



ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ АОРТО-АРТЕРИИТОМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭКВАТОРОМ И ТЕССИРОНОМ.

Кудратова Мунаввар Олимовна

Бухарский государственный медицинский
институт. Студентка 445 группы

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6830643>

ARTICLE INFO

Received: 28th June 2022

Accepted: 01st July 2022

Online: 14th July 2022

KEY WORDS

ABSTRACT

Неспецифический аортоартериит (НАА) относится к числу редких сосудистых заболеваний, для которых характерно нарушение кровообращения в различных артериальных бассейнах, что обуславливает многообразие клинических проявлений данной патологии.

Особенностью клинического течения заболевания является формирование различных синдромов в зависимости от степени и локализации поражения сосудистого русла [6, 8]. Известно, что своевременное и раннее начало лечения препятствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений. Ведущим клиническим синдромом данного заболевания является артериальная гипертензия (АГ), наблюдающаяся примерно у 70% больных. АГ у больных неспецифическим аортоартериитом, является следствием иммунного воспаления артерий крупного и среднего калибра, способствует ремоделированию сердца и сосудов, формированием кардиоваскулярных осложнений. Исследованиями последних лет установлено, что поражение эндотелиального слоя сосудистой стенки при формировании

сердечно-сосудистых заболеваний происходит на самых ранних этапах патогенеза НАА. [7, 9, 12]. По данным литературы известно, что антагонисты кальция и ингибиторы АПФ обладают вазопротективным действием, вызывают регресс сосудистого ремоделирования [2, 3, 5], способствуют коррекции эндотелиальной дисфункции, посредством снижения образования ангиотензина II, уменьшают активность моноцитов-макрофагов, подавляют активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления, миграцию гладкомышечных клеток в очаг воспалительного поражения, рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки [10, 11, 13]. Эти процессы лежат в основе противовоспалительных и ангиопротективных эффектов **экватора**), который представляет фиксированную комбинацию



ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла, с антагонистом кальция амлодипином. Наличие сульфгидрильной группы в структуре молекулы экватора обуславливает способность средства противодействовать окислительному стрессу, элиминации активных форм кислорода и других свободных радикалов, инициирующих развитие в сосудистой стенке иммуновоспалительных процессов, формирование эндотелиальной дисфункции. Такая комбинация патофизиологически и клинически оправдана, высокоэффективна, имеет самостоятельные доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином появилась в клинической практике Узбекистана первой из указанной комбинации и всего за несколько лет заняла достаточно прочное место среди современных терапевтических подходов при АГ. Оба компонента относятся к препаратам первой линии лечения АГ с хорошим уровнем доказательной базы в отношении позитивных эффектов на сердечно-сосудистый прогноз [1, 4].

Тессирон (клопидогрель) - антитромбоцитарный препарат, представитель класса тиенопиридинов. Блокируя рецепторы тромбоцитов к аденозиндифосфату, он снижает их активность и способность к агрегации, а в конечном итоге уменьшает риск серьезных тромботических осложнений при различных проявлениях стенозирующих заболеваний аорты и артерий.

Нами проведено изучение динамики показателей иммунного статуса у больных НАА на фоне комбинированной терапии экватором и тессироном. С учетом роли иммунных нарушений в прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных НАА проводилось контрольное исследование показателей иммунного статуса после монотерапии экватором и комбинации тессирона с экватором. Были исследованы 37 больных НАА. Группа контроля включала 30 здоровых доноров: 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 22 до 38 лет, средний возраст составил $24,2 \pm 6,3$ года. Все пациенты методом случайной выборки были рандомизированы на две группы: первую группу составили 19 больных НАА, принимавших экватор в дозе: лизиноприл 10 мг/сутки + амлодипин 5 мг/сутки и тессирон(клопидогрел) 75 мг/сутки; во вторую группу вошли пациенты (18 чел.) терапия которых включала прием экватора в дозе: лизиноприл 10 мг/сутки + амлодипин 5 мг/сутки. Продолжительность терапии составила 6 месяцев. Все обследованные больные с НАА получали патогенетическую терапию преднизолоном в дозе 40 мг/сутки соответственно со степенью активности заболевания.

Результаты. Оценка эффективности влияния экватора и антиагреганта тессирона на показатели иммунного статуса, эндотелиальную функцию, тромборезистентность сосудистой стенки и центральную гемодинамику больных НАА со II степенью АГ показали следующие результаты.

