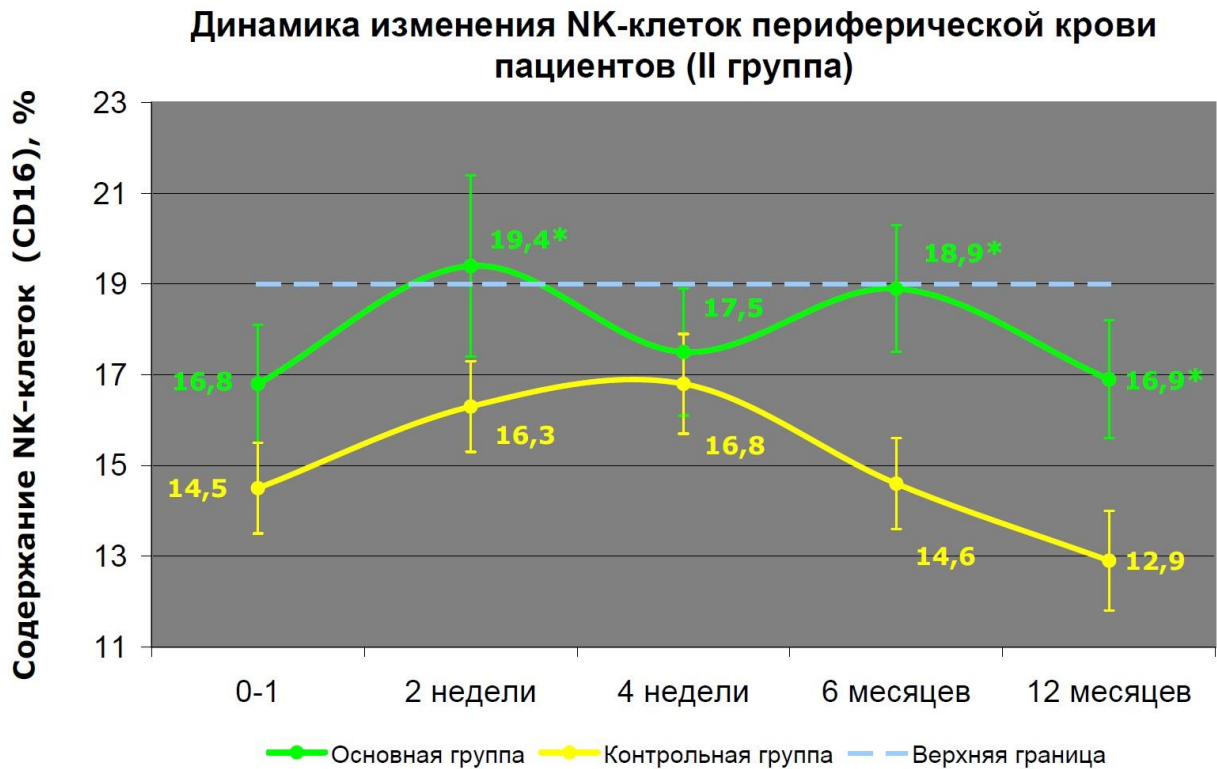


Рисунок 23 – Динамика изменения количества натуральных киллеров периферической крови у пациентов II основной и II контрольной подгрупп

Примечание – \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

Таким образом, у больных II основной и II контрольной подгрупп статистически значимые различия процентного количества Т-лимфоцитов отмечались только к концу 2-ой недели исследования.

У пациентов II основной подгруппы к концу 2-ой недели исследования уровень Т-лимфоцитов снизился до нижней границы нормального диапазона. По сравнению с этим, у пациентов II контрольной подгруппы численность Т-лимфоцитов находилась в пределах нормы.

Таким образом, по показателю **Т-хелперов** у пациентов II основной и II контрольной подгрупп статистически значимые различия отмечались только к концу 2-ой недели исследования.

У больных II основной подгруппы к концу 2-ой недели исследования было зарегистрировано резкое уменьшение количества Т-хелперов. У больных II

контрольной подгруппы к концу 4-ой недели исследования уровень Т-хелперов превысил верхнюю границу нормального диапазона.

У больных II основной и II контрольной подгрупп статистически значимые различия отмечались к концу 4-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев.

У всех пациентов II основной и II контрольной подгрупп за весь период исследования в процентном количестве **Т-супрессоров** не было зарегистрировано наличия статистически значимых различий. Численность Т-супрессоров у больных II основной и II контрольной подгрупп в течение всего исследования находилась в пределах нормального диапазона.

Численность **В-лимфоцитов** у пациентов II основной и II контрольной подгрупп в течение всего периода исследования находилась в пределах нормального диапазона.

У пациентов II основной и II контрольной подгрупп отмечались статистически значимые различия к концу 2-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования по показателю **натуральные киллеры**.

У больных II основной подгруппы к концу 2-ой недели количество натуральных киллеров превысило верхнюю границу нормального диапазона. Затем отмечалось снижение уровня натуральных киллеров (конец 4-ой недели исследования) и к концу 6-ти месяцев исследования количество натуральных киллеров достигло верхней границы нормы. У пациентов II контрольной подгруппы численность натуральных киллеров в течение всего периода исследования находилась в пределах нормального диапазона.

## Глава 4. Обсуждение результатов исследования

### 4.1. Влияние препарата галавит на клиническое течение гипертонической болезни

Как было показано ранее в клинической части нашего исследования на фоне сочетания стандартной антигипертензивной терапии и препарата галавит (аминодигидрофталазиндиона) достижение целевых значений АД происходит в более короткие сроки по сравнению с больными контрольной группы [7, 8, 9]. Так у пациентов основной группы систолическое АД достигло целевых значений на 25% быстрее, а пульсовое АД – на 68% быстрее, чем у больных контрольной группы. Также прием препарата галавит сокращает длительность госпитализации пациентов на 33% по сравнению с контрольной группой, а частоту возникновения гипертонических кризов к концу 12-ти месяцев исследования – на 10% по сравнению с результатами контрольной группы.

Полученные результаты можно объяснить тем, что аминодигидрофталазиндион, являясь катализатором нормализации состояния больных гипертонической болезнью, оказывает влияние на клиническое течение гипертонической болезни при помощи следующих механизмов: уменьшает чрезмерную активность симпатoadреналовой системы, восстанавливает и предупреждает поражение сосудистого эндотелия, тем самым, оказывая репаративное действие, и блокируя развитие локальных воспалительных реакций, оказывает противовоспалительное действие.

Препарат галавит влияет на активность симпатoadреналовой системы путем уменьшения мышечной симпатической активности периферических нервов (МСАПН), из-за чего происходит расширение просвета артериального русла. Препарат галавит уменьшает МСАПН, воздействуя на гипоталамус, как центр симпатической нервной системы. При этом снижается мышечная симпатическая активность периферических нервов и в результате этого уменьшается или исчезает спазм артериального русла, что приводит к увеличению просвета

артерий мелкого и среднего калибра. В итоге артериальное давление у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, понижается.

Именно поэтому у пациентов основной группы, у пациентов основной группы, начиная с 6-го дня наблюдения, уровень артериального давления был достоверно ниже, чем у больных контрольной группы. Кроме того, у пациентов основной группы, получающих галавит, цифры артериального давления достигли целевого значения ниже 140 мм рт ст, уже на 9-е сутки и сохранялись к моменту выписки, тогда как у больных контрольной группы, целевые значения артериального давления достигли только на 15-е сутки пребывания в стационаре.

Аналогичные данные были получены в ходе клинических исследований Hering D, Lambert E.A. et al, 2013 [92], Vanek C.T. et al., 2016 [65] Heusser K., Tank J., et al, 2016 [94], в которых авторы наблюдали у больных снижение уровня артериального давления на фоне блокирования МСАПН.

Дисфункция сосудистого эндотелия и связанные с ней локальные воспалительные процессы играют большую роль в развитии гипертонической болезни и тесно связаны между собой. Препарат галавит уменьшает поражение сосудистого эндотелия, препятствуя разрушению клеток эндотелия чрезмерно активированными Т-лимфоцитами и макрофагами [5]. На фоне этого восстанавливается целостность эндотелия (репаративное действие аминодигидрофталазиндиона), подавляя избыточный синтез межклеточных и сосудистых молекул адгезии-1 (ICAM-1 и VCAM-1), тем самым, блокируя дополнительное рекрутирование иммунных клеток и избыточную активность металлопротеиназ макрофагов.

Первым аргументом в пользу данного предположения может служить тот факт, что в ходе нашего исследования у пациентов как основной, так и контрольной группы было отмечено снижение артериального с достижением минимальных значений к концу 2-ой недели (15-е сутки) исследования. При этом уровень АД у пациентов основной группы был значительно ниже, чем у больных контрольной группой (у основной группы –  $122,9 \pm 2,3$  мм рт.ст., а у контрольной –  $134,7 \pm 2,5$  мм рт.ст).

