

На правах рукописи

Гаврилюк Евгения Викторовна

**НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА
У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ;
ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Евсегнеева Ирина Валентиновна

доктор медицинских наук, профессор

Михин Вадим Петрович

Официальные оппоненты:

Тоголян Арег Артемович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор, лаборатория молекулярной иммунологии, заведующий лабораторией

Балмасова Ирина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Научно-исследовательский медико-стоматологический институт, лаборатория патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний, заведующая лабораторией

Сизякина Людмила Петровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится 16 марта 2021 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.08 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор



Калужин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Эссенциальная артериальная гипертония (ЭАГ) поражает 1/3 населения развитых стран и более 1 млрд. людей на всей планете (Ганиев А. и др., 2020; Цыганкова О.В. и др., 2020; Хурса Р.В., Месникова И.Л., 2020; McMaster W.G. et al., 2015; Whelton P.K. et al., 2018; Williams B. et al., 2018). Уровень систолического артериального давления (АД) неуклонно и непрерывно повышаются с возрастом как у мужчин, так и у женщин, поэтому даже незначительное повышение среднего популяционного АД приводит к значительному увеличению абсолютного числа людей с артериальной гипертонией (Величко Н.П. и др., 2020; Горяинова Г.Н., Литвинова Е.С., 2020; Кобалава Ж.Д. и др., 2020; Крюков Е.В. и др., 2020).

ЭАГ является основным фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, почечной и сердечной недостаточности и, следовательно, огромным бременем для системы здравоохранения не только нашей страны, но и всего мира (Хурса Р.В., Месникова И.Л., 2020; Crowley S.D., Jeffs A.D. et al., 2016). Несмотря на распространенность этого заболевания, этиология большинства случаев эссенциальной артериальной гипертонии у взрослых остается неизвестной (Пёхова К.А., 2012; Полозова Э.И. и др., 2020).

Сейчас не вызывает сомнений тот факт, что эссенциальная артериальная гипертония сопровождается развитием локальной и системной воспалительной реакцией, которая инициируется трансмиграцией и накоплением клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета в интерстиции пораженных тканей, где они синтезируют множество медиаторов воспаления, в том числе и цитокинов, способствуют развитию окислительного стресса (Суслова Ю.И., 2014; Чукаева И.И. и др., 2018; Кукес В.Г. и др., 2020; McMaster W.G. et al., 2015; Kassem K.M. et al., 2020).

Исследования последних 10–15 лет показали, что эссенциальная артериальная гипертония первоначально связана с накоплением моноцитов/макрофагов в сосудах и почках преимущественно в адвентиции и периваскулярном жире (Эль Шариф М.А., 2005; Радаева О.А., 2019; Топчиева Л.В. и др. 2020; Vaka V.R. et al., 2020), и только через какое-то время в почках определяются Т-лимфоциты, которые имеют маркеры, указывающие на эффекторные клетки памяти, представительность которых прогрессивно увеличивается как в мозговом веществе, так и в корковом слое (Тимашева Я.Р., 2019; Dingwell L.S. et al., 2019). Данные экспериментальных и

клинических исследований убедительно показывают, что клетки врожденного, а затем и адаптивного иммунного ответа продуцируют цитокины, непосредственно влияющие на функцию периферических сосудов и почек (Шишова А.С., 2013; Шульгинова А.А., 2017, 2019). При этом убедительно доказана важная роль в развитии и прогрессировании эссенциальной артериальной гипертензии как минимум пяти цитокинов (ИЛ-17, ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10) (Воронина Е.Ю., 2016; Радаева О.А., Симбирцев А.С., 2018; Mehaffey E. et al., 2017; Cottrell J.N. et al., 2019; Verma M.K. et al., 2019).

Несмотря на то что количество участвующих в данной патогенетической цепочке развития воспаления иммунокомпетентных клеток невелико, концентрация высвобождаемого спектра цитокинов коррелирует с такими изменениями в почках, как: фиброзом и повреждением клубочков и нарушениями в транспорте натрия (Sylvester M.A., Brooks H.L., 2019). В периферических сосудах моноциты/макрофаги проникают в адвентицию, где синтезируют и секретируют ИЛ-17А, который действует на гладкомышечные клетки и адвентициальные фибробласты, увеличивая фосфорилирование eNOS, продукцию активных форм кислорода, синтез коллагена и продукцию хемокинов (Ye J. et al., 2019). Все это и приводит к снижению биодоступного оксида азота и нарушению вазодилатации, повышению жесткости сосудистой стенки, привлечению дополнительного пула иммунокомпетентных клеток, что способствует развитию и прогрессированию воспалительной реакции (McCarthy C.G. et al., 2019; Wenzel P. et al., 2019). Все эти патогенетически значимые и важные механизмы регуляции иммунного гомеостаза являются причиной развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с ЭАГ (Ian R.V. et al., 2019).

В сосудистой сети медиаторы воспаления способствуют развитию окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов с сужением просвета, повышению жесткости артериол, что приводит к повышению общего сосудистого сопротивления (Rodriguez-Iturbe B. et al., 2017). Кроме того, активация микроглиальных клеток, которые являются специализированными макрофагами головного мозга, способствует прогрессированию эссенциальной артериальной гипертензии за счет увеличения симпатического влияния центральной нервной системы (Norlander A.E. et al., 2018). Данные факты свидетельствуют о том, что

эти иммуно-опосредованные изменения у пациентов с ЭАГ способствуют устойчивому повышению АД (Mikolajczyk T.P., Guzik T.J., 2019).

В мозговом веществе и корковом слое почек активированные моноциты/макрофаги продуцируют ИЛ-6 и ИНФ- γ , которые стимулируют выработку ангиотензиногена (Norlander A.E. et al. 2016). Ангиотензиноген превращается в ангиотензин I внутрипочечным ренином, а затем в ангиотензин II (Krishnan S.M. et al., 2016). Ангиотензин II активирует и стимулирует транспортные каналы в проксимальных и дистальных извитых канальцах (Zhang J. et al., 2016). В сочетании с задержкой соли и воды последующая активация Т-лимфоцитов вызывает увеличение продукции активных форм кислорода в почках, повреждение и фиброз почек, что приводит к развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) (Norlander A.E. et al., 2016). Сочетание эндотелиальной и почечной дисфункции, вызванной высвобождением целого спектра цитокинов, инициированной клетками врожденного иммунитета, усугубляет течение эссенциальной артериальной гипертензии и вызывает необратимые изменения в ткани органов-мишеней, увеличивая риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, что самое важное, осложнений вплоть до летальных исходов (Кандилова В.Н. и др., 2020; Коричкина Л.Н. и др., 2020; Diamantino Soares A.C. et al., 2019).

Степень разработанности темы.

В настоящее время установлен механизм активации иммунокомпетентных клеток после активации врожденного иммунитета, связанный с развитием окислительного стресса в условиях ЭАГ (Kirabo A. et al., 2014). В экспериментальных моделях артериальной гипертензии (АГ) установлено, что гипертензия приводит к повышению продукции супероксида сосудами благодаря активации NADPH-оксидазы (Москаленко М.И. и др., 2020; Сабиров И.С. и др., 2020). В головном мозге активные формы кислорода, продуцируемые этим ферментным комплексом, стимулируют воспаление, а в почках – реабсорбцию натрия (Корнеева Е.В. и др., 2020). NADPH-оксидаза активируется в дендритных клетках при артериальной гипертензии, и это приводит к образованию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые быстро реагируют с белками лизинов (Воробьева О.В., 2020; Коваль С.Н., Мысниченко О.В., 2020). Последние данные указывают на то, что именно эти окислительно модифицированные белки являются иммуногенными (Miyashita H. et al., 2014) и что они обильно накапливаются в дендритных клетках, которые на этом фоне продуцируют в

больших количествах ИЛ-6, ИЛ-23 и ИЛ-1, как известно, непосредственно участвуя в дифференцировке Т-клеток и образовании клеток-памяти, что свидетельствует об активации системы адаптивного иммунитета (McMaster W.G. et al., 2015).

Популяции активированных иммунных клеток способствуют развитию эссенциальной артериальной гипертонии, частично вызывая повреждение почек и несоответствующую реабсорбцию натрия в нефроне (Маммаев С.Н., 2020; Crowley S.D. et al., 2014). Цитокины, продуцируемые как макрофагами, так и затем Т-лимфоцитами, действуют на определенные транспортеры натрия в почках, увеличивая их активность или экспрессию с последующим увеличением объема внутрисосудистой жидкости и сердечного выброса (Mikolajczyk T.P., Guzik T.J., 2019). Перекрывающиеся функции этих цитокинов, каждый из которых может активировать несколько рецепторов, создают проблемы для точного нацеливания воспалительных сигнальных каскадов при ЭАГ (Дерюгина А.В., Грачева Е.А., 2020). Широкое же фармакологическое подавление иммунитета может подвергнуть пациента с эссенциальной артериальной гипертонией к непропорционально высокому риску инфекции и/или прогрессированию злокачественного новообразования (Федоришина О.В. и др., 2020). Вероятность того, что массивная иммуномодулирующая терапия может обеспечить сердечно-сосудистую и почечную защиту с помощью как зависимых, так и независимых от артериального давления механизмов, оправдывает всестороннее исследование соответствующих сигнальных путей и участков ткани, в которых действуют провоспалительные цитокины, преувеличивая повышение артериального давления и повреждение органов-мишеней (Антропова О.Н. и др., 2020; Коденко Д.Ф. и др., 2020).

Сегодня прилагаются значительные усилия для достижения пороговых значений АД при лечении ЭАГ (Бубнова М.А., Крючкова О.Н., 2020; Маль Г.С., Квачахия Л.Л., 2020). Основной же целью лечения ЭАГ в скором будущем может стать предотвращение чрезмерной активации врожденного иммунитета, являющегося первоисточником воспалительной реакции, что приводит к нивелированию повреждения органов-мишеней (Морозова Т.Е. и др., 2017; Стаценко М.Е. и др., 2019; Кошимбаева Л.А., 2020). Данные экспериментальных исследований и небольшого количества клинических наблюдений убедительно свидетельствуют о том, что важный компонент повреждения органов-мишеней при ЭАГ опосредуется воспалением и, в первую очередь, активацией врожденного иммунитета (Ватутин Н.Т. и др., 2020;

Мелехов А.В. и др., 2020). Сейчас снижение значений АД является важным критерием, но основной целью терапии больных с ЭАГ должно быть предотвращение местного воспаления в органах-мишенях, которое сопровождает это заболевание (Горшунова Н.К., Шевченко Ю.Ф., 2020; Дорофеева С.Г. и др., 2020). В настоящее время в арсенале специалистов, занимающихся лечением пациентов с ЭАГ, нет специально предназначенных для этой цели фармакологических препаратов, кроме тех, которые действуют косвенными способами (Агабабян И.Р. и др., 2020). Диагностика и оценка выраженности локального воспаления у пациентов с ЭАГ ограничивается оценкой циркулирующих в периферической крови биомаркеров (Кузьменкова В.В. и др., 2020), поэтому необходимы дополнительные исследования механизмов регулирования врожденного иммунитета у данной категории пациентов, чтобы разработать диагностические и терапевтические инструменты для решения этой широко распространенной проблемы системы здравоохранения не только в России, но и далеко за ее пределами (Греков И.С. и др., 2020; Кобалава Ж.Д. и др., 2020; Изможерова Н.В. и др., 2020; Цыганкова Д.П., Федорова Н.В., 2020; Williams V. et al., 2018).

Поэтому установление взаимосвязи нарушений в системе врожденного иммунитета с формированием поражений органов-мишеней и эффективностью антигипертензивной терапии и разработка патогенетически обоснованных и персонализированных способов фармакологической коррекции иммунных нарушений у больных ЭАГ является одной из важных проблем современной медицины вообще, и клинической иммунологии в частности.

Цель исследования: установление взаимосвязи нарушений в системе врожденного иммунитета с формированием поражений органов-мишеней и эффективностью антигипертензивной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и разработка профильных способов их фармакологической коррекции.

Задачи исследования:

1. Установить функционально-метаболическую активность нейтрофилов, концентрацию цитокинов и компонентов системы комплемента в периферической крови и оценить изменения метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от выраженности поражения органов-мишеней.