После 6 месяцев терапии с включением экватора у больных НАА со II ст. ЭД



отмечено достоверное снижение провоспалительной цитокинемии: (уровень ФНО α составил 103,1 \pm 10,2 пг/мл; ИЛ-1 β - 111,4 \pm 12,2 пг/мл, ИЛ-6 - 44,8 \pm 5,1 пг/мл). Использование комбинации экватора+тессирона

сопровождалось потенцированием противовоспалительной активности, что проявлялось уменьшением примерно в 2 раза сывороточной концентрации изучаемых цитокинов. (табл. 1)

Таблица 1

Динамика содержания цитокинов провоспалительного действия в сыворотке крови больных НАА с III-IV степенью ЭД на фоне терапии

Показатель	Группы обследованных (n =37)			
	Контроль (n=30)	До лечения (n=37)	Терапия экватором (n=18)	Терапия экватор +тессирон (n=19)
ФНО α пг/мл	39,4 \pm 3,6	170,4 \pm 9,2	103,1 \pm 10,2	66,3 \pm 5,8
ИЛ-1 β пг/мл	36,4 \pm 4,1	175,9 \pm 12,3	111,4 \pm 12,2	56,3 \pm 4,1
ИЛ-6 пг/мл	17,8 \pm 3,9	80,1 \pm 6,2	44,8 \pm 5,1	23,1 \pm 3,8

У больных НАА с III-IV степенью ЭД применение только экватора на фоне базисной терапии преднизолоном существенно уменьшало гиперпродукцию цитокинов провоспалительного действия, содержание ФНО α снизилось на 39,5%, ИЛ-1 β на 36,7%, ИЛ-6 на 44,1%. Более значимые изменения уровня провоспалительной цитокинемии были достигнуты в группе больных, получавших терапию экватор+тессирон, содержание ФНО α уменьшилось на 61,1%, ИЛ-1 β - на 68%, ИЛ-6 - на 71,2% в сравнении с показателями до лечения. При оценке влияния комплексной терапии с включением экватора и тессирона на концентрацию цитокинов

провоспалительного действия у больных различной длительностью заболевания установлено, что экватор в сравнении с комбинацией экватора и тессирона обладает меньшей активностью влияния на исследуемые цитокины у больных НАА с анамнезом болезни менее 1 года. Терапия экватор+тессирон у больных этой группы приводила к снижению провоспалительной цитокинемии до уровня контроля, использование только экватора сопровождалось достоверным снижением содержания ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. При длительности анамнеза НАА от 1 до 3 лет только комплексная терапия (экватор+тессирон) обладала достоверным корректирующим



действием на провоспалительную цитокинемию, при этом следует отметить, что нормализации уровня провоспалительных цитокинов у больных этой группы достигнуто не было.

Отмечено достоверное корригирующее влияние экватора и базисной терапии на гиперпродукцию цитокинов противовоспалительного действия у больных НАА со II степенью ЭД, характеризовавшееся достоверным уменьшением концентрации ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР β_1 (до 48,1 \pm 4,8 пг/мл; 26,5 \pm 1,8 пг/мл и 68,6 \pm 4,2 пг/мл соответственно). Применение экватор+тессирон сопровождалось достоверным увеличением терапевтической

активности, достижением более низкой концентрации цитокинов противовоспалительного действия (ИЛ-4-37,2 \pm 3,9 пг/мл, ИЛ-10-18,1 \pm 2,1 пг/мл, ТФР- β_1 -60,8 \pm 4,1 пг/мл).

У больных с III-IV степенью тяжести ЭД назначение как экватора, так и комбинации экватор+тессирон сопровождалось менее существенной динамикой данных показателей. Так, после 6 месяцев комбинированной терапии (экватор+тессирон+преднизолон) содержание ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 соответственно составляло: 62,1 \pm 3,8 пг/мл ($p < 0,05$), 27,2 \pm 2,1 пг/мл ($p < 0,05$) и 76,9 \pm 3,8 пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика содержания цитокинов противовоспалительного действия в сыворотке крови больных НАА с III-IV степенью ЭД на фоне терапии

Показатель	Группы обследованных (n = 37)			
	Контроль (n=30)	До лечения (n=37)	Терапия экватором (n=18)	Терапия экватор +тессирон (n=19)
ИЛ-4 пг/мл	23,2 \pm 4,5	88,8 \pm 4,2	75,9 \pm 3,6	62,1 \pm 3,8
ИЛ-10 пг/мл	13,4 \pm 3,6	47,2 \pm 2,3	38,2 \pm 2,9	27,2 \pm 2,1
ТФР- β_1 пг/мл	40,9 \pm 6,9	99,8 \pm 3,2	89,2 \pm 2,8	76,9 \pm 3,8