Аналогичные данные были получены в ходе исследования Гогина Е.Е., 2004 [15]. Автор считал, что дисфункция сосудистого эндотелия является ведущим патогенетическим механизмом развития артериальной гипертонии и, компенсируя поражения сосудистой стенки, можно добиться улучшения клинического течения данного заболевания [15].

Также подобные результаты были получены в экспериментальных работах Kassiteridi С. et al., 2015 [100], Fan J. et al., [80] и Carnagarin R et al, 2018 [74], в которых авторы наблюдали снижение артериального давления у лабораторных животных на фоне компенсации сосудистой дисфункции.

Вторым доказательством справедливости нашего предположения о положительном влиянии препарата галавит на количество поражений сосудистых стенок и локальных воспалительных реакций является динамика изменений микроциркуляторного русла. Как было описано выше, в литературном обзоре, Гогин Е.Е., 2004 считал, что самое яркое проявление дисфункции сосудистого эндотелия характерно для мелких артерий, а ведущим поражающим фактором является действие провоспалительных цитокинов на стенки артериол [15].

При стандартной антигипертензивной терапии снижается только уровень интерлейкина-6, содержание остальных провоспалительных цитокинов остаётся неизменным или незначительно уменьшается [88, 140, 157]. Иммуномодулятор галавит обратимо блокирует провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17) и тем самым, уменьшает выраженность локальных воспалительных реакций и активность иммунной системы в целом [36].

Свидетельством справедливости нашего предположения является полученные в ходе нашего исследования результаты компьютерной капилляроскопии – метода, позволяющего увидеть изменения микроциркуляторного русла. В ходе нашего исследования при проведении компьютерной капилляроскопии к концу 2-ой и 4-ой недели исследования мы наблюдали у пациентов основной группы уменьшение плотности сети капилляров на 23% по сравнению с больными контрольной группы. Кроме того, следует

отметить наличие тенденции к более выраженному уменьшению ширины периваскулярной зоны к концу 4-ой недели исследования у пациентов основной группы, чем у контрольной группы ( $85,4 \pm 5,0$  и  $92,4 \pm 6,9$  мкм соответственно). Мы предполагаем, что наличие данной тенденции, а не статистически значимого различия, связано с малым размером выборки пациентов (11 человек основной группы и 11 больных из контрольной группы).

Аналогичные данные были получены в ходе исследования Маколкина В.А. и соавт., 2003 [38]. В данной работе авторы наблюдали, что у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, на фоне эффективной терапии капилляры становились менее извитой формы и приобретали форму «косой шпильки», а плотность капиллярной сети и ширина периваскулярной зоны стремились к границам нормального диапазона [38].

Такие же изменения микроциркуляторного русла были зарегистрированы в работах Сиротина Б.З. и соавт., 2008 [46], Bosch A.J. et al, 2017 [99] и Lambova S.N. et al., 2018 [105].

Третий аргументом в пользу положительного влияния иммуномодулятора галавит на дисфункцию сосудистого эндотелия и локальные воспалительные процессы является снижение частоты возникновения гипертонических кризов у пациентов основной группы к концу 12-ти месяцев исследования на 10% по сравнению с контрольной группой.

Данный результат свидетельствует о стойкости эффектов даже однократного курса препарата галавит на организм пациентов, в связи с тем, что аминоксидигидрофталазиндион повышает резистентность сосудистого эндотелия к механическим поражениям, которым безусловно является высокое АД.

Можно предположить, что резистентность сосудистого эндотелия к механическим повреждениям обусловлена повышением его эластичности, что препятствует повреждению стенки артериального русла под действием высоких цифр артериального давления. Данную гипотезу подтверждают результаты исследований Латышевой Т.В. и соавт, 2004 [36], Ерофеева Ю.А., и соавт, 2003 [20] и Овчинникова И.И., 2003 [42].



#### **4.2. Влияние препарата галавит на клинические проявления астенического синдрома у пациентов, страдающих гипертонической болезнью**

При исследовании влияния препарата галавит на проявления астенического синдрома у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, изучали следующие показатели: значения уровней ситуативной и личностной тревожности у пациентов; оценки самочувствия пациентов основной и контрольной группы; суммарное число жалоб на клинические проявления астенического синдрома и распределение жалоб больных по симптомам астенического синдрома.

##### **Значения уровней ситуативной и личностной тревожности у пациентов**

В начале исследования у больных, основной и контрольной групп был зарегистрирован высокий уровень как ситуативной ( $60,2 \pm 1,8$  и  $61,6 \pm 1,7$  баллов соответственно), так и личностной тревожности ( $54,7 \pm 1,6$  и  $56,2 \pm 1,7$  баллов соответственно). К концу 2-ой недели наблюдения у пациентов основной группы отмечалось появление статистически значимых различий в значениях уровней ситуативной и личностной тревожности по сравнению с результатами больных контрольной группы.

Уровень ситуативной тревожности к концу 2-ой недели исследования у больных основной группы снизился до  $52,5 \pm 2,0$  баллов, а у пациентов контрольной группы – до  $56,4 \pm 1,8$  баллов ( $p < 0,05$ ). Уровень личностной тревожности у пациентов основной группы снизился до  $48,3 \pm 1,8$  баллов, а у больных контрольной группы – до  $51,8 \pm 1,6$  баллов ( $p < 0,05$ ).

Можно предположить, что снижение уровней ситуативной и личностной тревожности связаны со анксиолитической способностью препарата галавит, направленной на уменьшение активности симпатoadреналовой системы. Именно поэтому у 23 пациентов (44,2%) основной группы, уровень личностной

тревожности понизился до пределов нормального диапазона (46 баллов по шкале Спилбергера-Ханина).

Похожие данные были получены в работе Куликовой Т.Ю., Гуриной О.И. [34], где авторы изучали влияние препарата галавит на уровень тревожности у пациентов с невротическими и соматоформными расстройствами [34]. У этих больных исследователи наблюдали статистически значимое снижение уровня тревожности по шкале самооценки тревоги по Шихану и шкале тревожности Гамильтона [34].

Кроме того, в исследованиях Сыркина А.Л. и соавт. [50] и Дроздовой И.В., Дроздова В.А. (2008 г.) [18] авторы также отмечали повышение уровней ситуативной и личностной тревожности у больных с верифицированным диагнозом гипертонической болезни. Обе научные группы предположили, что повышение уровней ситуативной и личностной тревожности было связано с длительной активизацией симпатoadреналовой системы и предшествовало появлению астенического синдрома у пациентов.

В исследовании Исаевой Е.Р., Фещенко М.И. [24] авторы также наблюдали повышение уровней ситуационной и личностной тревожности у пациентов с высокими значениями АД. При анализе полученных результатов было выявлено, что высокий уровень ситуативной тревожности наблюдался у больных, у которых в психологическом статусе преобладали неврозы. У пациентов, длительно страдающих гипертонической болезнью, авторы зарегистрировали повышение уровня личностной тревожности, который понижался на фоне антигипертензивной терапии [24].

При сравнении оценок самочувствия пациентов основной и контрольной группы статистически значимые различия отмечались к концу 2-ой, 4-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования. Кроме того, больные основной группы оценивали самочувствие по сравнению с пациентами контрольной группы: к концу 2-ой недели исследования – в 1,1 раза выше; к концу 4-ой недели

исследования – в 1,2 раза выше; к концу 6-ти месяцев исследования – в 1,2 раза выше; к концу 12-ти месяцев исследования – в 1,2 раза выше.

Можно предположить, что динамика оценок самочувствия пациентов основной и контрольной группы связана с уменьшением чрезмерной активности симпатoadреналовой системы на фоне терапии препаратом галавит. По этой причине уже к концу 2-ой недели исследования были зарегистрированы статистически значимые различия между оценками самочувствия у пациентов основной и контрольной группы, а к концу 4-ой недели у всех больных оценки самочувствия стали максимальными.

Аналогичные результаты были получены в ходе исследования Hering D, Narkiewicz K., 2013 [93]. После оперативного пересечения симпатических нервов, иннервирующих почки, у пациентов наблюдалось снижение артериального давления и улучшение качества жизни: появилась бодрость, повысилось социальное функционирование, уменьшилось количество жалоб на печаль, усталость [93]. Авторы связали полученные результаты с блокированием влияния симпатoadреналовой системы на психический статус пациентов [93].

Похожие результаты также были зарегистрированы в ходе исследований Караевой Н.Т. [27] и Ализаде И.Г. [1].

В исследовании Караевой Н.Т. [27] у больных гипертонической болезнью наблюдалось улучшение самочувствия на фоне сочетания антигипертензивной терапии и сеансов аутоотрансфузии ультрафиолетово-обработанной крови [27]. Исследуемые пациенты отмечали повышение работоспособности, улучшение сна, уменьшение жалоб на головные боли и головокружение [27].