2. Выявить взаимосвязь между изменениями показателей врожденного иммунитета и метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней и уровнем артериального давления.

3. Оценить характер изменений показателей врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней: гипертрофией миокарда левого желудочка, атеросклеротическим поражением сосудов и хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией.

4. Определить достоверные критерии среди показателей врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней для оценки тяжести их поражения.

5. Установить качественный ответ показателей в системе врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при применении комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов.

6. Выявить изменения показателей врожденного иммунитета и оценить выраженность поражения органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при включении в антигипертензивную терапию цитопротектора.

7. Выявить лабораторные критерии для оценки иммунокорректирующей эффективности проводимой антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней.

8. Разработать принципы персонализированной фармакотерапии нарушений врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

Научная новизна. Доказаны нарушения большинства показателей, отражающих систему врожденного иммунитета (функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови, активность системы комплемента, цитокиновый статус) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и

субклиническим поражением органов-мишеней в зависимости от пораженного органа-мишени: сердца, сосудов или почек.

В клинических наблюдениях получены новые данные об иммунопатогенезе поражения органов-мишеней при прогрессировании эссенциальной артериальной гипертензии, что и явилось предпосылкой для направленного поиска эффективных способов иммунокоррекции. Перспективным в этом отношении является применение сочетания антигипертензивных фармакологических средств и препаратов с антиоксидантной (цитопротективной) активностью.

Установлены взаимосвязи между показателями суточного мониторирования АД с лабораторными параметрами врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертензии и субклиническим поражением органов-мишеней.

Раскрыты корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей иммунного статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от степени артериальной гипертензии и характера поражения органов-мишеней. Определены закономерности нарушений показателей врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от стадии заболевания.

Приведены аргументы в пользу сочетанного применения цитопротектора и антигипертензивной фармакотерапии как средства повышения эффективности лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и субклиническим поражением органов-мишеней.

Определена перспектива использования показателей системы врожденного иммунитета для оценки эффективности комплексного лечения эссенциальной артериальной гипертензии в зависимости от характера поражения органов-мишеней. Доказана клинико-иммунологическая эффективность включения в лечение цитопротектора при эссенциальной артериальной гипертензии и субклиническим поражением органов-мишеней.

Установлены показатели иммунного статуса в системе врожденного иммунитета для создания в перспективе персонализированной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от характера поражения органа-мишени.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны эффективные методы фармакологической коррекции показателей врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней (сердца, сосудов, почек) с дополнительным назначением к антигипертензивной терапии цитопротектора.

Доказано, что по степени коррекции лабораторных показателей врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней более эффективна антигипертензивная терапия в сочетании с цитопротектором – этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Научная и практическая новизна полученных результатов подтверждена зарегистрированными патентами на изобретение («Способ иммунокоррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией» №2463050 от 10.10.2012 и «Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга» №2629813 от 04.09.2017).

Методология и методы исследования. В диссертационном исследовании использован комплексный подход к оценке показателей врожденного иммунитета, клинической и лабораторной эффективности антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с клиническим диагнозом, основанном на клинических рекомендациях «Артериальная гипертония у взрослых» (2016, 2020) и рекомендациях European Society of Cardiology и European Society of Hypertension (2018): эссенциальная артериальная гипертония 2–3 степени.

Изучение фармакологических корригирующих эффектов комбинаций антигипертензивных препаратов – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в сочетании с блокатором кальциевых каналов (АК) или блокатором рецептора ангиотензина (БРА) в сочетании с тиазидным диуретиком (ТД) как отдельно, так и в сочетании с цитопротектором на показатели врожденного иммунитета и метаболических нарушений при эссенциальной артериальной гипертонии 2–3 степени – проводилось с использованием иммуноферментного и биохимического анализов, а также других общепризнанных и воспроизводимых лабораторных методов оценки показателей врожденного иммунитета и метаболического статуса на системном уровне и суточном мониторинге артериального давления.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов более выраженные изменения представительности цитокинового спектра, тогда как у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией более выраженные изменения изученных показателей системы комплемента, оксидантного статуса и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови.

2. При эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней изменения параметров врожденного иммунитета и метаболического статуса более выражены при 3 степени артериальной гипертонии, что свидетельствует о прогрессировании воспаления и оксидантного стресса на системном уровне при повышении цифр артериального давления.

3. Проведенный курс антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 и 3 степени и гипертрофией миокарда левого желудочка не нормализовал 63,6% и 77,3% измененных показателей иммунного статуса; у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов – по 68,2% показателей; у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией – 63,6% и 68,2% показателей, что обосновывает целесообразность использования в комплексной фармакотерапии эссенциальной артериальной гипертонии дополнительных средств иммунореабилитации.

4. По лабораторной иммунометаболической эффективности использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов более эффективно у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и гипертрофией миокарда левого желудочка или с атеросклеротическим поражением сосудов, а применение блокатора рецептора ангиотензина и тиазидного диуретика более эффективно у пациентов при хронической болезни почек I–III стадий и/или микроальбуминурией.

5. По клинико-лабораторной эффективности при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническом поражении органов-мишеней назначение цитопротектора дополнительно к антигипертензивной терапии позволяет эффективнее корригировать нарушенные показатели иммунного статуса у лиц с бессимптомный атеросклерозом

сосудов и хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с лицами с гипертрофией миокарда левого желудочка.

6. Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными параметрами при эссенциальной артериальной гипертонии выявила их большее количество при субклиническом поражении почек (хроническая болезнь почек I–III стадия и/или микроальбуминурия), чем при поражении сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка) и сосудов (атеросклеротическое поражение), что свидетельствует о большей дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза у данной категории пациентов.

7. Наибольшую информативность для оценки иммунокоррекционной эффективности проводимой терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией имеет определение в периферической крови концентрации ФНО- α , неоптерина, ИЛ-2, C_{3a}-компонента системы комплемента и НСТ-теста спонтанного нейтрофилов.

8. Оценка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией до начала лечения и в динамике уровня в плазме крови ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-2, неоптерина, C_{3a}, C_{5a} и НСТ-теста спонтанного и стимулированного нейтрофилов в зависимости от характера поражения органов-мишеней позволяет использовать персонализированный подход при назначении фармакотерапии и спрогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Личный вклад автора. Соискателю после самостоятельно проведенного анализа современных отечественных и зарубежных источников литературы принадлежит главная роль в выборе и формулировке темы диссертационного исследования. Роль автора в работе является определяющей и заключается в личном постоянном участии на всех этапах проводимой работы: в определении и формулировке цели и задач исследования, теоретической и клинико-инструментальной реализации, написании статей по материалам диссертационного исследования, презентации и обсуждении полученных результатов на научных конференциях и симпозиумах. Автором проведено не только обследование пациентов с диагнозом эссенциальная артериальная гипертония 2–3 степени, но и выбор, назначение согласно утвержденным клиническим рекомендациям «Артериальная гипертония у взрослых» (2016, 2020) различных комбинаций антигипертензивных препаратов и дополнительно цитопротектора,

проведение и оценка лабораторных иммунных и метаболических показателей, результатов инструментальных методов обследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)), аналитическая и статистическая обработка материала, научное обоснование, интерпретация полученных результатов, апробирование и внедрение их в практическую работу в профильных отделениях. Доля автора в совместных публикациях составила 80–90%.

Реализация результатов работы. Результаты проведенных клинических исследований успешно внедрены в работу профильных отделений БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» и активно используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней №2 и внутренних болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедр терапевтического профиля ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Степень достоверности и апробация результатов работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования обоснованы применением современных и адекватных методов оценки показателей врожденного иммунитета и метаболических нарушений и клинического состояния пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией, статистической обработкой полученных результатов с использованием широкого спектра современных компьютерных программ и приложений, адекватных поставленным цели и задачам. Все вышперечисленное позволило автору диссертационного исследования сформулировать объективные выводы, которые определены высокой точностью результатов, обосновать важную научную и практическую значимость работы. Полученные результаты согласуются с существующими ранее отрывчатыми данными отечественной и зарубежной литературы по исследуемой в диссертационном исследовании теме.

Основные положения диссертации представлены на I Всероссийской конференции молодых ученых, организованной ВГМА им. Н.Н. Бурденко и КГМУ (Воронеж, 2007), 72, 76, 77 и 82 итоговыми межвузовскими конференциями студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2006, 2011, 2012, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции «Реальная профилактика как основа современного практического здравоохранения» (Курск, 2010), Третьей

международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине» (Курск, 2010), VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), Всероссийском научно-практическом форуме «Профилактическая кардиология 2011» (Москва, 2011), Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины и фармации» (Орел, 2014), XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015), XXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2015), XV Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), II и III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2016), Российском Национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Москва, 2016), XXII Всемирном конгрессе по клинической патологии и реабилитологии в медицине (Дубай, 2016), XXIV Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2018), Национальной конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Москва, 2019), объединённом иммунологическом форуме – 2019 (Новосибирск, 2019), а также на совместном заседании кафедр внутренних болезней №2, внутренних болезней факультета последипломного образования, фармакологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии Курского государственного медицинского университета (Курск, 2020).

Соответствие диссертации паспорту специальности. Выполненная научная работа соответствует паспорту специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» и посвящена изучению иммунитета и его нарушений, а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе врожденного иммунитета. Областью исследования явилась разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики иммунопатологических процессов.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, утверждена решением экспертного совета по

терапевтическим специальностям (номер государственной регистрации АААА-А18-118040590083-5).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 54 работы, в том числе 23 работы опубликованы в изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; 6 – в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 2 патентах на изобретение; 1 монографии. В материалах содержится полный касающийся темы диссертации объем информации.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа представлена на 260 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками и 61 таблицей, состоит из списка сокращений, введения, главы обзора литературы (3 подглавы), главы материалов и методов, изложения результатов собственных исследований (8 подглав), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 100 отечественных и 286 иностранных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Характеристика клинических наблюдений. В анализируемую группу в проспективное исследование включались 279 пациентов в возрасте от 30 до 50 лет с установленным согласно федеральным клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2016, 2020) и рекомендациям European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension (2018) клиническим диагнозом (табл. 1):

– ЭАГ I стадии 2 степени – 16 больных, у которых не были обнаружены признаки субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) (группа № 1) (табл. 1);

– ЭАГ II стадии 2 и 3 степени – 244 пациента, у которых выявлены признаки гипертензивного субклинического (бессимптомного) ПОМ: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), клинически незначимый коронарный или периферический атеросклероз (бессимптомный атеросклероз) или ХБП I-III стадий и/или микроальбуминурия (группы № 2–15) (табл. 1);

– ЭАГ III стадии 2 степени – 19 больных с клиническими проявлениями ПОМ, т.е. с ассоциированными клиническими состояниями (АКС) (группа № 16) (табл. 1).

Группы пациентов с ЭАГ в зависимости от схемы фармакотерапии (абс.)

Группы пациентов	Схема фармакотерапии	№ групп	Кол-во
ЭАГ без ПОМ	–	1	16
ЭАГ с субклиническим ПОМ 2 степени			
ГМЛЖ	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин)	2	17
	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	3	16
	БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид)	4	18
	БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	5	17
Бессимптомный атеросклероз	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин)	6	18
	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	7	17
ХБП I–III стадий, микро- альбуминурия	БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид)	8	18
	БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	9	18
ЭАГ с субклиническим ПОМ 3 степени			
ГМЛЖ	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин)	10	16
	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	11	17
Бессимптомный атеросклероз	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин)	12	19
	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	13	18
ХБП I–III стадий, микро- альбуминурия	БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид)	14	18
	БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	15	17
ЭАГ и АКС	–	16	19
Итого:			279

От всех пациентов с ЭАГ и лиц контрольной группы на участие в данном клиническом исследовании было получено письменное добровольное информированное согласие с подробными инструкциями. Протокол клинических исследований был одобрен региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол №2 от 09.02.2018 г.) (рис. 1).



Примечание: * – федеральные клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» (2016, 2020).

Рисунок 1. Дизайн исследования.