При этом лечение только экватором на фоне приема преднизолона обладало достоверно меньшим корригирующим действием на уровень исследуемых цитокинов. Результативность действия изучаемых препаратов на уровень ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 зависела также от

длительности течения НАА. При длительности НАА менее 1 года терапия экватором вызывала достоверное уменьшение уровня данных цитокинов, комплексная терапия экватор+тессирон приводила к нормализации сывороточного спектра цитокинов



противовоспалительного действия, при продолжительности заболевания от 1 до 3 лет только комплексная терапия (экватор+тессирон) достоверно снижала гиперпродукцию ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 (на 34,2%, 18,3% и 44,6% соответственно).

Нами в своих исследованиях изучалось у больных НАА с гипертензионным синдромом, влияние комбинированной терапии экватором и тессироном на показатели функциональных сосудистых проб.

В результате проведенных исследований выявлено увеличение величины эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии у больных НАА после 6 месячной терапии экватором и комбинацией экватора +тессирона на фоне базисной терапии преднизолоном, при этом более выраженная динамика отмечена у больных НАА со II степенью ЭД в сравнении с показателями при III и IV степени ЭД. При III-IV степени ЭД монотерапия экватором не оказывала достоверного влияния на изучаемые параметры. Наиболее выраженные изменения показателей функционального состояния эндотелия на фоне монотерапии экватором достигнуты у больных НАА со II степенью ЭД, длительностью АГ менее 1 года. Комбинированное применение тессирона и экватора сопровождалось значимым увеличением вазопротективного действия терапии, что проявлялось купированием признаков эндотелиальной дисфункции сосудистого русла у больных НАА со II степенью функциональных расстройств эндотелия и достоверного их уменьшения при III-IV степени ЭД.

Среднее значение ЭЗВД после лечения экватором у больных НАА со II степенью ЭД составило $7,1 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$. Сочетанное использование фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина с антиагрегантом тессироном приводило к достоверно большему увеличению величины ЭЗВД ($8,2 \pm 0,8\% >$) в сравнении с монотерапией экватором.

Анализ результатов тестов по оценке сосудодвигательной активности плечевой артерии установил, что у больных НАА со II степенью ЭД терапия экватором и при сочетании экватора+тессирона сопровождалась увеличением прироста скоростей потока в плечевой артерии, величина этих показателей соответственно равнялась: $165,8 \pm 23,2$ см/мин., $p < 0,05$, $159,9 \pm 19,8$ см/мин., $p < 0,05$, и $188,3 \pm 18,5$ см/мин., $p < 0,05$. Т.е. отмечено достоверное увеличение данного показателя при сочетанном применении этих препаратов. При III - IV степени ЭД комплексная терапия экватором+тессирон в сравнении с терапией экватором оказывала более выраженное влияние на исследуемые показатели. Так, терапия экватором характеризовалась увеличением ЭЗВД до $3,9 \pm 1,3\%$, т.е. имела место лишь тенденция к увеличению ЭЗВД, на фоне терапии экватором+тессироном этот показатель соответственно составил $6,9 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$. Величина прироста скорости кровотока также оказалась достоверно выше у больных после комплексной терапии.

Контрольное дуплексное сканирование общих сонных артерий в группах обследованных больных показало следующие результаты.



Установлено, что терапия экватором сопровождалась выраженным влиянием на процесс ремоделирования сосудистой стенки, что проявлялось достоверным уменьшением ТИМ сонных артерий после 6 месяцев терапии у больных НАА со II ст. ЭД до $0,86 \pm 0,01$ мм, при комбинированной терапии ТИМ уменьшилась до $0,78 \pm 0,02$ мм. У больных НАА с IV ст. ЭД назначение экватора приводило к уменьшению ТИМ на 5,2%, комбинированное лечение - на 14,5 % в сравнении с исходными данными. Проведенные исследования, показали, что экватор и тессирон обладают наряду с противовоспалительной эффективностью корригирующим влиянием на ЭД и процессы ремоделирования ССС.