В работе Ализаде И.Г. было более подробно изучено влияние сеансов аутоотрансфузии крови на самочувствие больных гипертонической болезнью [1]. В ходе исследования на фоне аутоотрансфузии лазеро-обработанной крови у пациентов наблюдалось увеличение работоспособности, улучшение сна, уменьшение жалоб на головные боли [1]. При использовании сочетания антигипертензивной терапии и сеансов аутоотрансфузии магнитообработанной крови у больных были отмечены нормализация сна и уменьшение жалоб на

головные боли, головокружение и утомляемость, но менее выраженные по сравнению с аутотрансфузией лазеро-обработанной крови [1].

Для оценки динамики клинических проявлений астенического синдрома на фоне сочетания антигипертензивной терапии и препарата галавит изучалось суммарное количество жалоб пациентов на проявления астенического синдрома и распределение жалоб больных по симптомам астенического синдрома.

В начале исследования все пациенты, которые принимали участие в данном исследовании (104 человека), предъявляли 268 жалоб на клинические проявления астенического синдрома. К концу 2-ой недели исследования суммарное количество жалоб на проявления астенического синдрома у больных основной группы, по сравнению с пациентами контрольной группы уменьшилось на 15%, а к концу 4-ой недели исследования – на 33% меньше.

Кроме того, к концу 2-ой недели исследования пациенты основной группы высказали жалобы на симптомы астенического синдрома по сравнению с больными контрольной группы: на наличие утомляемости – на 25% меньше; на бессонницу – на 30% меньше; на неустойчивость настроения – на 23% меньше. К концу 4-ой недели исследования пациенты основной группы высказали жалобы по сравнению с больными контрольной группы: на неустойчивость настроения на 67% меньше; на раздражительность – на 20% меньше; на наличие утомляемости – на 26% меньше; на бессонницу – на 55% меньше; на поверхностный сон – на 25% меньше; на отсутствие утром чувства, что выспались – на 15% меньше.

Можно предположить, что иммуномодулятор галавит, снижая чрезмерную активность симпатoadреналовой системы, к концу 2-ой недели исследования больше воздействует на симпатическую нервную систему, чем на надпочечники. Свидетельством справедливости нашего предположения является более выраженное уменьшение частоты жалоб к концу 2-ой недели на клинические проявления астенического синдрома, связанные с симпатической нервной системой (утомляемость и неустойчивость настроения), чем обусловленные активацией надпочечников (бессонница). К концу 4-ой недели исследования

аминодигидрофталазиндион снижает активность всех отделов симпатoadреналовой системы.

Похожие данные были получены в работе Сыркина А.Л. и соавт. [50]. Авторы выявили, что для психо-эмоционального статуса пациентов, у которых была диагностирована гипертоническая болезнь, было характерно развитие тревожно-депрессивного состояния, дисфории и снижение работоспособности, которые уменьшались на фоне антигипертензивной терапии. В ходе исследования авторы предположили, что эти изменения психологического состояния больных связаны с длительной активацией симпатoadреналовой системы [50].

Симптомам астенического синдрома при гипертонической болезни было посвящено исследование Дроздовой И.В, Дроздова В.А. [18]. В данной работе было показано, что основным клиническим проявлением астенического синдрома у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, была раздражительность [18]. Кроме того, авторы наблюдали у больных появление жалоб на вялость и пессимизм [18].

Такие же жалобы у пациентов на фоне гипертонической болезни, были отмечены в исследовании Шаброва А.В, Соловьёвой С.Л. [59]. В этом исследовании было отмечено появление у пациентов жалоб на раздражительность, нарушения сна (бессонницу), эмоциональную лабильность, быструю утомляемость, из-за которой больные не могли завершить начатые дела. Также у пациентов наблюдались недовольство собой, сужение круга общения, многие люди считали себя тяжелобольными, что не соответствовало тяжести заболевания [59]. При анализе полученных данных авторы предположили, что эти психологические изменения у больных связаны с длительной чрезмерной активацией симпатoadреналовой системы и её влиянием на уровни личностной и ситуативной тревожности пациентов [59].

Таким образом, применение препарата галавит у больных с невротическими и соматоформными расстройствами дает выраженный положительный клинический эффект, уменьшает проявление астенического синдрома, тревожно-

депрессивного состояния за счет снижения активности симпатoadреналовой системы.

### **4.3. Влияние препарата галавит на иммунный статус пациентов, страдающих гипертонической болезнью**

При исследовании влияния препарата галавит на иммунную систему пациентов, страдающих гипертонической болезнью, изучались процентные содержание следующих показателей иммунного статуса в периферической крови: Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперы и Т-супрессоры); В-лимфоцитов и натуральных киллеров.

При изучении иммунного статуса пациентов основной и контрольной группы на фоне полученной в стационаре терапии были выявлены статистически значимые различия процентного содержания следующих показателей: Т-лимфоциты – к концу 2-ой недели исследования; В-лимфоциты – к концу 4-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования и натуральные киллеры – к концу 2-ой недели, 6-ти и 12-ти месяцев исследования.

При исследовании численности Т-хелперов и Т-супрессоров у пациентов основной и контрольной групп не было выявлено статистически значимых различий в течение всего периода наблюдения.

При анализе полученных данных обратило на себя внимание наличие статистически значимых различий у В-лимфоцитов и натуральных киллеров на фоне скудной реакции со стороны Т-лимфоцитов, что противоречило результатам доклинического исследования препарата галавит, проведенного Латышевой Т.В. и соавт. [36].

Принимая во внимание, что у 50 пациентов в клинической картине гипертонического криза преобладало влияние симпатической нервной системы (возбуждение, гиперемия лица, тошнота), а у 54 больных – чрезмерной активности надпочечников (заторможенность, бледность, рвота), и учитывая влияния галавит на активность симпатoadреналовой системы, было принято

решение о разделении пациентов основной и контрольной группы на подгруппы согласно клинической картине гипертонического криза для исключения возможного нивелирования результатов из-за разных патогенетических механизмов. Таким образом, пациенты основной и контрольной групп были разделены на I основную подгруппу (25 человек), I контрольную подгруппу (25 человек), II основную подгруппу (27 человек), и II контрольную подгруппу (27 человек). По возрасту, длительности гипертонической болезни, значению АД при поступлении в стационар больные этих четырех подгрупп не различались.

Как было показано ранее в ходе исследования у пациентов I основной подгруппы с повышенной активностью симпатической нервной системы к концу 2-ой и 4-ой недели исследования процентное количество Т-хелперов было больше ( $49,4 \pm 2,7\%$  и  $50,9 \pm 2,7\%$  соответственно), чем у больных соответствующей контрольной подгруппы ( $41,1 \pm 2,4\%$  и  $40,4 \pm 2,3\%$  соответственно) ( $p < 0,05$ ) и превысило верхнюю границу нормального диапазона [6]. Процентное количество остальных иммунных клеток (Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов и натуральных киллеров) находилось в пределах нормальных значений. Следует отметить, что при изучении динамики численности В-лимфоцитов у пациентов I основной подгруппы к концу 2-ой недели наблюдения также была отмечена тенденция к уменьшению процентного содержания В-лимфоцитов до  $12,8 \pm 1,0\%$ , а у больных I контрольной подгруппы – до  $14,0 \pm 2,0\%$ .

Таким образом, в ходе нашего исследования мы наблюдали стимулирующее действие препарата галавит на Т-лимфоциты, а именно на Т-хелперы, что полностью сочетается с данными Латышевой Т.В. и соавт [36]. При этом количество Т-хелперов превысило верхнюю границу нормального диапазона, что свидетельствует о небольшом количестве поражений сосудистого эндотелия, так как иммунные клетки находились в кровотоке, а не вышли в ткани. Кроме того, на фоне терапии препаратом галавит процентное количество В-лимфоцитов и натуральных киллеров находилось в пределах нормального диапазона, а численность В-лимфоцитов даже уменьшилась по сравнению с больными I

контрольной подгруппы, что также доказывает наше предположение о целостности стенки артерий и снижении локальных воспалительных реакций.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Гаврилюк В.П. и соавт. [14]. В этой работе в лечении пациентов, страдающих гипертонической болезнью, было использовано сочетание антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы) и препарата мексикор (антиоксидант) [14]. На фоне данной терапии у больных основной группы было зарегистрировано повышение уровня Т-лимфоцитов [14]. Авторы предположили, что препарат мексикор обладает иммуномодулирующими свойствами.

Похожие результаты были получены в ходе исследований Малашенковой И.К. [39], Ким И.С. [29], Караевой Н.Г. [27] и Ализаде И.Г. [1]. В работе Малашенковой И.К. [39] к концу 3-ей недели исследования у пациентов на фоне антигипертензивной терапии наблюдалось статистически значимое увеличение численности Т-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. При этом на фоне сочетания стандартной антигипертензивной терапии и плазмафереза увеличение численности Т-лимфоцитов было более выраженным, чем у больных, получавших только антигипертензивную терапию (исследование проводилось совместно с Ким И.С.) [39]. Автор предположила, что плазмаферез оказывал иммуномодулирующее действие на пациентов, страдающих гипертонической болезнью [39].