В исследуемые группы больных с диагнозом ЭАГ и субклиническим ПОМ (II стадия ЭАГ) были включены пациенты, не получавшие ранее систематическую (регулярную) антигипертензивную фармакотерапию, у которых имелись следующие ПОМ):

– сердца в виде ГМЛЖ (по данным ЭКГ – индекс Соколова-Лайона SV1+RV5-6 более 35 мм; Корнельский показатель (RAVL+SV3) более 20 мм для женщин и более 28 мм для мужчин; Корнельское произведение (RAVL+SV5) мм x QRS мс более 2440 мм x мс, и/или ЭхоКГ – при значениях индекса массы миокарда левого желудочка более 115 г/м²) (группы № 2–5, 10, 11) (табл. 1);

– почек в виде микроальбуминурии (30–300 мг/24 ч или отношение альбумин–креатинин 30–300 мг/г или 3,4–34 мг/ммоль утренней порции мочи) и/или ХБП I–III стадий (скорость клубочковой фильтрации по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) и Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 30–59 мл/мин/1,73 м²) (группы № 6, 7, 12, 13) (табл. 1);

– сосудов в виде клинически незначимого коронарного или периферического атеросклероза (бессимптомный атеросклероз) (по данным УЗИ брахиоцефальных артерий утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 мм и/или снижение лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9) (группы № 8, 9, 14, 15) (табл. 1).

Критериями исключения пациентов из исследования были следующие: симптоматическая АГ, резистентная АГ, неблагоприятный онкологический анамнез и/или злокачественные новообразования и/или болезни крови, сахарный диабет, острые или хронические заболевания в фазе обострения, ХБП IV стадии и др.

Оценка качества проводимой фармакотерапии осуществлялась с помощью анализа динамики показателей суточного профиля АД (монитор АВРМ-02 «MEDITECH», Венгрия). Всем пациентам с ЭАГ и субклиническим ПОМ назначалась стартовая двухкомпонентная антигипертензивная терапия:

– у пациентов с ГМЛЖ – иАПФ (периндоприл в дозе 5–10 мг/сут) с АК (амлодипин в дозе 5–10 мг/сут) или БРА (лозартан в дозе 50–100 мг/сут) с ТД (гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут) (табл. 1);

– у больных с бессимптомным атеросклерозом – иАПФ (периндоприл в дозе 5–10 мг/сут) с АК (амлодипин в дозе 5–10 мг/сут) (табл. 1);

– у больных с ХБП и/или микроальбуминурией – БРА (лозартан в дозе 50–100 мг/сут) с ТД (гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут) (табл. 1).

При этом 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15 группы пациентов с ЭАГ дополнительно получали цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 100 мг 3 раза в сутки внутримышечно 10 суток, затем по 100 мг 3 раза в сутки внутрь до 1 месяца) (табл. 1).

В качестве контрольной (группы сравнения) группы нами использовались результаты обследования 26 здоровых людей (12 женщин и 14 мужчин), проходивших плановый профосмотр, средний возраст которых не отличался от возраста включенных в исследование пациентов с ЭАГ и составил 41,8±5,1 лет.

Иммунологические методы исследования. Оценку клинико-лабораторных данных в основных группах осуществляли в начале лечения и через 4 недели. Эритроциты и плазму получали из 10 мл гепаринизированной крови после центрифугирования и удаления надосадочной жидкости аспирацией.

Цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-2) выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}) и фактор Н диагностическим набором ООО «Цитокин» (Россия). Активность C₁-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу. Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин (d=1,077) оценивали, определив фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) (Медведев А.Н., 1991). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали на спектрофотометре PD 303 Apel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) без и после стимуляции зимозаном (НСТ-сп. и НСТ-ст.) (Щербаков В.И., 1989; Зинкин В.Ю., Годков В.Г., 2004).

Биохимические методы исследования. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в плазме крови и внутри эритроцитов ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия), каталазы «Сауман Chemical» (США) и общей антиокислительной активности (ОАА) (Галактионова Л.П., 1998). Определяли уровень стабильных метаболитов оксида азота (СМ_{NO}) «R&D» (Англия), С-реактивного белка (СРБ) «Вектор-Бест» (Россия), неоптерина «IBL», α_1 -антитрипсина «Sentinel» (Италия) и α_2 -акроглобулина «Immundiagnostik» (Германия).

Статистическая обработка полученных результатов. При сравнении качественных параметров использовали критерий χ^2 (хи-квадрат). Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных величин использовался t-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий количественных

величин с ненормальным распределением осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Взаимосвязи устанавливали на основании факторного анализа, кластерного анализа и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973; Лакин Г.Ф., 1980).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Уровень цитокинов, компонентов системы комплемента и функционально-метаболическая активность нейтрофилов и метаболические нарушения в крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени поражения органов-мишеней. У пациентов с ЭАГ без ПОМ по сравнению с группой контроля выше значения НСТ-теста спонтанного (на 36% от уровня нормы). У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных выше значения не только НСТ-теста спонтанного (на 50% выше контрольных значений), но и НСТ-теста стимулированного. У больных ЭАГ и АКС в отличие от группы пациентов с субклиническим ПОМ в меньшей степени возрастает значения НСТ-ст. (табл. 2).

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в плазме крови была снижена концентрация C_3 (на 15%) и C_{5a} (на 34%), тогда как у пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных выше концентрация C_{5a} (на 35%), C_4 (на 25%) и фактора Н (на 20%). У больных ЭАГ и АКС в плазме крови выше от уровня у пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ концентрация фактора Н (на 40% от контрольных значений), C_5 -компонента системы комплемента (на 35%), C_1 -ингибитора (на 33%) (табл. 2).

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в плазме крови была повышена концентрация ФНО- α (в 1,5 раза), ИЛ-1 α (в 1,7 раза), ИЛ-6 (на 30%), ИЛ-8 (в 1,8 раза), ИЛ-10 (в 3,1 раза), ИЛ-1Ra (1,7 раза), неоптерина (в 2,8 раза) и ИЛ-2 (в 3 раза). У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных выше концентрация ИЛ-10 (в 11 раз выше контрольных значений), ИЛ-1Ra (в 4 раза выше контрольных значений) и неоптерина (в 2,6 раза выше контрольных значений).

Показатели врожденного иммунитета и уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени ПОМ (Ме [P25; P75])

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония		
		Без ПОМ (n=16)	Субклиническое ПОМ (n=85)	АКС (n=19)
	1	2	3	4
ФИ, %	81,5[79,2;84,3]	79,5[76,6;81,5]	78,3[75,4;82,3]	77,2[74,7;79,4]
ФЧ, абс.	7,8[7,4;8,1]	7,1[6,6;7,6]	7,9[7,2;8,3]	7,7[7,3;8,1]
НСТ-сп., %	7,2[7,1;8,0]	9,8 ^{*1} [9,1;10,3]	11,0 ^{*1} [9,8;11,9]	10,2 ^{*1} [9,2;10,9]
НСТ-ст., %	24,9[22,8;26,1]	26,2[24,7;27,8]	37,5 ^{*1,2} [36,4;39,8]	30,6 ^{*1-3} [28,6;32,1]
С ₃ , мг/дл	116,2 [110,1;118,3]	98,8 ^{*1} [97,7; 102,3]	97,5 ^{*1} [92,3; 100,1]	102,3 ^{*1} [98,8; 105,9]
С _{3α} , нг/мл	65,0[63,2;67,8]	70,8[68,1;72,9]	75,1[72,2;78,7]	81,5 ^{*1} [78,4;84,8]
С ₄ , мг/дл	38,8[36,5;40,1]	45,2[43,7;47,8]	48,8 ^{*1} [45,6;50,6]	51,9 ^{*1} [49,5;53,1]
С ₅ , нг/мл	38,9[38,2;40,1]	41,5[38,8;43,2]	44,0[42,1;47,6]	52,5 ^{*1-3} [49,8;54,2]
С _{5α} , нг/мл	70,8[68,2;72,1]	46,7 ^{*1} [43,2;48,9]	95,1 ^{*1,2} [92,2;98,7]	96,7 ^{*1,2} [93,2;98,7]
Фактор Н, нг/мл	220,2 [218,2;229,4]	250,1 [242,4;260,7]	262,8 ^{*1} [249,2;276,4]	310,4 ^{*1-3} [302,2;315,6]
С ₁ -ингибитор, нг/мл	28,8[27,6;29,8]	32,1[29,6;34,2]	28,2[27,1;31,1]	38,2 ^{*1-3} [35,9;40,1]
ФНО-α, пг/мл	3,4[3,1;3,7]	5,1 ^{*1} [4,9;5,3]	5,7 ^{*1} [5,5;5,9]	10,2 ^{*1-3} [9,8;10,6]
ИЛ-1α, пг/мл	4,8[4,5;5,1]	8,2 ^{*1} [8,0;8,4]	9,2 ^{*1,2} [8,9;9,4]	14,3 ^{*1-3} [13,8;14,8]
ИЛ-6, пг/мл	5,7[5,5;6,0]	7,3 ^{*1} [7,0;7,5]	7,6 ^{*1} [7,4;7,8]	13,9 ^{*1-3} [13,2;14,4]
ИЛ-8, пг/мл	4,6[4,4;4,8]	8,2 ^{*1} [8,0;8,5]	8,6 ^{*1} [8,4;8,8]	11,5 ^{*1-3} [10,8;12,1]
ИЛ-10, пг/мл	0,9[0,8;1,0]	2,8 ^{*1} [2,6;2,95]	10,3 ^{*1,2} [10,1;10,5]	15,1 ^{*1-3} [14,7;15,8]
ИЛ-1Ra, пг/мл	220,1 [211,7;236,2]	612,5 ^{*1} [601,2;626,6]	875,5 ^{*1,2} [842,1;905,2]	1024,8 ^{*1-3} [986,2;1069,3]
Неоптерин, пг/мл	1,5[1,4;1,7]	2,6 ^{*1} [2,4;2,8]	3,9 ^{*1,2} [3,7;4,1]	5,5 ^{*1-3} [5,1;5,8]
ИЛ-2, пг/мл	0,9[0,8;1,1]	2,7 ^{*1} [2,5;2,9]	2,9 ^{*1} [2,7;3,1]	3,8 ^{*1-3} [3,6;4,0]

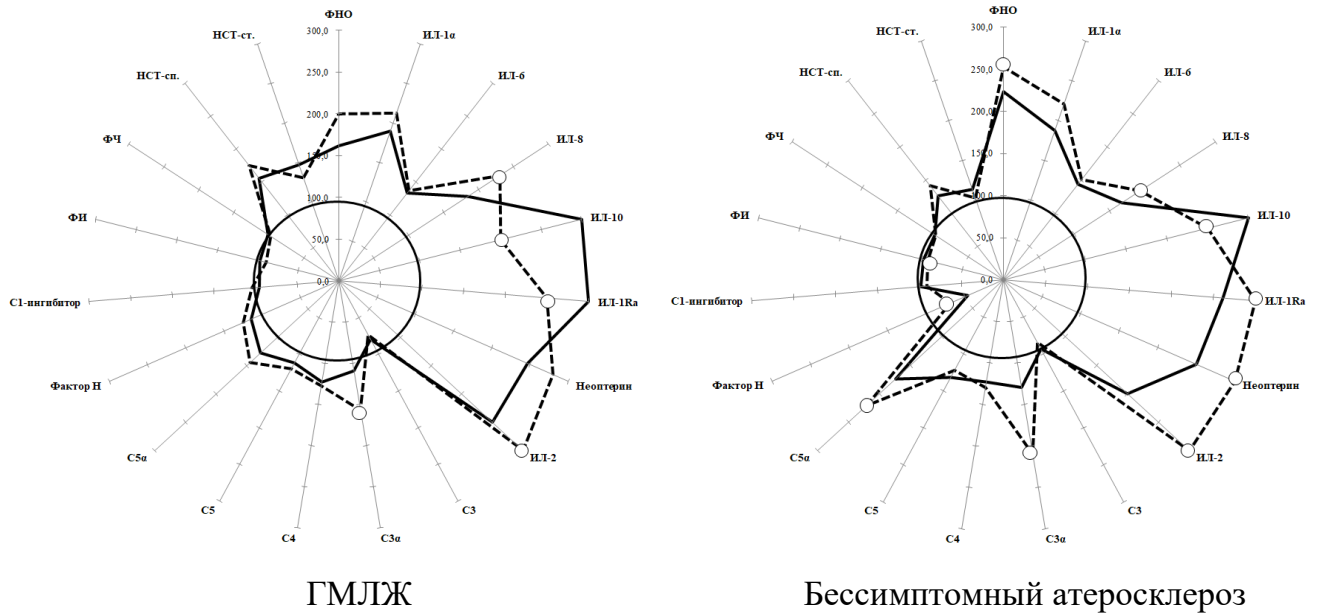
*Примечание (здесь и в табл. 3): * – достоверные отличия медиан (p < 0,05); 1,2,3 – по отношению к показателям какой группы эти различия.*

У больных ЭАГ и АКС в плазме крови выше от уровня у пациентов с ЭАГ и без ПОМ концентрация ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-2, а концентрация ИЛ-10, неоптерина и ИЛ-1Ra выше не только от уровня пациентов с ЭАГ без ПОМ, но и больных ЭАГ с субклиническим ПОМ (табл. 2).