Таким образом, проведенные исследования показали, что назначение экватора больным НАА на фоне базисной глюкокортикостероидной терапии сопровождается большей результативностью корригирующего влияния на показатели иммунного статуса, в сравнении с применением только экватора, при этом эффективность лечения зависит от тяжести ЭД и длительности анамнеза НАА; наибольшая активность терапии отмечена у больных НАА с признаками ЭД II степени тяжести и анамнезом менее 1 года. У больных НАА со II степенью ЭД с длительностью АГ до 1 года показатели иммунного статуса после монотерапии экватором не отличались от нормы. При II степени ЭД у больных с длительностью НАА от 1 до 3 лет на фоне применения экватора была достигнута коррекция иммунных

нарушений. Отмечено увеличение противовоспалительного действия терапии при комплексном применении препаратов, что проявлялось уменьшением активности моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, коррекцией нарушений цитокинового профиля у больных НАА с III-IV степенью ЭД и купированием иммунных нарушений у больных НАА с признаками ЭД II степени.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о неоспоримых преимуществах комбинированной антигипертензивной терапии экватор+тессирон, что обусловлено не механическим сложением эффективности назначаемых совместно препаратов, а потенцированием их действия, это связано с тем, что различные по классам препараты действуют на различные звенья патогенеза НАА, тем самым дополняя действие друг друга. Комбинированное применение экватора и тессирона позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающих эффективность препаратов. Таким образом, комбинированная терапия антагонистами кальция, иАПФ и антиагрегантами позволяет сразу воздействовать на большое количество самых различных звеньев патогенеза НАА - активность иммунного воспаления, нарушение функции эндотелия, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки, поэтому именно комбинированная терапия решает проблему мультифакториальности НАА с гипертензионным синдромом.



References:

1. Abdullaeva M.A. Pathomorphological Changes that Develop in the Wall of the Aorta Under the Influence of Radiation// CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. Volume: 02 Issue: 04 | Jul-Aug 2021 ISSN: 2660-4159 CE Page 198-203 198-NTRAL ASIAN JOURN
2. Абдуллаева М.А., Косимова Д.С. Evaluation of the quality of life of patients with cirrhosis after surgical prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus// International journal for innovative engineering and management research 2020, 9(11), 185-189 Ҳиндистон
3. Абдуллаева М.А., Кадилова Л.В., Тўраев У.П. Changes of Indicators of Immune Status in Patients with Nonspecific Aortoarteritis on the Base of Combined Therapy// The Pharmaceutical and Chemical Journal, 2020, 7(1):35-38 35 Available online Research Article ISSN: 2349-7092 Coden(usa)
4. Абдуллаева М.А., Жабборова О.И. Динамика показателей иммунного статуса и функции эндотелия у больных неспецифическим аорто-артериитом на фоне комбинированной терапии// Тиббиётда янги кун Бухоро 2(30/1) 2020
5. М.А. Абдуллаева. Поражение эндотелиального слоя сосудистой стенки при неспецифическом аортоартериите// Tibbiyotdayangikun. Ташкент, 2016. - №3-4. - С.13-15 (14.00.00.№22)
6. Абдуллаева М.А., Муйдинова Е.Г., Таиров Ш.М. Влияние терапии экватором и тессироном на клиническую симптоматику и функциональное состояние эндотелия сосудов у больных неспецифическим аорто-артериитом. // Наука молодых научно-практический журнал г. Рязань 2015-№3. - С. 40-44
7. Абдуллаева М.А. Сравнительная оценка клинической эффективности применения экватора и антиагреганта клопидогреля (тессирона) у больных неспецифическим аортоартериитом. // Актуальные проблемы медицины Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 23-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. Гомель, 13-14 ноября 2014. - С. 3-5
8. Абдуллаева М.А., Абдулхакимов Ш.А. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных неспецифическим аортоартериитом. // Научный медицинский вестник Югры, г. Ханты-мансийск. 2014. - № 1-2. - С.15-18.
9. М.А. Абдуллаева, Цитокиновый профиль у больных неспецифическим аортоартериитом на фоне терапии // Проблемы биологии и медицины, 113, С.7-
10. М.А. Абдуллаева, Состояние сердечно-сосудистой системы у больных неспецифическим аортоартериитом. // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. - Ташкент, 2016. - №3. - С.28-31.
- М.А. Абдуллаева, Эффекторное звено иммунитета у больных неспецифическим аортоартериитом. // Проблемы науки. - 2018. - №6(30). - С.102-104.
11. М.А. Абдуллаева, С.Ф. Сулейманов. Клеточные факторы развития эндотелиальной дисфункции при неспецифическом аортоартериите // Проблемы биологии и медицины, 11-13