Более подробно влияние сочетания антигипертензивной терапии и плазмафереза на иммунный статус больных с гипертонической болезнью было изучено в работе Ким И.С. [29]. На фоне плазмафереза у пациентов основной группы, страдающих гипертонической болезнью, наблюдалось статистически значимое увеличение количества Т-лимфоцитов по сравнению с результатами контрольной группы [29]. Кроме того, у больных основной группы была отмечена оптимизация клинического течения гипертонической болезни (нормализация АД происходила в более короткие сроки, уменьшались дозы антигипертензивных препаратов) [29]. Полученные результаты позволили автору предположить, что



плазмаферез оказывал иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие на пациентов с гипертонической болезнью.

В исследовании Караевой Н.Г. [27] на фоне сочетания аутотрансфузии ультрафиолетово-обработанной крови и антигипертензивных препаратов было отмечено увеличение численности Т-лимфоцитов по сравнению с пациентами контрольной группы.

В работе Ализаде И.Г. [1] анализировалось влияние плазмафереза и аутотрансфузии лазерооблученной и магнитообработанной крови на иммунный статус больных артериальной гипертонией. В ходе исследования наблюдалось статистически достоверное увеличение как процентного, так и абсолютного количества Т-лимфоцитов у пациентов основной группы на фоне как плазмафереза, так и аутотрансфузии крови.

В ходе исследования у пациентов II основной подгруппы к концу 2-ой недели наблюдения было зарегистрировано резкое уменьшение процентного количества Т-лимфоцитов до нижней границы нормы, а численность Т-хелперов у некоторых больных стала ниже нормальных значений. У больных II контрольной подгруппы численность Т-лимфоцитов в течение всего периода исследования находилось в пределах нормального диапазона.

Численность натуральных киллеров у пациентов II основной подгруппы к концу 2-ой недели исследования количество превысило верхнюю границу нормального диапазона. К концу 6-ти месяцев наблюдения у больных II основной подгруппы было зарегистрировано увеличение численности этих клеток до верхней границы нормы. У больных II контрольной подгруппы численность натуральных киллеров в течение всего периода исследования находилось в пределах нормального диапазона.

Все остальные иммунные показатели (Т-супрессоры и В-лимфоциты) у пациентов II основной и II контрольной подгруппы в течение всего периода исследования находилось в пределах нормального диапазона.

Можно предположить, что резкое уменьшение численности Т-лимфоцитов и Т-хелперов к концу 2-ой недели наблюдения у пациентов II основной

подгруппы было связано с депонированием этих клеток в местах поражения сосудистого эндотелия, что свидетельствует о многочисленных повреждениях стенки артериального русла.

Кроме того, вторым доказательством нашей гипотезы о многочисленных глубоких поражениях сосудистого эндотелия и большого количества воспалительных очагов у больных контрольной группы, свидетельствует превышение численностью натуральных киллеров верхней границы нормального диапазона к концу 2-ой недели исследования. При этом процентное количество В-лимфоцитов оставалось в пределах нормальных значений.

Аналогичные данные были получены в исследовании Фролова А.К., Токаренко А.И. [53]. В данной работе в лечении пациентов, страдающих гипертонической болезнью, авторы использовали сочетание антигипертензивной терапии и сеансов гирудотерапии. При этом больные как основной, так и контрольной группы получали одну и ту же антигипертензивную терапию. При изучении иммунного статуса у пациентов основной группы на фоне сочетания антигипертензивной терапии и гирудотерапии отмечалось статистически значимое уменьшение численности Т-лимфоцитов и Т-хелперов по сравнению с больными контрольной группы. При этом уровень Т-супрессоров у пациентов основной группы был выше, чем у больных контрольной группы. В данной работе авторами было сделано предположение, что изменение численности Т-лимфоцитов и Т-хелперов обусловлено их перераспределением в организме пациентов и депонированием данных клеток в областях приставок медицинских пиявок. Статистически значимое повышение уровня Т-супрессоров у больных основной группы Фролов А.К. и Токаренко А.И. объясняли влиянием биологически активных веществ слюны медицинской пиявки, которые, попадая в кровь, влияли на иммунную систему пациентов.

Похожие результаты отмечал в работе Trott DW et al.,2019 [149]. В ходе исследования авторы наблюдали накопление Т-хелперов в тканях органов-мишеней у больных артериальной гипертонией [149]. При анализе

результатов Trott DW et al., 2019 предположили, что поступление иммунных клеток в ткани свидетельствует о наличии тяжелой дисфункции сосудистого эндотелия [9, 149].

В исследовании Малашенковой И.К. [39] у пациентов с гипертонической болезнью II стадии была отмечена тенденция к увеличению численности В-лимфоцитов. Аналогичные результаты также были получены в ходе исследования, проведенного Ким И.С. [29] и Ализаде И.Г. [1, 9].

Справедливость нашего предположения также подтверждают результаты исследования, проведенного Libby P, Hansson G.K. [110]. В этой работе авторы наблюдали, что у больных с гипертонической болезнью на фоне атеросклероза увеличивались численность В-лимфоцитов и содержание провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6) в плазме крови [9]

В исследовании Фролова А.К., Токаренко А.И. на фоне гирудотерапии у пациентов с гипертонической болезнью было отмечено увеличение численности натуральных киллеров [53]. Авторы предположили, что повышение уровня этих клеток было вызвано двумя причинами: поражением тканей пациентов в области кожно-висцеральных шунтов в местах приставок медицинской пиявки и участием натуральных киллеров в ликвидации чрезмерно активизированных Т- и В-лимфоцитов при помощи апоптоза [9, 53].

Также повышение уровня натуральных киллеров было зарегистрировано у больных, страдающих гипертонической болезнью, в ходе исследования, проведенного Трушиной Э.Н, Мустафиной О.К. и соавт. [9, 51]. Авторы предположили, что повышение численности натуральных киллеров связано с множественными поражениями сосудистого эндотелия.

В работе Getz G.S., Reardon C. A. [84] авторы наблюдали увеличение численности натуральных киллеров в плазме крови на фоне поражений сосудистого эндотелия. Авторы связали повышение уровня натуральных киллеров с периодически возникающим воспалением в атеросклеротических бляшках [9, 84].

Таким образом, включение препарата галавит в комплексное лечение больных с гипертонической болезнью способствовало более быстрому достижению целевого значения АД, уменьшению количества жалоб пациентов на клинические проявления астенического синдрома, которые сопровождают кризовое течение гипертонической болезни, нормализации капиллярной сети, восстановлению целостности стенки артерий и снижению локальных воспалительных реакций, за счет иммуностимулирующего, иммуномодулирующего и противовоспалительного эффектов, которые прослеживались у больных с повышенной активностью симпатической нервной системы.

Все вышеперечисленные эффекты позволяют считать, что включение препарата галавит в комплексное лечение больных с гипертонической болезнью является обоснованным, влияют на механизм развития гипертонической болезни и требуют продолжения изучения, отработки более четких практических рекомендаций по схемам применения и показаний.

## Выводы

1. Иммуномодулятор галавит достоверно ( $p < 0,05$ ) сокращает сроки нормализации АД на 25% быстрее (9 дней) по сравнению со сроками у больных гипертонической болезнью в контрольной группе (12 дней).
2. Пациенты основной группы, получавшие галавит, находились в стационаре на 33% меньше (10,7 дня), что достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от сроков госпитализации больных гипертонической болезнью из контрольной группы (15,9 дня). Количество гипертонических кризов в течение года после курса галавита имеет тенденцию к уменьшению.
3. На фоне лечения галавитом достоверно уменьшаются жалобы на проявления астенического синдрома, особенно на бессонницу (на 55%) и лабильность настроения (на 67%).
4. При лечении галавитом, у больных гипертонической болезнью, статистически значимо снижается уровень как личностной ( $P < 0,05$ ), так и ситуативной ( $P < 0,05$ ) тревожности по сравнению с больными контрольной группы.
5. Иммуномодулятор галавит у больных гипертонической болезнью преимущественно влияет на Т-лимфоциты, Т-хелперы и натуральные киллеры, чем на Т-супрессоры и В-лимфоциты.
6. При лечении галавитом достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшается плотность сети капилляров по сравнению со снижением плотности сети капилляров на фоне стандартной антигипертензивной терапии ( $8,4 \pm 0,8^*$  и  $10,6 \pm 0,7$  – на 2-ой неделе;  $7,1 \pm 0,7^*$  и  $9,1 \pm 0,8$  – на 4-ой неделе соответственно).

## Практические рекомендации

1. Галавит в комплексном лечении на 25% быстрее нормализует АД больным с гипертоническим кризом на фоне гипертонической болезни (к 9 дню госпитализации с галавитом и к 12 дню без него).
2. Галавит в течение 10 дней в дозе 100 мг в сутки вместе с антигипертензивной терапией позволяет сократить на 33% длительность госпитализации пациентов, поступивших в связи с гипертоническим кризом.
3. Галавит в комплексной терапии больных гипертонической болезнью достоверно улучшает состояние микроциркуляторного русла.