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в плазме повышена концентрация МДА (в 1,9 раза), АГП (в 4,3 раза), SM_{NO} (в 2 раза), α_1 -антитрипсина (в 1,5 раза) и снижена активность каталазы (на 27%), СОД (на 20%), ОАА (на 11%), α_2 -макроглобулина (на 22%) и церулоплазмина (почти в 2 раза). У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных ниже активность ОАА (на 18% выше контрольных значений) и выше концентрация α_2 -макроглобулина (на 22%) и СРБ (в 2,5 раза). У больных ЭАГ и АКС в плазме крови выше от уровня у пациентов с ЭАГ с субклиническим ПОМ концентрация SM_{NO} (в 1,8 раза выше контрольных значений) и α_2 -макроглобулина в 1,5 раза и ниже активность СОД (на 25%) и концентрация церулоплазмина (в 1,9 раза ниже контрольных значений).

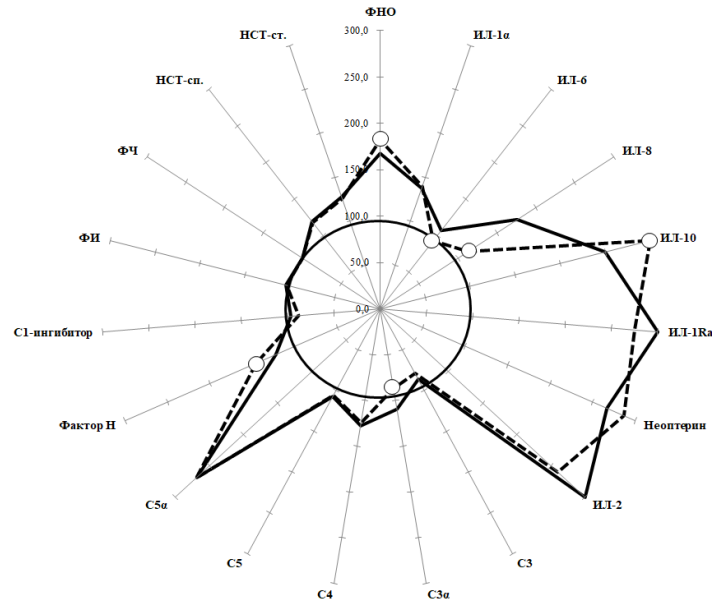
У пациентов с ЭАГ без ПОМ в эритроцитах повышена концентрация МДА (в 2,7 раза), АГП (в 2 раза), SM_{NO} (на 25%), активность СОД (на 52%) и снижена активность каталазы (в 1,6 раза) и ОАА (на 22%). У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных ниже внутри эритроцитов концентрация SM_{NO} (на 12% ниже контрольных значений). У больных ЭАГ и АКС выше от уровня у пациентов с ЭАГ с субклиническим ПОМ концентрация внутри эритроцитов МДА (в 3,3 раза выше контрольных значений) и АГП (в 3,3 раза выше) и ниже концентрация стабильных метаболитов оксида азота (на 28% ниже контрольных значений).

Нарушения врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней. У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ по сравнению с группой контроля выше значения НСТ-теста спонтанного (на 52% от уровня нормы) и НСТ-теста стимулированного (на 50% от уровня нормы), тогда как значения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови остаются в пределах нормы (рис. 2).



ГМЛЖ

Бессимптомный атеросклероз



ХБП I-III стадий и/или микроальбуминурия

Примечание: радиус окружности – показатели контрольной группы (1 группа); сплошная линия – показатели у пациентов 2 степени (2 группа); пунктирная линия – показатели у пациентов 3 степени (3 группа); О – достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 2. Нарушения врожденного иммунитета у пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ.

У больных ЭАГ, у которых превалировало поражение органов-мишеней в виде бессимптомного атеросклероза, в крови в меньшей степени повышена кислородзависимая активность нейтрофилов, что проявляется умеренным повышением

значений НСТ-теста спонтанного (на 30% от контрольных значений) (рис. 2). У больных с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с группой больных ЭАГ с ГМЛЖ повышен ФИ нейтрофилов (на 11%), а по отношению к группе пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом повышены значения НСТ-тестов (рис. 2).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ в плазме крови повышена концентрация изученных цитокинов, таких как: ФНО- α (в 1,7 раза), ИЛ-1 α (в 1,9 раза), ИЛ-6 (на 33%), ИЛ-8 (в 1,9 раза), ИЛ-10 (в 11 раз), ИЛ-1Ra (в 4 раза), неоптерина (в 2,6 раза) и ИЛ-2 (в 3,2 раза) (рис. 2). У больных ЭАГ 2 степени, у которых превалировало поражение органов-мишеней в виде бессимптомного атеросклероза, в плазме крови выявлено большее повышение концентрации ИЛ-2 (в 6,5 раза выше уровня контрольной группы) и ФНО- α (в 2,2 раза) и меньшее повышение концентрации ИЛ-10 и ИЛ-1Ra (рис. 2). У больных с ЭАГ 2 степени с субклиническим поражением почек по сравнению с группами больных ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация ИЛ-2 (в 8,5 раза выше контрольных значений) и ниже уровень ИЛ-1 α , но выше уровня контрольной группы больных (рис. 2).

У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ в плазме крови была снижена концентрация C₃-компонента системы комплемента (на 16%) и повышены концентрации C_{5a} (на 35%), C₄ (на 25%) и фактора Н (на 20%). У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в плазме крови выявлено большее повышение концентрации C_{5a} (в 1,8 раза выше уровня контрольной группы), C_{3a} (на 31% выше уровня контрольной группы), C₅ (на 34%) и снижение концентрации фактора Н (более чем в 2 раза от уровня контрольной группы). У больных с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с группами больных с ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация C_{5a}-компонента системы комплемента (в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой), а в отличие от группы больных ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом выше концентрация фактора Н (рис. 2).

У пациентов с АГ 3 степени с ГМЛЖ достоверно выше значения НСТ-теста спонтанного (на 75% от уровня нормы) и НСТ-теста стимулированного (на 30% от уровня нормы). У больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом в крови в меньшей степени повышена кислородзависимая активность нейтрофилов, что проявляется умеренным повышением значений НСТ-теста спонтанного. У больных с

ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурией по сравнению с группой больных ЭАГ в сочетании с ГМЛЖ и атеросклерозом в меньшей степени повышается кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови (рис. 2).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ в плазме крови так же, как и у больных ЭАГ 2 степени, до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация ФНО- α (в 2 раза), ИЛ-1 α (в 2,2 раза), ИЛ-6 (на 37%), ИЛ-8 (в 2,3 раза), ИЛ-10 (в 6,4 раза), ИЛ-1Ra (в 3 раза), неоптерина (в 2,8 раза) и ИЛ-2 (в 4,3 раза). У больных ЭАГ 3 степени, у которых превалировало поражение органов-мишеней в виде бессимптомного атеросклероза, в плазме крови выявлено большее повышение концентрации ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2. У пациентов с ЭАГ 3 степени с ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с группами больных ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация ИЛ-10 (в 13,6 раз выше контрольных значений) и ниже уровень ИЛ-1 α , но выше уровня контрольной группы больных (рис. 2).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ в плазме крови была снижена концентрация C₃-компонента системы комплемента (на 27%) и повышены концентрации C_{3a} (на 57%), C₄ (на 28%), C₅ (на 20%) и C_{5a} (на 45%) компонентов системы комплемента (рис. 2).

У больных ЭАГ 3 степени с бессимптомным атеросклерозом в плазме крови выявлено большее повышение концентрации C_{5a} (в 2,2 раза выше уровня контрольной группы), C_{3a} (в 2,1 раза), C₅ (на 34% выше уровня контрольной группы). У больных с ЭАГ 3 степени и поражением почек по сравнению с группами больных ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация C_{5a}-компонента системы комплемента (в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой), а в отличие от группы больных ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом концентрация фактора Н выше (на 45% от уровня контрольной группы) (рис. 2).

Метаболические нарушения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней. У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ в плазме крови до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 1,8 раза), СРБ (в 2,6 раза), АГП (в 2 раза), СМ_{NO} (на 38%), α_2 -макроглобулина (на 22%) и снижена активность каталазы (на 31%), СОД (на 15%), ОАА (на 18%) и концентрация церулоплазмина (на 31%). У

пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в отличие от предыдущей группы больных выше концентрация МДА в плазме крови и CM_{NO} и ниже ОАА. У больных ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией в плазме крови ниже активность СОД, чем у пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом (табл. 3).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ в эритроцитах до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 2,3 раза), АГП (в 2,6 раза) и снижена активность ОАА (на 19%) и уровень CM_{NO} (на 12%). У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в отличие от предыдущей группы ниже внутри эритроцитов ОАА (на 32% ниже контрольных значений) и выше активность СОД (почти в 2 раза). У больных ЭАГ 2 степени и поражением почек активность внутри эритроцитов СОД, каталазы и ОАА не отличается от уровня контрольной группы (табл. 3).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ в плазме крови до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 2,2 раза), АГП (в 2,3 раза), СРБ (в 2,9 раза), CM_{NO} (на 23%), α_2 -макроглобулина (на 39%) и снижена активность каталазы (на 45%), СОД (на 41%) и концентрация церулоплазмина (на 24%). У пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом в плазме в отличие от предыдущей группы больных достоверно выше концентрация МДА, АГП, СРБ и CM_{NO} . У больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией в плазме крови ниже активность СОД, чем у пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом и уровень СРБ, но выше контрольных значений.

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ в эритроцитах до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 2,9 раза), АГП (в 4 раза), активность СОД (на 18,6%) и снижена ОАА (на 29%) и уровень CM_{NO} (на 12%). У пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом в отличие от предыдущей группы ниже внутри эритроцитов ОАА (на 40% ниже контрольных значений) и выше активность СОД (на 75%) и концентрация МДА (в 3,1 раза). У больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией активность внутри эритроцитов СОД не отличается от уровня контрольной группы, тогда как остальные показатели остаются на уровне группы больных ЭАГ и ГМЛЖ.