**Список сокращений и условных обозначений**

АГ – артериальная гипертензия;

АД – артериальное давление;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ВЭМ -проба – велоэргометрическая проба;

ГМК – гладкомышечные клетки;

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИЛ – интерлейкин;

КФК-МБ – креатининфосфокиназа МБ;

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности;

НСТ-тест – тест с нитросиним тетразолием;

РМОАГ – Российское медицинское общество по артериальной гипертензии;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

ФК – функциональный класс;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭхоКГ – эхокардиография;

CD (cluster differentiation) – кластерная дифференцировка иммунных клеток;

ICAM-1 (intracellular cell adhesion molecule-1) – молекула межклеточной адгезии 1 типа;

INF- $\gamma$  – интерферон  $\gamma$ ;

НК-клетки – натуральные киллеры;

NO – оксид азота (II);

NYHA – Нью-йоркская ассоциация сердца;

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) – васкулярная молекула клеточной адгезии 1 типа;

### Список литературы

1. Ализаде И.Г. Автореферат к диссертации на соискание степени д.м.н. «Экстракорпоральные методы в комплексном лечении больных гипертонической болезнью». Баку, 1996 : 44 с.
2. Алятин Ю.С., Турьянов М.Х. Роль Галавита в лечении больных хроническим вирусным гепатитом. – Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 5:46-51.
3. Ананченко В.Г., Кузнецов С.В., Стрижова Н.В. Лечение больных гипертонической болезнью с помощью плазмофереза. – Клиническая медицина. 1989; 7: 40-42.
4. Ананченко В.Г., Проскурников Г.А., Стрельцова Т.В., Алисова О.Ю. Опыт лазерной терапии в условиях стационара и поликлиники. – Проблемы лазерной медицины. Материалы 4 Международного конгресса, посвященного 10-летию Московского областного центра лазерной хирургии. Москва-Видное, 1997: 155-156.
5. Ананченко В.Г., Стрижова Н.В., Архипова С.Н. Перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гипертонической болезни. – Российский медицинский журнал. 2008; 4: 48-51.
6. Архипова С.Н., Литвицкий П.Ф., Стрижова Н.В., Ананченко В.Г. Влияние препарата с иммуномодулирующим действием «Галавит» на содержание в крови субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. – Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 4: 26-30.
7. Архипова С.Н., Литвицкий П.Ф., Стрижова Н.В., Ананченко В.Г. Влияние препарата с иммуномодулирующим действием «Галавит» на патогенез и клиническое течение гипертонической болезни. – Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 3: 52-58.



8. Архипова С.Н., Стрижова Н.В., Литвицкий П.Ф., Матиенко И.В. Влияние Галавита на иммунный статус пациента с гипертонической болезнью. – Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 12(3): 204-212 doi org/10.17116/kardio 201921031204.
9. Архипова С.Н., Стрижова Н.В., Литвицкий П.Ф., Матиенко И.В. Влияние алавита на иммунный статус пациента с гипертонической болезнью.– Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 12(3): 204-212.
10. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. – CONSILIUM medicum. 2004; 6(5): 13-19.
11. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Гатагонова Т.М., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Чазова И.Е., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространённость, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4): 4-14.
12. Ваколюк Р.М. Диссертация «Клиническое значение определения функциональной активности нейтрофилов при гипертонической болезни». М., 1989: 223 с.
13. Вельшер Л.З., Генс Г.П., Германов А.Б., Гришина Т.И., Израилов Р.Е., Коробкова Л.И., Станулис А.И., Щепеляев Д.О. Роль имунномодулятора ГАЛАВИТ в онкологической и хирургической практике. – Практическая медицина. 2003; 5: 1-5.
14. Гаврилюк В.П., Горетая М.О., Конопля Е.Н., Михин В.П. Нарушения иммунного статуса и иммунокоррекция у больных гипертонической болезнью. – Вестник новых медицинских технологий. 2007; 14(2): 49-50.
15. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. – Consilium Medicum. 2004; 6(5): 16-20.
16. Гулеватый Г.В. Диссертация «Эффективность восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование, при использовании сочетанных физических факторов». –

- Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны РФ. 2007: 142 с.
17. Гурфингель Ю.И., Каце Н.В., Макеева О.В., Михайлов В.М. Возможности использования неинвазивной компьютерной капилляроскопии в космической медицине и в клинической практике. – Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: Физические подходы и клиническая практика, Выпуск 2/ Под редакцией Назирова Р.Р. – М.: Книжный дом «Университет». 2010: 206с.
  18. Дроздова И.В, Дроздов В.А. Психоэмоциональный стресс как фактор риска у больных артериальной гипертензией. – Международный медицинский журнал. 2008; 3: 39-44.
  19. Еникеев А.Х. Диссертация «Особенности развития гипертонической болезни при хроническом психоэмоциональном напряжении, возможности немедикаментозных методов лечения». – Государственный Институт усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации. 2006: 137с.
  20. Ерофеева Ю.А., Иваников И.О., Ульянов В.И. Исследования эффективности применения различных форм аппликаций ГАЛАВИТА в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. – Лечащий врач. 2003; 5: 77.
  21. Железных Е.А., Данилогорская Ю.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щедрыгина А.А., Павлов Н.А., Тишман М.И. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью. – Кардиология. 2016; 56(3): 19-24. doi: 10.18565/cardio.2016.3.19-24.
  22. Зиганшина Л.Е. Большой справочник лекарственных средств. – М.: «Гэотар-Мед», 2011: 3344 с.
  23. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Галавит в терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции. – Новые лекарства. 2003; 3: 17-20.

24. Исаева Е.Р., Фещенко М.И. Психологические механизмы адаптации к стрессу у больных психосоматическими и невротическими связанными со стрессом расстройствами. – Вестник Южно-уральского государственного университета. Серия :Психология. 2010; 10: 91-96.
25. Каграманова Ж.А., Стрижаков А.Н., Якубович Д.В. Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных с острым воспалением придатков матки. – Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3(1): 26-29.
26. Каплан М.А., Медведева З.Г., Петров В.Н., Цыб А.Ф. Влияние ГАЛАВИТА на уровень хемилюминесцентной активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных. – Международный медицинский журнал. 2000; 5: 417-420.
27. Караева Н.Т. Автореферат к диссертации на соискание степени к.м.н. «Использование аутотрансфузии ультрафиолетово-облученной крови в комплексном лечении больных гипертонической болезнью с учетом показателей иммунной системы». М, 1992: 17 с.
28. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). – СПб.: Изд. «Интермедика», 2001, 304 с.
29. Ким И.С. Автореферат к диссертации «Клиническое значение энергетических ферментов лимфоцитов периферической крови у больных гипертонической болезнью и их динамика под влиянием лечения». М., 1990: 21 с.
30. Климов А.Н., Кульчинская Г.Н. Атеросклероз и липопротеиды. Санкт-Петербург: «Питер». 1995; 387 с.
31. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б., Гришина Т.И., Станулис А.И., Гене Г.П., Шепеляев Д.О., Израилов Р.Б. Роль иммуномодулятора галавит в онкологической и хирургической практике. – Российский биотерапевтический журнал, 2004; 3(3): 87-92.
32. Кудревич Ю.В. Диссертация «Взаимосвязь липидного спектра крови с нарушениями иммунного статуса у больных ишемической болезнью сердца

- и гипертонической болезнью». – ФГУЗ "Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины". 2008: 200 с.
33. Кудрявцев А.А. Диссертация «Анализ фармакотерапии пациентов АГ II и III степени с ГЛЖ при комплексном лечении с применением иглорефлексотерапии». – ГУ НЦ Биомедицинских технологий РАМН и ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития России. 2011: 130с.
34. Куликова Т.Ю., Гурина О.И. Применение иммуномодулятора галавит у больных с невротическими и соматоформными расстройствами. – Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6(2): 88-90.
35. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. Санкт-Петербург: «Фолиант». 2002; 417 с.
36. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора галавит – Российский Аллергологический журнал. 2004; 1: 77-81.
37. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Медицина, 2004. – 135 с.
38. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Богданова Э.А., Камшилина Л.С., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. – Кардиология. 2003;5:60-67.
39. Малашенкова И.К. Автореферат к диссертации «Клиническое значение иммунологических нарушений при гипертонической болезни». М., 1989: 25 с.
40. Мартынов А.И., Моисеев В.С., Мухин Н.А. Внутренние болезни, том 1. – М.: «Геотар-Мед». 2018: 960 с.
41. Овчинников Б.В., Костюк Г.П., Дьяконов И.Ф. Технологии сохранения и укрепления психического здоровья. – Санкт-Петербург: СпецЛит. 2010: 303с.