**Метаболический статус у пациентов с ЭАГ 2 степени
и субклиническим ПОМ (Ме [P25; P75])**

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ и субклиническое ПОМ		
		ГМЛЖ (n=85)	Бессимптомный атеросклероз (n=35)	ХБП I–III стадий, микроальбумин- урия (n=36)
	1	2	3	4
В плазме крови				
МДА, мкмоль/л	3,3[3,0;3,5]	6,0 ^{*1} [5,7;6,3]	8,6 ^{*1,2} [8,4;8,9]	7,6 ^{*1,2} [7,2;7,9]
АГП, усл. ед.	0,3[0,2;0,5]	0,6 ^{*1} [0,4;0,8]	0,7 ^{*1} [0,5;0,9]	0,4 ^{*2,3} [0,3;0,5]
Каталаза, мкат/л	18,7[17,8;19,2]	12,9 ^{*1} [11,6;13,8]	12,9 ^{*1} [12,2;14,1]	12,4 ^{*1} [11,2; 13,5]
СОД, усл. ед.	16,8[15,7;17,7]	14,3 ^{*1} [12,9;15,2]	13,9 ^{*1} [12,8;14,6]	12,1 ^{*1,2} [11,2;12,9]
ОАА, %	40,5[39,5;41,6]	33,1 ^{*1} [32,5;35,1]	25,6 ^{*1,2} [23,9;27,1]	30,2 ^{*1,3} [28,5;31,4]
СМ _{NO} , мкмоль/л	2,6[2,3;2,8]	3,6 ^{*1} [3,4;3,8]	5,2 ^{*1,2} [5,0;5,5]	4,8 ^{*1,2} [4,5;4,9]
α ₁ -антитрипсин, г/л	1,3[1,1;1,5]	1,5[1,4;1,7]	1,4[1,2;1,6]	1,5[1,3;1,7]
α ₂ -макро- глобулин, г/л	1,8[1,5;2,1]	2,2 ^{*1} [2,0;2,4]	2,1[1,9;2,3]	2,3 ^{*1} [2,0;2,6]
СРБ, мг/дл	2,3[2,1;2,5]	5,9 ^{*1} [5,5;6,2]	6,5 ^{*1} [6,1;6,8]	4,2 ^{*1-3} [3,8;4,6]
Церулоплазмин, мг/дл	26,8[25,1;28,3]	18,4 ^{*1} [17,8;18,9]	19,6 ^{*1} [18,6;21,1]	20,2 ^{*1} [19,2;21,6]
Внутриэритроцитов				
МДА, ммоль/л	0,7[0,5;0,8]	1,6 ^{*1} [1,4;1,8]	1,7 ^{*1} [1,5;1,9]	1,5 ^{*1} [1,3;1,7]
АГП, усл.ед.	0,15[0,11;0,17]	0,4 ^{*1} [0,3;0,5]	0,5 ^{*1} [0,4;0,6]	0,4 ^{*1} [0,3;0,6]
ОАА, %	27,0[25,6;28,7]	21,9 ^{*1} [20,2;23,1]	18,5 ^{*1,2} [17,6;19,4]	22,2 ^{*1,3} [21,1;23,5]
СОД, усл. ед.	18,8[17,2;19,5]	28,8 ^{*1} [27,4;29,6]	35,6 ^{*1,2} [34,2;36,9]	19,6 ^{*2,3} [18,7;20,8]
Каталаза, мкат/л	23,0[22,1;23,9]	21,0[19,4;22,4]	27,0 ^{*1} [25,5;28,1]	22,0 ^{*1,3} [20,8;23,1]
СМ _{NO} , ммоль/л	5,9[5,1;6,6]	5,2 ^{*1} [4,7;5,5]	5,3[5,1;5,5]	5,5[5,2;5,7]

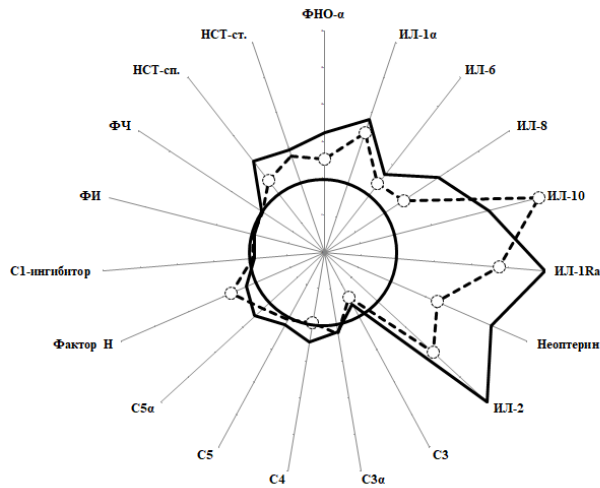
Иммунные и метаболические нарушения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и их взаимосвязь при субклиническом поражении органов-мишеней. У пациентов с ЭАГ до лечения вне зависимости от характера ПОМ установлены положительные корреляционные связи между уровнем в плазме крови МДА и концентрацией неоптерина ($r=0,73$) и ИЛ-2 ($r=0,86$); концентрацией в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота и уровнем ИЛ-2 ($r=0,77$); концентрацией α_2 -макроглобулина и уровнем ФНО- α ($r=0,76$) и неоптерина ($r=0,73$); концентрацией в плазме крови СРБ и ФНО- α ($r=0,76$), ИЛ-1 α ($r=0,71$) и неоптерина ($r=0,83$); концентрацией внутри эритроцитов МДА и в плазме крови концентрацией ФНО- α ($r=0,83$), ИЛ-1 α ($r=0,83$), ИЛ-6 ($r=0,70$), ИЛ-8 ($r=0,76$) и неоптерином ($r=0,75$); уровнем внутри эритроцита АГП и ФНО- α ($r=0,76$) и неоптерина ($r=0,83$). У больных ЭАГ до лечения выявлены отрицательные корреляционные связи между активностью СОД и уровнем ИЛ-2 ($r=-0,78$); ОАА в плазме крови и концентрацией ФНО- α ($r=-0,72$), неоптерина ($r=-0,77$) и ИЛ-2 ($r=-0,79$); ОАА внутри эритроцитов и уровнем неоптерина ($r=-0,72$).

У пациентов с ЭАГ до лечения установлены положительные корреляционные связи между уровнем в плазме крови МДА и концентрацией $C_{5\alpha}$ ($r=0,77$); активностью каталазы в плазме крови и C_3 -компонентов системы комплемента ($r=0,80$); активностью СОД и C_3 -компонентом системы комплемента ($r=0,71$); концентрацией в плазме крови α_2 -макроглобулина и уровнем C_4 -компонента системы комплемента ($r=0,71$); концентрацией в плазме крови СРБ и $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента ($r=0,76$), C_4 -компонента системы комплемента ($r=0,72$) и C_5 -компонента системы комплемента ($r=0,72$); концентрацией внутри эритроцитов МДА и в плазме крови концентрацией $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента ($r=0,73$), C_5 -компонента системы комплемента ($r=0,75$); активностью внутри эритроцитов СОД и уровнем в плазме крови C_5 -компонента системы комплемента ($r=0,78$). У больных ЭАГ до лечения выявлены отрицательные корреляционные связи между активностью СОД и уровнем $C_{5\alpha}$ -компонента системы комплемента ($r=-0,74$); ОАА в плазме крови и концентрацией $C_{5\alpha}$ ($r=-0,73$); ОАА внутри эритроцитов и уровнем $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента ($r=-0,75$); активностью СОД внутри эритроцитов и концентрацией фактора Н ($r=-0,74$). У пациентов с АГ до лечения вне зависимости от характера поражения органов-мишеней установлены положительные корреляционные связи между уровнем в плазме крови СРБ

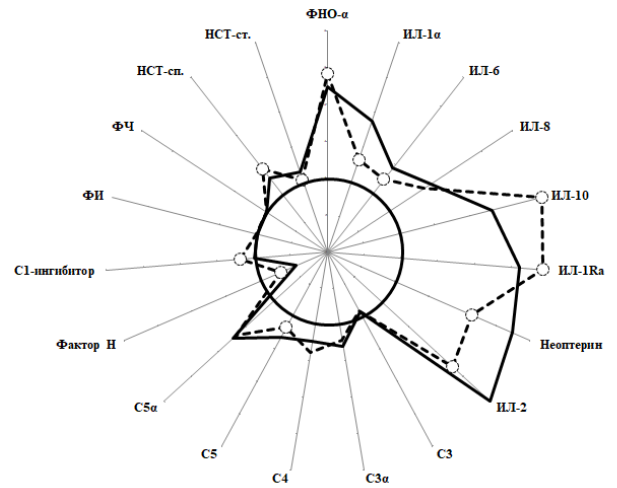
и значениями НСТ-сп. ($r=0,71$); концентрацией внутри эритроцитов МДА и НСТ-сп. ($r=0,77$). У больных АГ до лечения установлены отрицательные корреляционные связи между уровнем в плазме крови АГП и значениями ФЧ ($r=-0,86$); уровнем в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота и значениями НСТ-ст. ($r=-0,72$); концентрацией в плазме крови СРБ и ФИ ($r=-0,72$); концентрацией внутри эритроцитов МДА и значением ФИ ($r=-0,71$).

Кластеризация показателей состояния иммунитета и оксидантного статуса у пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ выявили пять кластеров: первый представлен одним показателем – фактор Н; второй – C_3 и C_{5a} -компоненты системы комплемента; третий – C_4 -компонент системы комплемента; четвертый – НСТ-ст., ОАА, церулоплазмин, ОАА и активность СОД внутри эритроцитов; пятый – остальные показатели. У больных ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом довольно большое количество отдельных кластеров: первый – фактор Н, C_{3a} и C_{5a} -компоненты системы комплемента; второй – C_4 , C_5 -компонент системы комплемента; третий, отдельно стоящий, представленный одним показателем – активность СОД внутри эритроцитов; четвертый – ОАА и активность каталазы внутри эритроцитов; пятый – только ОАА внутри эритроцитов и др. У пациентов с ЭАГ и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией выявили большое количество отдельных кластеров: первый – фактор Н (аналогичный кластер был обнаружен у больных ЭАГ и ГМЛЖ); второй – C_{5a} -компонент системы комплемента; третий – C_3 -компонент системы комплемента и ФИ; четвертый – C_4 -компонент системы комплемента; пятый – ОАА внутри эритроцитов и др.

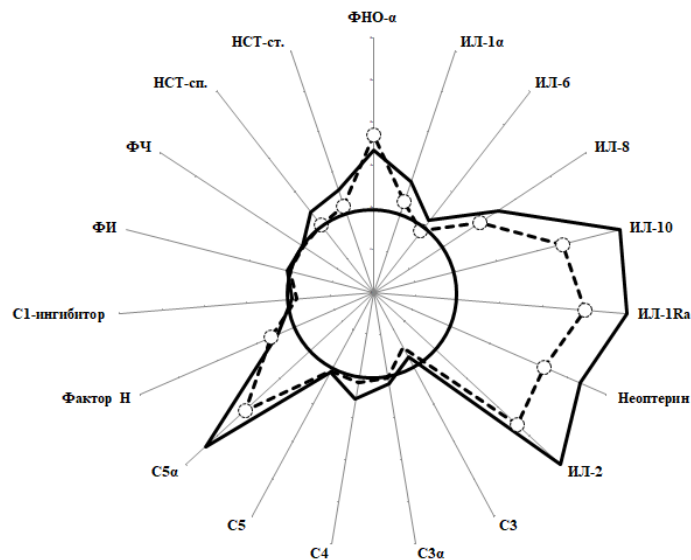
Эффективность коррекции иммунных нарушений антигипертензивной фармакотерапией у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней. У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, наблюдается снижение в плазме крови ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 по сравнению с позателями до назначения системной антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы. Назначение данной категории пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ иАПФ и АК приводит к повышению концентрации противовоспалительного цитокина в плазме крови – ИЛ-10 (рис. 3). Применение у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ БРА и ТД в отличие от предыдущей схемы фармакотерапии позволило снизить только концентрацию в плазме крови ИЛ-8, ИЛ-1Ra ИЛ-2, но не до уровня нормы.



ГМЛЖ (иАПФ + АК)



Бессимптомный атеросклероз (иАПФ + АК)



ХБП I-III стадий и/или микроальбуминурия (БРА + ТД)

Примечание: радиус окружности – показатели контрольной группы (1 группа);
сплошная линия – показатели у пациентов ЭАГ до лечения (2 группа); пунктирная
линия – показатели у пациентов после антигипертензивной фармакотерапии (3 группа);
О – достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 3. Нарушения врожденного иммунитета у пациентов с ЭАГ 2 степени и субклиническим ПОМ на фоне антигипертензивной терапии.

У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ на фоне приема иАПФ и АК установлена полная нормализация концентрации в плазме крови C_4 и $C_{5\alpha}$ -компонентов системы комплемента, значений НСТ-сп., но не до уровня контрольной группы (рис. 3).

У данной группы больных на фоне назначения иАПФ и АК еще в большей степени возрастает концентрация фактора Н и в большей степени снижается уровень С₃-компонента. Применение у пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ БРА и ТД позволило нормализовать концентрацию С₄-компонента и частично снизить значения НСТ-сп., но при этом в большей степени возрастает уровень С₅-компонента и снизилась концентрация С₃-компонента системы комплемента (рис. 3).

У пациентов с ЭАГ 2 степени с бессимптомным атеросклерозом на фоне назначения иАПФ и АК наблюдается частичная коррекция концентрации в плазме крови ИЛ-1 α , неоптерина и ИЛ-2 по сравнению показателями до назначения системной антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы. Назначение данной категории пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом иАПФ и АК приводит к более высокому повышению концентрации в плазме крови ФНО- α , ИЛ-1Ra и ИЛ-10. У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне приема иАПФ и АК установлена частичная коррекция в плазме крови концентрации С₅, фактора Н, но при этом данная схема фармакотерапии ЭАГ повышает уровень в плазме крови С₁-ингибитора системы комплемента (рис. 3).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне антигипертензивной терапии, представленной БРА и ТД, наблюдается в плазме крови полная коррекция уровня ИЛ-6 и частичная коррекция концентрации ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra и ИЛ-2 по сравнению с показателями до назначения антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы. Назначение БРА и ТД данной категории пациентов с ЭАГ и поражением почек приводит к еще большему повышению концентрации в плазме крови ФНО- α . У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне приема БРА и ТД установлена полная нормализация функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови и частичная коррекция в плазме крови концентрации С_{5 α} , но при этом данная схема фармакотерапии ЭАГ снизила уровень в плазме крови С₃-компонента системы комплемента (рис. 3).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, наблюдается снижение в плазме крови ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1Ra и неоптерина и ИЛ-2 по сравнению с показателями до назначения антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы. У пациентов с ЭАГ

3 степени с ГМЛЖ на фоне приема иАПФ и АК установлена частичная нормализация концентрации $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента, $C_{5\alpha}$ -компонентов системы комплемента, но не до уровня контрольной группы.

Применение у пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом иАПФ и АК позволило снизить в плазме крови концентрации всех изученных цитокинов, за исключением уровня ФНО- α , но не до уровня здоровых доноров. Назначение данной категории больных иАПФ и АК позволило нормализовать концентрацию C_4 -компонента системы комплемента и частично скорректировать уровень $C_{5\alpha}$ и фактора Н.

У больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией назначение БРА и ТД позволило снизить в плазме крови не до уровня нормы концентрации противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и ИЛ-1Ra и уровень неоптерина и ИЛ-2. Установлено, что у данной категории пациентов назначение БРА и ТД еще больше повышает концентрацию C_4 -компонента системы комплемента, частично корректируя концентрацию $C_{5\alpha}$.

Показатели иммунного статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при включении в антигипертензивную фармакотерапию цитопротектора. У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, дополненной цитопротектором, наблюдается нормализация концентрации в плазме крови ИЛ-1 α , ИЛ-6 и снижение в плазме крови ИЛ-8, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2, но не до уровня контрольной группы. Назначение данной категории пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ иАПФ, АК и цитопротектора приводит к повышению концентрации в плазме крови ИЛ-10.

Применение у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ БРА, ТД и цитопротектора в отличие от предыдущей схемы фармакотерапии позволило нормализовать уровень ИЛ-6 и снизить концентрации в плазме крови ИЛ-1 α , ИЛ-8 и ИЛ-1Ra, но не до уровня контрольной группы. У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ на фоне приема иАПФ, АК и цитопротектора установлены полная нормализация концентрации в плазме крови C_3 , $C_{3\alpha}$, C_4 -компонента системы комплемента и значений НСТ-ст. и повышение концентрации фактора Н выше значений до лечения и частичная коррекция уровня $C_{5\alpha}$, НСТ-сп., но не до уровня контрольной группы.

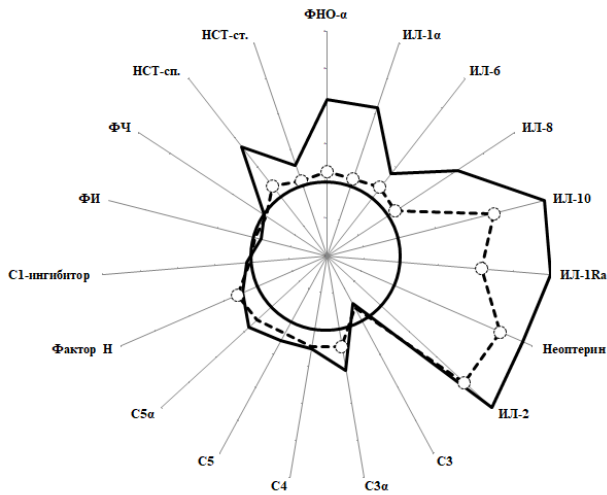
Применение у пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ БРА, ТД и цитопротектора позволило нормализовать концентрацию $C_{3\alpha}$ -компонента, частично кислородозависимую активность нейтрофилов периферической крови.

У пациентов с ЭАГ 2 степени с бессимптомным атеросклерозом на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, дополненной цитопротектором, наблюдается полная нормализация в плазме крови ИЛ-1 α и ИЛ-6, и частичная коррекция концентрации в плазме крови ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 по сравнению позателями до назначения данной фармакотерапии, но не до уровня контрольной группы. Назначение данной категории пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом иАПФ, АК и цитопротектора приводит к еще большему повышению ФИ и полной нормализации в плазме крови $C_{3\alpha}$, C_4 , $C_{5\alpha}$ -компонентов системы комплемента и частичной коррекции уровня фактора Н.

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне назначения цитопротектора и антигипертензивной терапии, представленной БРА и ТД, наблюдается в плазме крови полная нормализация концентрации ФНО- α и ИЛ-1 α и частичная коррекция концентрации ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 по сравнению с позателями до назначения антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы. У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне приема БРА, ТД и цитопротектора установлена полная нормализация уровня C_3 -компонента системы комплемента и фактора Н и частичная нормализация концентрации $C_{5\alpha}$.

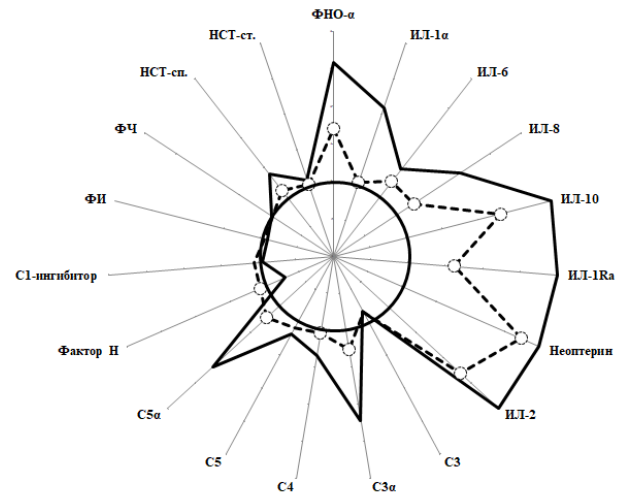
У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ на фоне фармакотерапии, представленной иАПФ, АК и цитопротектором, наблюдается в плазме крови снижение до уровня контрольной группы концентрации ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-8, при этом не до уровня контроля концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 (рис. 4).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ на фоне приема иАПФ, АК и цитопротектора установлена полная нормализация уровня функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, что проявляется нормализацией ФИ, НСТ-сп., НСТ-ст. и частичной нормализацией концентрации $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента, но не до уровня контрольной группы, но повышается концентрация фактора Н (рис. 4).



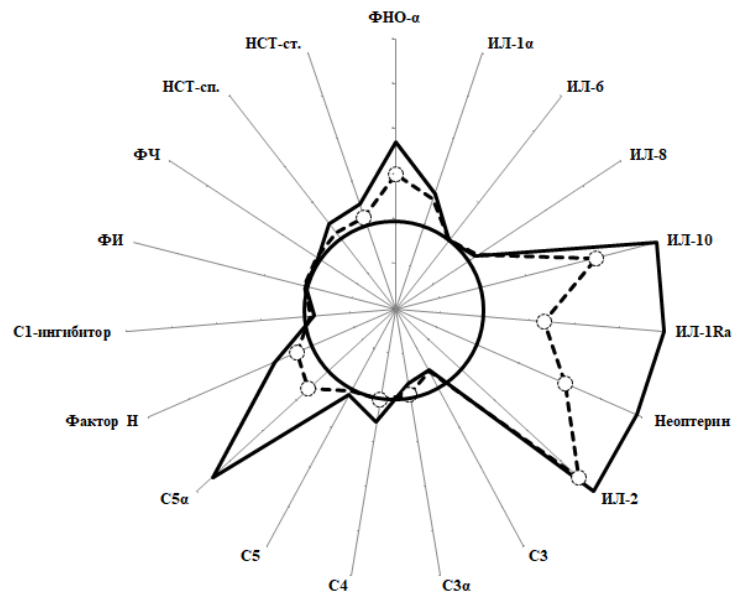
ГМЛЖ

(иАПФ + АК + цитопротектор)



Бессимптомный атеросклероз

(иАПФ и АК + цитопротектор)



ХБП I-III стадий и/или микроальбуминурия

(БРА + ТД + цитопротектор)

Примечание: радиус окружности – показатели контрольной группы (1 группа); сплошная линия – показатели у пациентов ЭАГ до лечения (2 группа); пунктирная линия – показатели у пациентов после антигипертензивной фармакотерапии и цитопротектора (3 группа); О – достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 4. Нарушения врожденного иммунитета у пациентов с ЭАГ 3 степени и субклиническим ПОМ на фоне антигипертензивной терапии, дополненной цитопротектором.

У больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом назначение иАПФ, АК и цитопротектора позволило снизить до контрольных значений концентрацию в плазме крови ИЛ-1 α и концентрацию остальных изученных цитокинов, но не до уровня контрольной группы. У больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом назначение цитопротектора дополнительно к иАПФ и АК позволило нормализовать концентрации в плазме крови C₄, C_{5 α} , фактора Н, ФИ и НСТ-теста спонтанного и частично скорректировать концентрации C_{3 α} -компонента системы комплемента (рис. 4).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне приема БРА, ТД и цитопротектора установлена частичная нормализация уровня ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2, но не до уровня контрольной группы. У данной категории пациентов назначение БРА, ТД и цитопротектора нормализует уровень в плазме крови C₄-компонента системы комплемента и значение НСТ-сп., снижая при этом не до уровня нормы C_{5 α} -компонента системы комплемента и фактор Н (рис. 4).

Суммарная оценка клинического состояния пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией при использовании схем лечения, включающих антигипертензивную фармакотерапию и цитопротектор. В группе пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ, получавших иАПФ и АК, у которых в течение года после начала системной фармакотерапии имело место выявление АКС, в 3 случаях (17,6%), а после назначения иАПФ, АК и цитопротектора, зафиксированы только у одного пациента из группы (6,3%) (табл. 4).

Если после назначения БРА и ТД больным ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ АКС зафиксированы в 4 случаях, тогда как после дополнительного назначения цитопротектора – только в одном случае (5,9%) (табл. 4). После применения иАПФ и АК у больных ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в первый год АКС выявлены у 4 пациентов (22,2%), тогда как после назначения дополнительного цитопротектора аналогичной группе пациентов – только у одного пациента (5,9%). В группе больных ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией, получавших БРА и ТД, в первый год АКС были выявлены у трех пациентов (16,7%), тогда как после назначения аналогичной группе пациентов дополнительного цитопротектора – только у 2 больных (11,1%) (табл. 4).

Таблица 4

Число пациентов с ЭАГ, у которых в течение года после начала системной фармакотерапии имело место выявление АКС (абс./%)

Группы больных ЭАГ в зависимости от схемы фармакотерапии	Число пациентов с ЭАГ, у которых были выявлены АКС	
	2 степень ЭАГ	3 степень ЭАГ
ГМЛЖ + иАПФ + АК	3 / 17,6	5 / 31,3
ГМЛЖ + иАПФ + АК + цитопротектор	1 / 6,3	1 / 5,9
ГМЛЖ + БРА + ТД	4 / 22,2	–
ГМЛЖ + БРА + ТД + цитопротектор	1 / 5,9	–
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК	4 / 22,2	6 / 31,6
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК + цитопротектор	1 / 5,9	2 / 11,1
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД	3 / 16,7	5 / 27,8
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД + цитопротектор	2 / 11,1	3 / 17,6

Если после назначения иАПФ и АК больным ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ АКС зафиксированы у пяти пациентов (31,3% от пациентов в группе), то после дополнительного назначения цитопротектора – только у одного пациента (5,9%). После применения иАПФ и АК больным ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом в первый год АКС выявлены у 6 пациентов (31,6%), тогда как после назначения аналогичной группе пациентов дополнительного цитопротектора – только у двух больных (11,1%). В группе больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией, получавших иАПФ и АК, в первый год АКС выявлены у пяти пациентов (27,8%), тогда как после назначения дополнительного цитопротектора – только у трех больных (17,6%) (табл. 4).