42. Овчинников И.И. Эффективность Галавита при приеме внутрь и параульцеральных инъекциях для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Лечащий врач. 2003; 5: 67-76.
43. Ратнер Н.А. Артериальные гипертонии. М., 1974. 416 с.
44. Свиженко А.А. Диссертация «Применение фото-вибро-акустических воздействий в комплексной терапии гипертонической болезни у больных пожилого возраста». – ФГОУ Институт повышения квалификации Федерального Медико-Биологического агентства. 2009: 129 с.
45. Сибиряк С.В., Юсупов Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое методическое руководство. – Уфа, 1997. – 24 с.
46. Сиротин Б.З, Жмерицкий К.В. Микроциркуляция: влияние лекарственных препаратов. – Хабаровск: Издательство ДВГМУ. 2010: 128 с. -43
47. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокардиология. – М: МИА. 2005: 784 с.
48. Стрижова Н.В. ГАЛАВИТ в лечении больных миомой матки репродуктивного возраста. – Лечащий врач. 2003; 7: 45.
49. Сыркин А.Л. Дифференциальная диагностика болезней сердца. М: «МИА». 2017. – 352с.
50. Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю., Дробижев М.Ю., Висуров С.А., Медведев В.Э. Клинические и психосоматические особенности течения гипертонической болезни в условиях хронического стресса. Клиническая медицина. 2008; 2: 23-26.
51. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Богданов А.Р., Сенцова Т.Б., Залетова Т.С., Кузнецов В.Д. Клеточный иммунитет у больных с артериальной гипертонией и ожирением. – Вопросы питания. – 2012 год. – №4. – С.19-26.
52. Турьянов М.Х. Испытания ГАЛАВИТА в лечение больных с кишечными инфекциями на кафедре инфекционных болезней Российской Медицинской Академии Постдипломного образования. – Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - М.: 1999. – Т.127, Приложение 2. – С.9-10.

53. Фролов А.К., Токаренко А.И. Изменения иммунитета у больных гипертонической болезнью под влиянием биологически активных веществ медицинской пиявки. Запорожский медицинский журнал. 2011; 13(2): 23-26.
54. Хаитов Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. Иммуноterapia: руководство для врачей. М.: «Гэотар-Мед», 2018: 768 с.
55. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение. – CONSILIUM PROVVISORUM. 2004; 3(4): 3-15.
56. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2011: 624 с.
57. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
58. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Возможности рациональной комбинированной антигипертензивной терапии: итоги международного клинического исследования ГЕМЕРА. Терапевтический архив. 2013; 8 (10):10-22.
59. Шабров А.В, Соловьёва С.Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению. – СПб, «Символ Плюс». – 2011. – 288с.
60. 2013 European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J. Hypertension. 2013; 31(7): 1281-1357.
61. Agita A., Alsagaff M.T. Inflammation, Immunity, and Hypertension. Acta Med Indones. 2017; 49(2): 158-165.
62. Anders H.J., Baumann M., Tripepi G., Mallamaci F. Immunity in arterial hypertension: associations or causalities? Nephrol Dial Transplant. 2015; 30(12): 1959-1964. doi: 10.1093/ndt/gfv057.
63. Aresvik D.M, Overland T., Lima K., Pettersen R.D., Abrahamsen T.G. Lymphocyte apoptosis and FAS expression in patients with 22q11.2 deletion

- syndrome. *J. Clin. Immunol.* 2019; 39(1); 65-74. doi: 10.1007/s10875-018-0579-7.
64. Balasubramanian D., A. Lopez Gelston C., Rutkowski J.M., Mitchell B.M. Immune cell trafficking, lymphatics and hypertension. *BJP.* 2019; 176 (12): 1978-1988 doi: 10.1111/bph.14370.
65. Banek C.T., Knuepfer M.M., Foss J.D., Fiege J.K., Asirvatham-Jeyaraj N., Van Helden D., Shimizu Y., Osborn J.W. Resting afferent renal nerve discharge and renal inflammation: Elucidating the role of afferent and efferent renal nerves in DOCA-salt hypertension. *Hypertension.* 2016; 68(8): 1415-1423. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07850.
66. Bao H., Yao Q.P., Huang K., Chen X.H., Han Y., Jiang Z.L., Gao L.Z., Qi Y.X. Platelet-derived miR-142-3p induces apoptosis of endothelial cells in hypertension. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2017; 63(4): 3-9. doi: 10.14715/cmb/2017.63.4.1.
67. Batchu S.N., Dugbartey G.J., Wadosky K.M., Mickelsen D.M., Ko K.A., Wood R.W., Zhao Y., Yang X., Fowell D.J., Korshunov V.A. Innate immune cells are regulated by Axl in hypertensive kidney. *Am.J. Pathol.* 2018; 188(8): 1794-1806. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.04.013.
68. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
69. Bomfim G.F., Bruno Assis Cau S., Santos Bruno A., Garcia Fedoce A., Carneiro F.S. Hypertension: A New Treatment for an Old Disease? Targeting the Immune System. *Br J Pharmacol.*, 2019; 176(12): 2028-2048. doi: 10.1111/bph.14436.
70. Caillon A., Mian M.O.R., Fraulob-Aquino J.C., Huo K.G., Barhoumi T., Ouerd S., Sinnaeve P.R, Paradis P., Schiffrin E.L.  $\gamma\delta$  T Cells Mediate Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Injury. *Circulation.* 2017; 135(22): 2155-2162. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027058.

71. Cao H., Bhuyan A.A.M., Umbach A.T., Bissinger R., Gawaz M., Lang F. Inhibitory Effect of Afatinib on Platelet Activation and Apoptosis. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 43(6): 2264-2276. doi: 10.1159/000484377.
72. Cao W., Zhang D., Li Q., Liu Y., Jing S., Cui J., Xu W., Li S., Liu J., Yu B. Biomechanical stretch induces inflammation, proliferation, and migration by activating NFAT5 in arterial smooth muscle cells. *Inflammation.* 2017; 40(6): 2129-2136. doi: 10.1007/s10753-017-0653-y.
73. Carinelli S., Xufre C., Martí M., Pividori M.I. Interferon Gamma Transcript Detection on T Cells Based on Magnetic Actuation and Multiplex Double-Tagging Electrochemical Genosensing. *Biosens bioelectron.* 2018; 117: 183-190. doi: 10.1016/j.bios.2018.05.030.
74. Carnagarin R., Maria Zaldivia T.K., Karlheinz P., Schlaich M.P. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol.*, 2019; 176(12): 1839-1852. doi: 10.1111/bph.14481.
75. Chan C.T., Sobey C.G., Lieu M., Ferens D., Kett M.M., Diep H., Kim H.A., Krishnan S.M., Lewis C.V., Salimova E., Tipping P., Vinh A., Samuel C.S., Peter K., Guzik T.J., Kyaw T.S., Toh B.H., Bobik A., Drummond G.R. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension.* 2015; 66: 1023-1033. doi: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.115.05779.
76. Davies J.R., Rudd J.H., Weissberg P.L. Molecular and Metabolic Imaging of Atherosclerosis. *The Journal of nuclear medicine.* 2004; 45(11): 1898-1907.
77. De Faria A.P., Ritter A.M., Sabbatini A.R., Correa N.B., Brunelli V., Modolo R., Moreno H. Deregulation of soluble adhesion molecules in resistant hypertension and its role in cardiovascular remodeling. *Circ J.* 2016; 80(5): 1196-1201. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0058.
78. De Silva T.M., Li Y., Kinzenbaw D.A., Sigmund C.D., Faraci F.M. Endothelial PPARgamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) is essential for



- preventing endothelial dysfunction with aging. *Hypertension*. 2018; 72(1): 227-234. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10799.
79. Dorr O., Liebetrau C., Mollmann H., Gaede L., Troidl C., Rixe J., Hamm C., Nef H. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and endothelial adhesion molecules (intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1) as predictive markers for blood pressure reduction after renal sympathetic denervation. *Hypertension*. 2014; 63(5): 984-990. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02266.
80. Fan J., Kitajima S., Watanabe T., Xu J., Zhang J., Liu E., Chen Y.E. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacol Ther*. 2015; 146: 104-19. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.009.
81. Foss J.D., Fink G.D., Osborn J.W. Differential role of afferent and efferent renal nerves in the maintenance of early- and late-phase Dahl S hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 310(3): 262-267. doi: 10.1152/ajpregu.00408.2015.
82. Franco M., Perez-Mendez O., Kulthinee S., Navar LG. Integration of purinergic and angiotensin II receptor function in renal vascular responses and renal injury in angiotensin II-dependent hypertension. *Purinergic Signal*. 2019; 15(2): 277-285. doi: 10.1007/s11302-019-09662-5.
83. Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin. Sci (Lond.)*. 2018; 132(12): 1243-1252. doi: 10.1042/CS20180306.
84. Getz G.S., Reardon C.A. Natural Killer T Cells in Atherosclerosis. *Nav. Rev. Cardiol*. 2017; 14(5): 304-314. doi: 10.1038/nrcardio.2017.2.
85. Gonzalez G.E., Rhaleb N.E., D'Ambrosio M.A., Nakagawa P., Liao T.D., Peterson E.L., Leung P., Dai X., Janic B., Liu Y.H., Yang X.P., Carretero O.A. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 311(5): 1287-1296. doi: 10.1152/ajpheart.00096.2016.

86. Grootaert M.O.J., Moulis M., Roth L., Martinet W., Vindis C., Bennett M.R., De Meyer G.R.Y. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2018; 114: 622-634. doi: 10.1093/cvr/cvy007.
87. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A., McCann L.A., Rahman A., Dikalov S., Goronzy J., Weyand C., Harrison D.G. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007; 204(10): 2449-2460. doi: 10.1084/jem.20070657.
88. Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc. Res*. 2017; 113(9): 1009-1023. doi: 10.1093/cvr/cvx108.
89. Hamidzadeh K., Christensen S.M., Dalby E., Chandrasekaran P., Mosser D.M. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation. *Annu Rev Physiol*. 2017; 79: 567-592. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034348.
90. Harrison D.G. The immune system in hypertension. *Trans.Am. Clin Climatol Assoc*. 2014; 125: 130-140.
91. Hayashi K., Makino A., Kakoi D. Remodeling of arterial wall: Response to changes in both blood flow and blood pressure. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2018; 77: 475-484. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.10.003.
92. Hering D., Lambert E.A., Marusic P., Walton A.S., Krum H., Lambert G.W., Esler M.D., Schlaich M.P. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013; 61(2): 457-464. doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.111.00194.
93. Hering D., Narkiewicz K. Sympathetic nervous system and arterial hypertension: new perspectives, new data. *Kardiologia Polska*. 2013; 71, 5: 441-446. doi: 10.5603/KP.2013.0089.
94. Heusser K., Tank J., Brinkmann J., Menne J., Kaufeld J., Linnenweber-Held S., Joachim B., Wilhelmi M., Diedrich A., Haller H., Jordan J. Acute Response to

- Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients with Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(3): 585-591. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06486.
95. Itani H.A., McMaster W.G., Saleh M.A., Nazarewicz R.R., Mikołajczyk T.P., Kaszuba A., Konior A., Prejbisz A., Januszewicz A., Norlander A.E., Chen W., Bonami R.H., Marshall A.F., Poffenberger G., Weyand C.M., Madhur M.S., Moore D.J., Harrison D.G., Guzik T.J. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension*. 2016; 68(1): 123-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237.
96. Junqueira C.L.C., Magalhaes M.E.C., Brandao A.A., Ferreira E., Junqueira A.S.M., Neto J.F.N., Souza M.D.G.C., Bottino D.A., Bouskela E. Evaluation of endothelial function by VOP and inflammatory biomarkers in patients with arterial hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2018; 32(2): 105-113. doi: 10.1038/s41371-017-0024-z.
97. Kamat N.V., Thabet S.R., Xiao L., Saleh M.A., Kirabo A., Madhur M.S., Delpire E., Harrison D.G., McDonough A.A. Renal transporter activation during angiotensin II hypertension is blunted in *INF- $\gamma$* <sup>-/-</sup> and *IL-17*<sup>-/-</sup> mice. *Hypertension*. 2015; 65(3): 569-576. doi: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.114.04975.
98. Kamenskiy A., Seas A., Deegaan P., Desyatova A., Bohlim N., Poulson W., MacTaggart J. In situ longitudinal pre-stretch in the human femoropopliteal artery. *Acta Biomater*. 2016; 32: 231-237. doi: 10.1016/j.actbio.2016.01.002.
99. Kannenkeril D., Harazny J.M., Bosch A., Ott C., Michelson G., Schmieder R.E., Friedrich S. Retinal vascular resistance in arterial hypertension. *Blood Press*. 2018; 27(2): 82-87. doi: 10.1080/08037051.2017.1393311.
100. Kassiteridi C., Monaco C. Macrophages and Dendritic Cells: The Usual Suspects in Atherogenesis. *Curr.Drug.Targets*. 2015; 16(4): 373-382. doi: 10.2174/1389450116666150330115809.

101. Khambhati J., Lee S.K., Kindya B., Dhindsa D., Sandesara P.B., Quyyumi A.A. Endothelial Dysfunction and Essential Hypertension. *Hypertens J.* 2017; 3(2): 81-88. doi: 10.5005/jp-journals-10043-0076.
102. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 511-540. doi: 10.1007/5584\_2016\_90.
103. Krishnan S.M, Ling Y.H., Huuskes B.M., Ferens D.M., Saini N., Chan C.T., Diep H., Kett M.M., Samuel C.S., Kemp-Harper B.K., Robertson A.A.B., Cooper M.A., Karlheinz P., Latz E., Mansell A.S., Sobey C.G., Drummond G.R., Vinh A. Pharmacological Inhibition of the NLRP3 Inflammasome Reduces Blood Pressure, Renal Damage, and Dysfunction in Salt-Sensitive Hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2019; 115(4): 776-787. doi: 10.1093/cvr/cvy252.
104. Krishnan S.M., Dowling J.K., Ling Y., Diep H.H., Chan C.T., Ferens D., Kett M.M., Pinar A., Samuel C.S., Vinh A., Arumugam T.V., Hewitson T.D., Kemp-Harper B.K., Robertson A.A.B., Cooper M.A., Latz E., Mansell A., Sobey C.G., Drummond G.R. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice. *British Journal of Pharmacology.* 2016; 173: 752-765. doi: 10.1111/bph.13230.
105. Lambova S.N., Muller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy of fingers and toes - variations of normal. *Curr Rheumatol Rev.* 2018; 14(1): 28-35. doi: 10.2174/1573397113666170726120344.
106. Langford A.T., Solid C.A., Gann L.C., Rabinowich E.P., Williams S.K., Seixas A.A. Belief about the causes of hypertension and associations with pro-health behaviors. *Health Psychol.* 2018; 37(12): 1092-1101. doi: 10.1037/hea0000687.
107. Laurent S., Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res.* 2015; 116: 1007-1021. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596.
108. Ley K. 2015 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: Protective Autoimmunity in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36(3): 429-438. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306009.

109. Li Y., Gu H., Fok H., Alastruey J., Chowienczyk P. Forward and backward pressure waveform morphology in hypertension. *Hypertension*. 2017; 69: 375-381. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08089.
110. Libby P., Hansson G.K. Taming Immune and Inflammatory Responses to Treat Atherosclerosis. *J.Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(2): 173-176. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.081.
111. Libby P., Lichtmann A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013; 38(6): 1092-1104. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.009.
112. Libby P., Loscalzo J., Ridker P., Farkouh M.E., Hsue P.Y., Fuster V., Hasan A.A., Amar S. Inflammation, immunity, and infection in Atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J.Am. Coll.Cardiol.* 2018; 72(17): 2071-2081. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
113. Lopez Gelston C.A., Mitchell B.M. Recent Advances in Immunity and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017; 30(7): 643-652. doi: 10.1093/ajh/hpx011.
114. Lu Y., Wang X., Yang G., Liu X., Xu M. Effects of chronic intractable insomnia on inflammatory cytokines, blood pressure characteristics, and antihypertensive efficacy in hypertensive patients. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 9259–9264. doi: 10.12659/MSM.911997.
115. Madej A., Dabek J., Majewski M., Szuta J. Effect of Perindopril and Bisoprolol on IL-2, INF- $\gamma$ , hs-CRP and T-cell stimulation and correlations with blood pressure in mild and moderate hypertension. *Int.J.Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 56(9): 393-399. doi: 10.5414/CP203249.
116. Martinez-Quinones P., McCarthy C.G., Watts S.W., Klee N.S., Komic A., Calmasini F.B., Priviero F., Warner A., Chenghao Y., Wenceslau C.F. Hypertension Induced Morphological and Physiological Changes in Cells of the Arterial Wall. *Am J Hypertens*. 2018; 31(10): 1067-1078. doi: 10.1093/ajh/hpy083.

117. Mattson D.L. Infiltrating immune cells in the kidney in salt-sensitive hypertension and renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307(5): 499-508. doi: 10.1152/ajprenal.00258.2014.
118. McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S., Harrison D.G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015; 116(6): 1022-1033. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697.
119. Mian M.O., Barhoumi T., Briet M., Paradis P., Schiffrin E. Deficiency of T-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses. *Journal of Hypertension*. 2016; 34(1): 97-108. doi: 10.1097/HJH.0000000000000761.
120. Mikolajczyk T.P., Nosalski R., Szczepaniak P., Budzyn K., Osmenda G., Skiba D., Sagan A., Wu J., Vinh A., Marvar P.J., Guzik B., Podolec J., Drummond G., Lob H.E., Harrison D.G., Guzik T.J. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension *FASEB J*. 2016; 30(5): 1987-1999. doi: 10.1096/fj.201500088R.
121. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *J. Exp. Med*. 2018; 215 (1): 21-33. doi: 10.1084/jem.20171773.
122. Orso E., Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clin. Res. Cardiol. Suppl*. 2017; 12 (Suppl 1): 31-37. doi: 10.1007/s11789-017-0084-1.
123. Ouyang Y., Wu H., Tan A., Yang H., Gao Y., Li H., Lu S., Hu Y., Tang X., Zhang H. E-selectin gene polymorphism (A561C) and essential hypertension. Meta-analysis in the Chinese population. *Herz*. 2015; 40 Suppl 2: 197-202. doi: 10.1007/s00059-014-4122-1.
124. Pollow D.P., Uhrlaub J., Romero-Aleshire M.J., Sandberg K., Nicolich-Zugich, Brooks H.L. et al. Sex differences in T-lymphocyte infiltration and development of angiotensin II hypertension. *Hypertension*. 2014; 64(2): 384-390. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03581.

125. Raptis V., Bakogiannis C., Loutradis C., Boutou A.K., Sioulis A., Balaskas E., Zebekakis P., Sarafidis P.A. Serum Fas ligand, serum myostatin and urine TGF- $\beta$ 1 are elevated in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with impaired and preserved renal function. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43: 744-754. doi: 10.1159/000489911.
126. Rizzoni D., Agabiti Rosei C., De Ciuceis C., Semeraro F., Rizzoni M., Docchio F. New methods to study the microcirculation. *Am J Hypertens.* 2018; 1(3): 265-273. doi: 10.1093/ajh/hpx211.
127. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017; 97(3): 1127-1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
128. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine.* 1999; 340(2): 115-126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
129. Rubio-Ruiz M.E., Pérez-Torres I., Soto M.E., Pastelín G., Guarner-Lans V. Aging in blood vessels. Medicinal agents FOR systemic arterial hypertension in the elderly. *Ageing Res Rev.* 2014; 18: 132-147. doi: 10.1016/j.arr.2014.10.001.
130. Rudenmiller N., Lund H., Jacob H.J., Geurts A.M., Mattson D.L. CD27 modulates blood pressure by altering T-lymphocyte infiltration in the kidney. *Hypertension.* 2014; 63(3): 559-564. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02191.
131. Sardar P., Bhatt D.L., Kirtane A.J., Kennedy K.F., Chatterjee S., Giri J., Soukas P.A., White W.B., Parikh S.A., Aronow H.D. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019; 73(13): 1633-1642. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.082.
132. Sata Y., Hering D., Head G.A., Walton A.S., Peter K., Marusic P., Duval J., Lee R., Hammond L.J., Lambert E.A., Lambert G.W., Esler M.D., Schlaich M.P. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of blood pressure response to renal denervation. *J Hypertens.* 2018; 36(6): 1414-1422. doi: 10.1097/HJH.0000000000001682.

133. Saxena T., Ali A.O., Saxena M. Pathphysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018; 16(12): 879-887. doi: 10.1080/14779072.2018.1540301.
134. Schwartz J.C., Gibson M.S., Heimeier D., Koren S., Phillippy A.M., Bickhart D.M., Smith T.P.L., Medrano J.F., Hammond J.A. The evolution of the natural killer complex; a comparison between mammals using new high-quality genome assemblies and targeted annotation. *Hammond Immunogenetics.* 2017; 69: 255-269. doi: 10.1007/s00251-017-0973-y.
135. Shen M., Morton J., Davidge St., Kassiri Z. Loss of smooth muscle cell disintegrin and metalloproteinase 17 transiently suppresses angiotensin II-induced hypertension and end-organ damage. *J Mol Cell Cardiol.* 2017; 103: 11-21. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.12.001.
136. Shi Y., Liu B., Wang C.S., Yang C.S. MST1 down-regulation in decreasing apoptosis of aortic dissection smooth muscle cell apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(7): 2044-2051. doi: 10.26355/eurrev\_201804\_14734.
137. Singh M., Singh A.K., Pandey P., Chandra S., Singh K.A., Gambhir I.S. Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2016; 38(3): 268-277. doi: 10.3109/10641963.2015.1116543.
138. Small H.Y., Migliarino S., Czesnikiewicz-Guzik M., Guzik T.J. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine.* 2018; 125: 104-115. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085.
139. Small H.Y., Nosalski R., Morgan H., Beattie E., Guzik T.J., Graham D., Delles C. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and natural killer cells in uterine artery function and pregnancy outcome in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 2016; 68(5): 1298-1307. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07933.
140. Smykiewicz P., Segiet A., Keag M., Zera T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech Ageing Dev.* 2018; 175: 35-45. doi: 10.1016/j.mad.2018.07.006.



141. Sterpetti A.V., Cucina A., Borrelli V., Ventura M. Inflammation and Myointimal Hyperplasia. Correlation With Hemodynamic Forces. *Vascul. Pharmacol.* 2019; 117: 1-6. doi: 10.1016/j.vph.2017.06.001.
142. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118(4): 653-667. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256.
143. Taglizadeh H., Tafazzoli-Shadpour M. Characterization of mechanical properties of lamellar structure of the aortic wall: Effect of aging. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* 2017; 65: 20-28. doi: 10.1016/j.jmbbm.2016.08.011.
144. Tarjus A., Martínez-Martínez E., Amador C., Latouche C., El Moghrabi S., Berger T., Mak T.W., Fay R., Farman N., Rossignol P., Zannad F., López-Andrés N., Jaisser F. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, a Novel Mineralocorticoid Biotarget, Mediates Vascular Profibrotic Effects of Mineralocorticoids. *Hypertension.* 2015; 66: 158-166. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05431.
145. Tedla Y.G., Yano Y., Cartenon M., Gleenland P. Association between Long-Term Blood Pressure Variability and Ten-Year Progression in Arterial Stiffness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension.* 2017; 69(1): 118-127. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08427.
146. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro T., Matsumoto C., Higashi Y., Takase B., Suzuki T., Ueda S., Yamazaki T., Furumoto T., Kario K., Inoue T., Koba S., Takemoto Y., Hano T., Sata M., Ishibashi Y., Node K., Maemura K., Ohya Y., Furukawa T., Ito H., Yamashina A. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 253: 161-166. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.022.
147. Touyz R.M., Alves-Lopes R., Rios F.J., Camargo L.L., Anagnostopoulou A., Arner A., Montezano A.C. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovascular Research.* 2018; 114: 529-539. doi: 10.1093/cvr/cvy023.

148. Triantafyllou A., Anyfanti P., Zabulis X., Gavriilaki E., Karamaounas P., Gkaliagkousi E., Petidis K., Pyrpasopoulou A., Girasis C., Aslanidis S., Douma S. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(8): 542-549. doi: 10.1016/j.jash.2014.04.008.
149. Trott D.W, Fadel P.J. Inflammation as a Mediator of Arterial Ageing. *Exp.Physiol.* 2019; 104 (10): 1455-1471. doi: 10.1113/EP087499.
150. Wade B., Petrova G., Mattson D.L. Role of immune factors in angiotensin II-induced hypertension and renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018; 314(3): 323-333. doi: 10.1152/ajpregu.00044.2017.
151. Wang Y., Cao W., Cui J., Yu Y., Zhao Y., Shi J., Wu J., Xia Z., Yu B., Liu J. Arterial wall stress induces phenotypic switching of arterial smooth muscle cells in vascular remodeling by activating the YAP/TAZ signaling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 51(2): 842-853. doi: 10.1159/000495376.
152. Wenzel P. Monocytes as immune targets in arterial hypertension. *Br J Pharmacol.*, 2019; 176(12): 1966-1977. doi: 10.1111/bph.14389.
153. Wenzel U., Turner J.E., Krebs C., Kurts C., Harrison D.G., Ehmke H. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(3): 677-686. doi: 10.1681/ASN.2015050562.
154. Xiao L., Patrick D.M., Aden L.A., Kirabo A. Mechanisms of isolevuglandin-protein adduct formation in inflammation and hypertension. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators.* 2018; 139: 48-53. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2018.09.008.
155. Yoshida K., Yang T., Yamamoto Y., Kurosaki Y., Funaki T., Kikuchi T., Ishii A., Kataoka H., Miyamoto S. Expansive carotid artery remodeling: possible marker of vulnerable plaque. *J.Neurosurg.* 2019; 4: 1-6. doi: 10.3171/2019.7.JNS19727.
156. Yu H.T., Park S., Shin E.C., Lee W.W. T Cell Senescence and Cardiovascular Diseases. *Clin.Exp. Med.* 2016; 16(3): 257-263. doi: 10.1007/s10238-015-0376-z.

157. Zhang H.N., Xu Q.Q., Thakur A., Alfred M.O., Chakraborty M., Ghosh A., Yu X.B. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sci.*; 2018; 213: 258-268. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.028.
158. Zhou T.L., Henry Ronald M.A., Coen D.A. Stehouwer, van Sloten T.T., Koen D.R., Kroon A.A. Blood pressure variability, arterial stiffness, and arterial remodeling: the Maastricht study. *Hypertension*. 2018; 72: 1002-1010. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11325.
159. Zhou X., Yu J., Cheng X., Zhao B., Manyam G.C., Zhang L., Schluns K., Li P., Wang J., Sun S.C. The deubiquitinase Otub1 controls the activation of CD8 T cells and NK cells by regulating IL-15-mediated priming. *Nat Immunol*. 2019; 20(7): 879-889. doi: 10.1038/s41590-019-0405-2.