Персонализированная фармакотерапия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней. Для выявления независимых факторов в поддержании показателей иммунного и метаболического гомеостаза в группах пациентов с ЭАГ в зависимости от ПОМ нами был проведен факторный анализ. При ГМЛЖ, бессимптомном атеросклерозе и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией выявили как одинаковые по значимости факторы, так и совершенно различные в зависимости от ПОМ, что открывает возможность их использования для персонализированного подхода при назначении фармакотерапии и прогнозировании развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (табл. 5).

У больных ЭАГ с ГМЛЖ наиболее значимыми из показателей иммунного статуса являются концентрация в плазме крови ФНО- α , ИЛ-10, неоптерина и значения НСТ-теста спонтанного. У пациентов с бессимптомным атеросклерозом, по данным факторного анализа, наиболее значимыми являются концентрации ФНО- α , ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ и кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови. У лиц с ЭАГ и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией, по результатам факторного анализа, наиболее значимыми являются концентрации неоптерина, $C_{3\alpha}$, $C_{5\alpha}$ (табл. 5).

Полученные результаты представляют картину взаимодействия между врожденным иммунитетом, оксидантным стрессом, поражением органов-мишеней и последующим прогрессированием заболевания у пациентов с ЭАГ. Данные исследования демонстрируют постоянное стремление к раскрытию медиаторам и их мишеней, которыми можно было бы манипулировать для достижения наилучших клинических результатов. И успех в решении этой новой научной и практической проблемы при ЭАГ, вероятно, будет определяться растущим пониманием медиаторов, механизмов и их взаимодействия, в первую очередь, внутри врожденного звена иммунной системы.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Изучить нарушения врожденного и адаптивного иммунитетов у пациентов с ЭАГ и клинически выраженными ПОМ и без них в сравнении с пациентами с ЭАГ и субклиническим ПОМ.

2. Провести сравнительное изучение иммунных нарушений показателей врожденного и адаптивного иммунитетов у пациентов с симптоматической АГ.

**Факторные нагрузки у иммунных показателей у пациентов
с ЭАГ и субклиническим ПОМ**

Показатели	ГМЛЖ	Бессимптомный атеросклероз	ХБП 3 стадии
ФНО- α	0,92	0,90	0,72
ИЛ-1 α	0,09	-0,60	-0,19
ИЛ-6	0,76	0,75	0,71
ИЛ-8	-0,30	-0,50	-0,12
ИЛ-10	-0,80	-0,50	-0,40
ИЛ-1Ra	0,63	0,03	0,69
Неоптерин	-0,80	-0,50	-0,83
ИЛ-2	0,65	0,85	0,52
C ₃	0,05	0,40	-0,02
C _{3α}	0,28	0,95	0,96
C ₄	0,51	0,60	0,56
C ₅	-0,73	-0,53	-0,45
C _{5α}	0,49	0,30	0,90
Фактор Н	0,46	0,31	0,39
C ₁ -ингибитор	0,06	0,12	0,09
ФИ	0,77	0,52	0,65
ФЧ	-0,41	-0,43	-0,42
НСТ-сп.	0,85	0,90	0,24
НСТ-ст.	0,12	0,80	0,08
Общ. дисп.	10,2	12,3	9,9
Доля общ., %	0,45	0,43	0,41

Примечание: курсивом отмечены достоверные нагрузки ($p < 0,05$).

3. Провести поиск эффективных средств фармакологической коррекции иммунных нарушений у пациентов с ЭАГ при появлении клинически значимых изменений со стороны органов-мишеней.

4. Разработать практические рекомендации по персонализированной фармакологической коррекции лабораторных иммунных, метаболических параметров и артериального давления у пациентов с ЭАГ в зависимости от характера ПОМ.

ВЫВОДЫ

1. При эссенциальной артериальной гипертонии без поражения органов-мишеней, с субклиническим поражением и с ассоциированными клиническими состояниями выявлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1Ra) цитокинов, неоптерина, ИЛ-2, С_{3 α} , С_{5 α} , С₄, фактора Н, кислородзависимой активности нейтрофилов и снижение концентрации С₃-компонента системы комплемента пропорционально выраженности поражения органов-мишеней.

2. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при 3 степени артериальной гипертонии в большей степени повышается кислородзависимая активность нейтрофилов, возрастает концентрация провоспалительных цитокинов и активируется система комплемента, чем у пациентов со 2 степенью артериальной гипертонии вне зависимости от характера поражения органов-мишеней.

3. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов и гипертрофией миокарда левого желудочка более выраженные иммунные нарушения в представительности цитокинов, тогда как у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией более выраженные нарушения показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, системы комплемента и оксидантного статуса.

4. Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными показателями врожденного иммунитета и метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней выявила их большее количество у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с пациентами с гипертрофией миокарда левого желудочка и субклиническим атеросклерозом сосудов.

5. Проведенный курс антигипертензивной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и гипертрофией миокарда левого желудочка или хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией, включавший

лозартан и гидрохлоротиазид, а у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка или бессимптомным атеросклерозом – периндоприл и амлодипин не корригировал до уровня здоровых доноров при 2 и 3 степени заболевания, соответственно 74,1% и 72,3% измененных до лечения исследованных параметров врожденного иммунитета и метаболического статуса, что диктует необходимость применения в комплексной фармакотерапии уже при субклиническом поражении органов-мишеней препаратов с цитопротективной и/или иммуномодулирующей активностью.

6. По лабораторной иммунокорригирующей эффективности и изменениям клиничко-инструментальных показателей при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней применение дополнительно к антигипертензивной терапии цитопротектора (этилметилгидроксипиридина сукцинат) оказалось более эффективным при 3 степени артериальной гипертонии вне зависимости от поражения органа-мишени, а при 2 степени артериальной гипертонии у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадии и/или микроальбуминурией или с атеросклеротическим поражением сосудов.

7. Наибольшую информативность в оценке эффективности коррекции иммунных показателей и показателей клиничко-инструментальных методов исследования у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней имеет определение в крови концентрации ФНО- α , неоптерина, ИЛ-2, С_{3 α} -компонента системы комплемента и значения НСТ-теста спонтанного нейтрофилов.

8. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и ГМЛЖ высокие концентрации в крови ФНО- α , ИЛ-10, неоптерина и значения НСТ-теста спонтанного, у пациентов с бессимптомным атеросклерозом – высокая концентрация ФНО- α , ИЛ-2, С_{3 α} и значения НСТ-тест спонтанного и стимулированного, а у лиц с хронической болезнью почек I–III стадии и/или микроальбуминурией – высокая концентрация неоптерина, С_{3 α} , С_{5 α} свидетельствуют о высоком риске клинически значимого поражения органов-мишеней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания об участии в патогенезе поражения органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертонии врожденного иммунитета в зависимости от степени повышения артериального давления и стадии заболевания.

2. Рекомендовать использование в комплексной фармакотерапии эссенциальной артериальной гипертонии 2–3 степени и субклиническим поражением сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка) и сосудов (бессимптомный атеросклероз) периндоприла (5–10 мг/сут), амлодипина (5–10 мг/сут) и этилметилгидроксипиридина сукцината (по 100 мг 3 раза в сутки внутримышечно 10 суток, затем по 100 мг 3 раза в сутки внутрь до 1 месяца).

3. Рекомендовать использование в комплексной фармакотерапии эссенциальной артериальной гипертонии 2–3 степени и субклиническим поражением почек (хроническая болезнь почек I–III стадий и/или микроальбуминурия) лозартана (50-100 мг/сут), гидрохлоротиазида (12,5 мг/сут) и этилметилгидроксипиридина сукцината (по 100 мг 3 раза в сутки внутримышечно 10 суток, затем по 100 мг 3 раза в сутки внутрь до 1 месяца).

4. Использовать в учебном процессе медицинских вузов и факультетов знания о способах дополнительной фармакологической коррекции и реабилитации пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией комбинациями различных классов антигипертензивных препаратов совместно с цитопротекторами в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

5. Для оценки эффективности лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней рекомендовать определение в крови концентрации ФНО- α , неоптерина, ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента и НСТ-теста спонтанного нейтрофилов.

6. Для использования персонализированного подхода в назначении фармакотерапии больным с эссенциальной артериальной гипертонией до начала лечения у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка оценивать уровень в крови ФНО- α , ИЛ-10, неоптерина и НСТ-теста спонтанного, у пациентов с бессимптомным атеросклерозом – концентрации ФНО- α , ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ и значения НСТ-тест спонтанного и стимулированного, а у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией – концентрации неоптерина, $C_{3\alpha}$ и $C_{5\alpha}$ -компонентов системы комплемента

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Динамика содержания эндотелина-1 у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией на фоне терапии амлодипином / М.А. Степченко, Л.И. Князева, **Е.В. Гаврилюк** и др. // Материалы I Всероссийской конференции молодых ученых, организованной ВГМА им. Н.Н. Бурденко и КГМУ. – Воронеж, 2007. –Т. 1. – С. 105–108.
2. Уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией / А.В. Прасолов, Е.К. Гаркавцева, Р.Г. Сафронов, **Е.В. Гаврилюк** // Молодежная наука и современность: 72-я итог. межвузовская конф. студентов и молодых ученых.– Курск: КГМУ, 2007. – Ч. I. – С. 228–229.
3. Иммунокоррекция у больных гипертонической болезнью / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, В.П. Михин, К.А. Пёхова // Реальная профилактика как основа современного практического здравоохранения: материалы межрегиональной науч.-практ. конф. – Курск: КГМУ, 2010. – С. 214–218.
4. Иммунокорригирующая эффективность цитопротекторов у больных гипертонической болезнью / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, В.П. Михин, К.А. Пёхова // Инновации в медицине: материалы Третьей международной дистанционной науч. конф. / под ред. В.А. Лазаренко, П.В. Калущкого. – Курск: КГМУ, 2010. – С. 40–43.
5. Иммунные нарушения и их коррекция при эссенциальной артериальной гипертензии / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, В.П. Михин, К.А. Пёхова // Сборник материалов VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2011. – С. 36.
6. Нарушения иммунного статуса на системном уровне у больных эссенциальной артериальной гипертензией / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, В.П. Михин, К.А. Пёхова // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы итоговой науч. конф. сотрудников КГМУ, Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН, посвящ. 76-летию КГМУ. – Курск: КГМУ, 2011. – Т. II. – С. 69–72.
7. Иммуномодулирующая эффективность мексикора в условиях гипертонической болезни / **Е.В. Гаврилюк**, А.В. Харченко, Н.В. Авдеева, К.А. Пёхова // Профилактическая кардиология 2011: материалы Всероссийского науч.-практ. форума (Москва, 15–17 февр. 2011 г.). – М., 2011. – С. 32.

8. **Гаврилюк, Е.В.** Иммунометаболические изменения у больных гипертонической болезнью / **Е.В. Гаврилюк, К.А. Пёхова** // Молодежная наука и современность: материалы 76-й всероссийской науч. конф. студентов и молодых ученых (19–20 апр. 2011 г.). – Курск: КГМУ, 2011. – Ч. I. – С. 25–26.

9. Иммунометаболические нарушения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / **Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин, К.А. Пёхова** // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: материалы II Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. – Курск: КГМУ, 2011. – С. 155–156.

10. Иммунокорректирующие эффекты мексикора при эссенциальной артериальной гипертензии / **Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин, К.А. Пёхова** // Тези доповідей науково-практичного семінару «Перспективи та напрямки сучасної біотехнології». – Київ: Інститут математики НАН України, 2011. – С. 114–116.

11. Иммуный статус и коррекция его нарушений в условиях эссенциальной артериальной гипертензии / **Е.В. Гаврилюк, К.А. Пёхова, А.И. Конопля, В.П. Михин** // **Медицинская иммунология.** – 2011. – Т. 13, № 4–5. – С. 497.

12. Иммунокорректирующая терапия больных гипертонической болезнью / **Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, К.А. Пёхова, В.П. Михин** // Кардиология Узбекистана. – 2011. – № 1–2. – С. 189–190.

13. Иммунометаболические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии / **Е.В. Гаврилюк, В.П. Михин, К.А. Пёхова** и др. // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 6. – С. 10–11.

14. Способ иммунокоррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией / **Е.В. Гаврилюк, К.А. Пёхова, В.П. Михин, А.И. Конопля** // Пат. 2463050 – Российская Федерация, МПК А61К 31/495 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01); патентообладатель ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (RU). – 2011125961/15; заявл. 23.06.2011; опубл. 10.10.2012. Бюл. № 28. – 7 с., ил.

15. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести / **Е.В. Гаврилюк, К.А. Пёхова, В.П. Михин, А.И. Конопля** // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 172–174.

16. Эффективность стандартной фармакотерапии в условиях гипертонической болезни различной степени тяжести / **Е.В. Гаврилюк**, К.А. Пёхова, Н.А. Быстрова, Ю.И. Сусллова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2012. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/106-7828>.

17. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях гипертонической болезни и способы их фармакологической коррекции / **Е.В. Гаврилюк**, Ю.И. Сусллова, К.А. Пёхова, Н.А. Быстрова // **Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация**. – 2012. – № 22 (141). Выпуск 20/1. – С. 91–94.

18. Структура мембраны эритроцитов при гипертонической болезни / **Е.В. Гаврилюк**, К.А. Пёхова, Ю.И. Сусллова, А.В. Харченко // Молодежная наука и современность: материалы 77-й Всероссийской науч. конф. студентов и молодых ученых. – Курск: КГМУ, 2012. – Ч. I. – С. 316–317.

19. Иммунометаболический статус пациентов с гипертонической болезнью / **Е.В. Гаврилюк**, К.А. Пёхова, Ю.И. Сусллова // Молодежная наука и современность: материалы 77-й Всероссийской науч. конф. студентов и молодых ученых. – Курск: КГМУ, 2012. – Ч. I. – С. 408–409.

20. Степень активности процессов свободнорадикального окисления и функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки / **Е.В. Гаврилюк**, Ю.А. Жилиева, А.В. Харченко // Молодежная наука и современность: материалы 77-й Всероссийской науч. конф. студентов и молодых ученых. – Курск: КГМУ, 2012. – Ч. I. – С. 448.

21. Иммунокорригирующая терапия при гипертонической болезни / **Е.В. Гаврилюк**, К.А. Пёхова, В.П. Михин, А.И. Конопля // Материалы Всероссийского науч.-образовательного форума «Кардиология – 2012». – Москва, 2012. – С. 123–124.

22. Иммунометаболические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии / **Е.В. Гаврилюк**, В.П. Михин, К.А. Пёхова и др. // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. – № 3. – С. 12.

23. Иммунный статус и состояние перекисного окисления липидов в условиях гипертонической болезни / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, К.А. Пёхова // Научные материалы членов Российской академии естественных наук (Курское региональное отделение). – Курск : Изд-во КГМУ, 2013. – С. 55–58.

24. Фармакологическая коррекция метаболических нарушений при гипертонической болезни / **Е.В. Гаврилюк**, Ю.И. Сулова, Н.А. Быстрова и др. // **Фундаментальные исследования**. – 2013. – №9. – С. 821–824.

25. Иммунокорректирующая эффективность мексикора и галавита при лечении гипертонической болезни / **Е.В. Гаврилюк**, В.П. Михин, Н.А. Быстрова, Ю.И. Сулова // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах**. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 1149–1152.

26. Иммунокорректирующая фармакотерапия пациентов с гипертонической болезнью / **Е.В. Гаврилюк**, В.П. Михин, Н.А. Быстрова, А.И. Конопля // **Аллергология и иммунология**. – 2014. – № 1, Т. 15. – С. 51.

27. Коррекция нарушений цитокинового спектра у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне гипертонической болезни / Е.Ю. Воронина, А.А. Шульгинова, **Е.В. Гаврилюк** и др. // **Аллергология и иммунология**. – 2014. – № 2, Т. 15. – С. 140.

28. Иммунометаболические нарушения при хронической ишемии мозга / А.И. Конопля, А.А. Шульгинова, Е. Ю. Воронина, **Е.В. Гаврилюк** // **Ученые записки Орлов. гос. ун-та. Сер. Естеств., техн. и мед. науки**. – 2014. – № 7 (63). – С. 295.

29. Изменения белково-липидного спектра эритроцитов при гипертонической болезни / А.Ю. Анохин, Н.А. Быстрова, **Е.В. Гаврилюк** // **Успехи современного естествознания**. – 2014. – № 6. – С. 19–21.

30. **Gavriliuk, E.V.** Immune changes at patients with primary arterial hypertension / **E.V. Gavriliuk**, A.I. Konoplya // **Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences**. – 2014. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 1667–1670.

31. **Гаврилюк, Е.В.** Фармакологическая коррекция иммунных нарушений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией II стадии / **Е.В. Гаврилюк** // **Российский иммунологический журнал**. – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С. 11–13.

32. Коррекция метаболических нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией / А.А. Шульгинова, А.И. Конопля, В.Б. Ласков, Е.Ю. Воронина, **Е.В. Гаврилюк** // **Фундаментальные исследования**. – 2015. – № 1. – С. 1717–1721.

33. **Гаврилюк, Е.В.** Фармакологическая коррекция иммунных нарушений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / **Е.В. Гаврилюк** // **Аллергология и иммунология**. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 233.

34. Гаврилюк, Е.В. Фармакотерапия иммунных нарушений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк** // **Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация.** – 2015. – № 10 (207). Выпуск 30. – С. 51–55.

35. **Гаврилюк, Е.В.** Иммунный статус у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / **Е.В. Гаврилюк** // Сборник трудов XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания (Москва, 13–16 окт. 2015 г.). – С. 107–108.

36. **Гаврилюк, Е.В.** Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, А.В. Караулов // **Иммунология.** – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29–35.

37. Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга / А.А. Шульгинова, Н.А. Быстрова, **Е.В. Гаврилюк** // Пат. 2629813 – Российская Федерация, МПК7 А61К 31/4412; А61К 31/785; А61Р 9/00; патентообладатель ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2016147841; заявл. 06.12.2016; опубл. 04.09.2017. Бюл. № 28.

38. **Гаврилюк, Е.В.** Роль иммунных нарушений в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии / **Е.В. Гаврилюк** // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: материалы 3-й Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – Курск: Изд-во КГМУ, 2016. – С. 39–40.

39. **Гаврилюк, Е.В.** Иммунокорректирующая терапия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк**, В.П. Михин, А.И. Конопля // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: материалы Российского Национального конгресса кардиологов (Екатеринбург, 20–23 сент. 2016 г.). – Екатеринбург, 2016. – С. 95–96.

40. Иммунный статус и артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк**, В.П. Михин, А.И. Конопля, В.Г. Шарова, О.В. Замяткина, А.А. Шатунов // **Медицинская иммунология.** – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 287.

41. **Гаврилюк, Е.В.** Артериальная гипертония и иммунитет / **Е.В. Гаврилюк**, Н.Л. Костина // Молодежная наука и современность: материалы 82-й Всероссийской науч. конф. студентов и молодых ученых с международным участием, посвящ. 82-летию

КГМУ (Курск, 19–20 апр. 2017 г.). – Курск: Изд-во КГМУ, 2017. – 1 CD-ROM. – Т. 1. – С. 246–247.

42. **Гаврилюк, Е.В.** Роль иммунных нарушений в формировании поражений органов мишеней у больных артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк**, Т.В. Юрочко // Молодежная наука и современность: материалы 83-ей Всероссийской науч. конф. студентов и молодых ученых с международным участием, посвящ. 83-летию КГМУ и 85-летию со дня рождения чл.-корр. РАМН, проф. А. В. Завьялова (18–19 апреля 2018 г.). – Курск: Изд-во КГМУ, 2018. – С. 324–325.

43. **Gavriliuk, E.V.** The effectiveness of antihypertensive pharma-cotherapy in the correction of immune disorders in patients with arterial hypertension / **E.V. Gavriliuk**, A.I. Konoplya, Y.V. Prokofieva // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: Materials of the International Conference (November 12, 2018. Beijing, PRC). – Beijing, China, 2018. – Part 1: Participants' reports in English. – P. 181–185.

44. Михин, В.П. Роль иммунных нарушений в формировании поражений органов-мишеней у больных артериальной гипертонией / В.П. Михин, Т.В. Юрочко, **Е.В. Гаврилюк** // *Innova*. – 2018. – № 2 (11). – С. 15–17.

45. Роль цитокинов и компонентов системы комплемента в антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, Ю.В. Прокофьева, В.П. Гаврилюк, В.П. Михин // **Аллергология и иммунология**. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 49.

46. Структурно-функциональные свойства мембраны эритроцитов и взаимосвязь с уровнем артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк**, Ю.В. Прокофьева, А.И. Конопля, Л.Н. Серикова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28421>.

47. Цитокиновое звено и система комплемента у больных артериальной гипертонией и взаимосвязь с поражением органов-мишеней / В.П. Михин, **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, В.В. Аникин // **Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»**. – 2018. – № 4. – С. 5–12.

48. **Гаврилюк, Е.В.** Иммунокорригирующая эффективность антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк**,

А.И. Конопля, В.П. Михин // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42, № 2. – С. 141-150.

49. Иммунокорректирующая эффективность антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, В.П. Михин, Л.Н. Серикова, Ю.В. Прокофьева // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 42–44.

50. Иммунные нарушения и артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, В.П. Михин, Ю.В. Прокофьева, Л.Н. Серикова // **Российский иммунологический журнал**. – 2019. – Т. 13 (22), № 2. – С. 736–738.

51. **Gavriliouk, E.V.** Antihypertensive pharmacotherapy in correcting the indicators of innate immunity in patients with essential arterial hypertension / **E.V. Gavriliouk**, I.V. Evsegneeva, V.P. Mikhin // **Research results in pharmacology**. – 2020. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 13–18.

52. Оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов у больных эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от пораженных органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии / **Е.В. Гаврилюк**, И.В. Евсегнеева, В.П. Михин, А.Ю. Нуртазина // **Иммунология**. – 2020. – Т. 41, № 5. – С. 441–447.

53. **Гаврилюк, Е.В.** Врожденный иммунитет у больных эссенциальной артериальной гипертонией и эффективность антигипертензивной фармакотерапии / **Е.В. Гаврилюк**, В.П. Михин, И.В. Евсегнеева // **Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»**. – 2020. – № 2. – С. 27–33.

54. **Гаврилюк, Е.В.** Поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертонией: новый взгляд на старую проблему / **Е.В. Гаврилюк**, В.П. Михин, И.В. Евсегнеева. – Курск: Изд-во КГМУ, 2020. – 172 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
- АГП – ацилгидроперекиси, усл. ед.
- АД – артериальное давление
- АК – антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)
- АКС – ассоциированные клинические состояния
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
- иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИЛ-1RA – рецепторный антагонист IL-1, пг/мл
- ИЛ-1 α , 2, 4, 6, 8, 10 – интерлейкин-1 α , 2, 4, 6, 8, 10, пг/мл
- МДА – малоновый диальдегид, мкмоль/л
- НСТ-сп. – НСТ-тест спонтанный, %
- НСТ-ст. – НСТ-тест стимулированный, %
- ОАА – общая антиокислительная активность, %
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПОМ – поражение органов-мишеней
- С₃, 3a, 4, 5, 5a – компонент комплемента С₃, 3a, 4, 5, 5a, мг/дл
- СМ_{NO} – стабильные метаболиты оксида азота, мкмоль/л
- СОД – супероксиддисмутаза, усл. ед.
- СРБ – С-реактивный белок, мг/дл
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТД – тиазидные диуретики
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- Фактор Н – регуляторный компонент системы комплемента, нг/мл
- ФИ – фагоцитарный индекс, %
- ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, пг/мл
- ФЧ – фагоцитарное число, абс.
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертония
- ЭКГ – электрокардиографическое исследование
- ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование