

DOI: 10.26693/jmbs05.05.082

УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.257:616.12-008.46-07:616.15-078:57.083.3

Більченко А. О.

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛАСІВ ПРЕПАРАТІВ НА РІВНІ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ РФД-15, Р-СЕЛЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3

Харківський національний медичний університет, Україна

wallan106@gmail.com

Метою дослідження була оцінка впливу терапії артеріальної гіпертензії в залежності від класів препаратів на рівні нових біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину та Галектину-3 в плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

У дослідження були включені 121 хворий, з них 59 жінок і 62 чоловіки у віці від 40 до 87 років (середній вік $64,7 \pm 10,6$ років). Включеним у дослідження хворим проводилося визначення рівнів нових біомаркерів запалення: ростового фактора диференціації 15 (РФД-15), Р-селектину, Галектину-3. Оцінювався вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на рівні нових біомаркерів.

У групі хворих з недосягнутим цільовим артеріальним тиском рівень РФД-15 був достовірно вищим у порівнянні з групою хворих, в яких було досягнуто цільового рівня «офісного» артеріального тиску на момент включення в дослідження ($3286,10 \pm 1523,02$ та $2326,60 \pm 1581,70$ нг/мл, $p < 0,05$, відповідно). У той же час, рівні Р-селектину та Галектину-3 в плазмі хворих не відрізнялись достовірно. Через 12 місяців лікування артеріальної гіпертензії в залежності від досягнення контролю артеріального тиску в групі хворих, в яких вдалося досягти цільового «офісного» артеріального тиску рівень РФД-15 був достовірно нижчим у порівнянні з групою хворих, в яких не було досягнуто цільового рівня «офісного» артеріального тиску ($3129,67 \pm 1134,87$ та $2543,12 \pm 976,54$ нг/мл, $p < 0,05$, відповідно). Зміни в плазмі хворих рівнів Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ носили недостовірний характер. Вихідні рівні в плазмі хворих РФД-15, Р-селектину, Галектину-3 та hs-СРБ які приймали, або не приймали блокатори РАС не мали достовірної різниці. Спостерігався достовірно нижчий вихідний рівень РФД-15 в групі хворих, які приймали БКК ($2343,42 \pm 1280,70$ та $3248,29 \pm 1178,56$ пг/мл, $p = 0,05$, відповідно). Ви-

хідні рівні Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ в плазмі хворих які приймали, або не приймали БКК не мали достовірної різниці. За даними проведеного мета-аналізу шансів прийом препаратів мав достовірний вплив на рівень РФД-15, при цьому, окремі групи препаратів не продемонстрували достовірного додаткового ризику щодо впливу на рівень РФД-15 в плазмі крові хворих.

Залежність рівня РФД-15 від досягнення «цільового» рівня артеріального тиску може пояснюватись позитивним впливом на гемодинаміку та структурні зміни в серцево-судинній системі внаслідок кращого контролю артеріального тиску, як такого. Найбільший вплив на зменшення рівня РФД-15 за даними аналізу шансів мали БКК. Прийом жодного з класів антигіпертензивних препаратів не впливав достовірно на рівні Галектину-3, при цьому, спостерігалась тенденція до більш низького рівня вч-СРБ, у хворих які приймали блокатори РАС та БКК. Зниження Р-селектину у хворих які приймали β -блокатори зумовленим одночасним прийомом антиагрегантів та антикоагулянтів.

Ключові слова: системне запалення, серцево-судинний ризик, терапія артеріальної гіпертензії, «залишковий запальний ризик».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота проведена у рамках наукової прикладної теми кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського Національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності», № державної реєстрації 0118U000937.

Вступ. Серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті в більшості країн світу [1]. Основні фактори ризику серцево-судинних подій, такі як артеріальна гіпертензія (АГ)

та цукровий діабет (ЦД), а особливо при їх поєднанні, призводять до розвитку атеросклеротичного ураження судин та атеротромбозу, одним з ключових чинників якого є системне запалення [2, 3].

Визнання того, що атеросклероз є складним хронічним запальним захворюванням, опосередкованим як адаптивним, так і вродженим імунітетом, призвело до клінічної концепції «залишкового запального ризику», який досі значною мірою не лікується, але є потенційно летальним станом, більш поширеним у сучасних пацієнтів, ніж його аналог «залишковий холестеринний ризик» [4]. В зв'язку з цим, послідовно вивчали вплив маркерів системного запалення на ризик розвитку серцево-судинних подій. Спочатку, було доведено прогностичне значення підвищення рівня СРБ в популяційних дослідженнях [5]. Згодом, дослідження із застосування імуносупресивних препаратів довели гіпотезу «залишкового запального ризику» на концептуальній основі, однак досі незрозуміло, які пацієнти можуть отримати користь від нових протизапальних методів терапії [6]. Відповідно, постає питання щодо індивідуалізованого використання антигіпертензивних препаратів у хворих на АГ та ЦД2Т з урахуванням активованих патогенетичних механізмів системного запалення та впливу різних класів препаратів на них. Загалом, дуже мало опубліковано досліджень, які оцінювали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на системне запалення та рівень цитокінів [7]. Більшість з цих досліджень вивчали вплив різних класів препаратів на рівень СРБ [8, 9], який є відносно неспецифічним маркером і являє собою загальний кінцевий фрагмент запального каскаду [10] та недостатньо наразі вивчено вплив на нові біомаркери запалення.

Таким чином, залишається мало вивченим вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на біомаркери запалення – ростовий фактор диференціації-15 (РФД-15), Р-селектину та Галектину-3, які відображають різні патогенетичні ланки системного запалення у хворих на АГ та ЦД2Т.

Мета дослідження – оцінка впливу терапії артеріальної гіпертензії в залежності від класів препаратів на рівні нових біомаркерів запалення РФД-15, Р-селектину та Галектину-3 в плазмі крові у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Включення хворих в дослідження проводилось згідно критеріїв: пацієнти у віці від 40 до 90 років з АГ та/або ЦД 2 типу. Діагноз АГ встановлювався згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування АГ (2018 рік) [11] при наявності у хворого постійно підвищеного артеріального тиску (АТ) $\geq 140/90$ мм рт.ст. при «офісному» вимірюванні після виключення на підставі добового монітору-

вання АТ «замаскованої нормотензії» («гіпертензії білого халату»). Діагноз супутнього ЦД 2 типу встановлений відповідно до критеріїв Американської Діабетологічної Асоціації 2016-2020 [12]. У дослідження були включені 121 хворий, з них 59 жінок і 62 чоловіки у віці від 40 до 87 років (середній вік $64,7 \pm 10,6$ років), з яких у 108 встановлений діагноз АГ. Проведено лікування хворих протягом 12 місяців з метою досягнення цільового рівня «офісного» артеріального тиску $< 140/90$ мм рт.ст. Корегування антигіпертензивної терапії проводилось згідно алгоритму запропонованого в Рекомендаціях ЄТК з лікування АГ (2018) [11]. В першу групу включені хворі (30 осіб) в яких протягом 12 місяців було досягнуто цільовий «офісний» АТ, в групу порівняння включені хворі (35 осіб), в яких внаслідок різних причин, в основному, низької прихильності до лікування, не було досягнуто цільового рівня АТ.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

«Офісне» вимірювання АТ проводилося за допомогою тонометра Microlife BP AG1-20 методом Сципіоне Ріва-Роччі в модифікації Короткова за стандартною методикою. «Поза-офісне» вимірювання АТ здійснювалося за допомогою апарату добового моніторування артеріального тиску Неасо АВРМ50 осцилометричним методом. Включеним у дослідження хворим проводилося визначення рівнів нових біомаркерів запалення: РФД-15, Р-селектину, Галектину-3 і референтного маркера системного запалення - високочутливого СРБ (вч-СРБ) за допомогою стандартних наборів реагентів. Для кількісного визначення високочутливого РФД-15 був використаний набір реагентів «Human GDF-15/MIC-1 Elisa» (BioVendor, Чехія). Мінімальна визначувана концентрація РФД-15 становила 2 пг/мл. Для кількісного визначення людського Галектина-3 був використаний набір «Human Galectin-3 Platinum Elisa» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія). Мінімальна визначувана концентрація Галектина-3 становила 0,12 нг/мл. Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія). Мінімальна визначувана концентрація Р-селектину складала 0,2 нг/мл.

Отримані дані аналізувалися за допомогою стандартних статистичних програм. Для оцінки відмінностей показників між групами використовувався дисперсійний аналіз ANOVA і t-критерій Стьюдента, для оцінки зв'язків між показниками проведено кореляційний аналіз Пірсона та аналіз шансів.

Результати дослідження. Було проаналізовано вплив контролю АТ у хворих з АГ та ЦД2Т на рівні біомаркерів запалення. Основну групу склали 43 хворих (40%), у яких на момент включення в дослідження досягнуто цільового рівня «офісного» АТ згідно Рекомендацій ЄТК з лікування АГ (2018) <140/90 мм рт.ст. В групу порівняння увійшли 65 хворих, в яких на момент включення в дослідження не було досягнуто цільового рівня АТ (табл. 1).

У групі хворих з недосягнутим цільовим АТ рівень РФД-15 був достовірно вищим у порівнянні з групою хворих, в яких було досягнуто цільового рівня «офісного» АТ на момент включення в дослідження (3286,10±1523,02 та 2326,60±1581,70 нг/мл, p<0.05, відповідно). В той же час, рівні в плазмі хворих Р-селектину та Галектину-3 не відрізнялись достовірно.

Через 12 місяців лікування АГ в групі хворих, в яких вдалося досягти цільового «офісного» АТ рівень РФД-15 був достовірно нижчим у порівнянні з групою хворих, в яких не було досягнуто цільового рівня «офісного» АТ (3129,67±1134,87 та 2543,12±976,54 нг/мл, p<0.05, відповідно). В той же час, рівні в плазмі хворих Р-селектину та Галектину-3 не відрізнялись достовірно в групах порівняння. Динаміка змін біомаркерів представлена на **рисунку 1**.

Зміни рівнів Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ в плазмі хворих носили недостовірний характер після 12 місяців лікування АГ в обох групах порівняння. Так само, в групі хворих, в яких не вдалося досягти цільового рівня «офісного» АТ протягом 12 місяців, рівень РФД-15 знизився недостовірно. Натомість, в групі хворих, в яких рівень «офісного» АТ досяг цільового <140/90 мм рт.ст. спостерігалось достовірне зменшення РФД-15 на 19% від вихідного рівня.

У цілому, тільки рівень в плазмі РФД-15 демонстрував залежність від динаміки змін АТ, а саме, досягнення цільового «офісного» АТ. Рівні інших біомаркерів запалення: Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ продемонстрували відсутність залежності від контролю АТ.

Проаналізовано вплив прийому різних класів препаратів на рівні біомаркерів запалення на момент включення хворих в дослідження. Групи порівняння формувались в залежності від факту прийому, або відсутності прийому того чи іншого класу препаратів (табл. 2).

Препарати, які призначались для контролю АТ, по різному впливали на рівні біомаркерів запалення. Так, прийом БРА не асоціювався зі змінами вихідних рівнів біомаркерів запалення. Аналогічний вплив на рівні біомаркерів запалення мав прийом ІАПФ. Вихідні рівні в плазмі хворих РФД-15, Р-селектину, Галектину-3 та вч-СРБ, які приймали або не приймали блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), не мали достовірної різниці.

Таблиця 1 – Рівні біомаркерів запалення у хворих з АГ та ЦД2Т в залежності від досягнення цільового рівня АТ (M±s*)

Групи хворих	Біомаркери запалення			
	РФД-15 (нг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Не досягнуто цільовий АТ (N=65)	3286,10±1523,02*	114,11±40,26	12,03±5,02	5,85±3,92
Досягнуто цільовий АТ (N=43)	2326,60±1581,70	104,15±31,16	13,60±5,75	7,48±4,68

Примітка: * - p<0.05 достовірність відмінностей між групами хворих

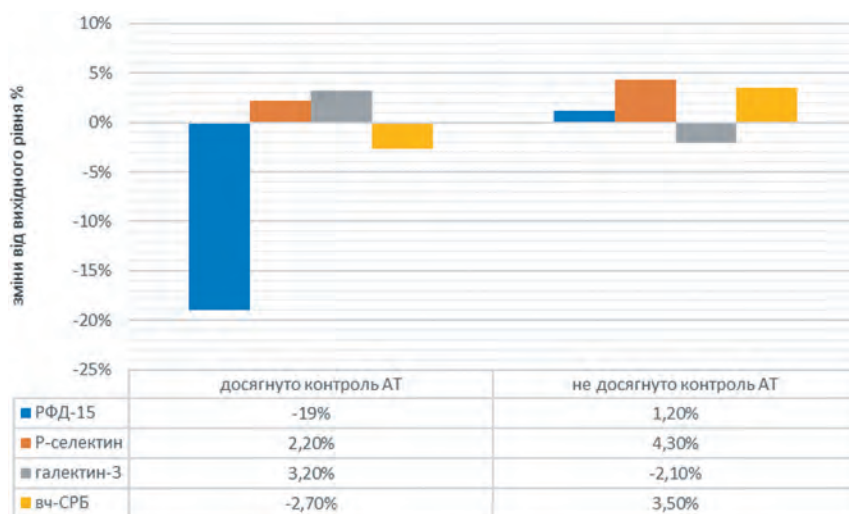


Рис. 1. Динаміка змін рівнів біомаркерів запалення (% від вихідного рівня) в залежності від досягнення, або недосягнення цільового рівня «офісного» АТ протягом 12 місяців

Таблиця 2 – Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ та ЦД2Т в залежності від прийому груп препаратів на момент включення в дослідження ($M \pm s^x$)

Препарати				Біомаркери запалення			
				Галектин-3 (нг/мл)	Р-селектин (нг/мл)	РФД-15 (пг/мл)	вч-СРБ (мг/л)
БРА	0	(A)	M	12,69	113,474	3067,68	6,58
			s ^x	5,97	34,075	2164,83	4,72
	1	(B)	M	13,26	102,171	2561,30	6,03
			s ^x	5,91	51,357	1039,74	3,88
БКК	0	(A)	M	12,85	108,525	3248,29* (p=0,050)	6,74
			s ^x	5,86	32,950	1178,56	4,39
	1	(B)	M	12,86	113,574	2343,42	5,33
			s ^x	6,18	52,860	1280,70	4,17
ІАПФ	0	(A)	M	12,71	108,822	2904,58	6,46
			s ^x	6,26	42,818	1415,51	4,48
	1	(B)	M	13,10	112,212	3025,65	6,15
			s ^x	5,43	35,616	2666,44	4,22
диуретики	0	(A)	M	12,18	111,533	2828,80	5,88
			s ^x	5,76	32,404	1667,48	4,73
	1	(B)	M	13,61	108,514	3121,94	6,66
			s ^x	6,09	47,556	2344,37	4,10
β-блокатори	0	(A)	M	13,05	122,888* (p=0,000)	3162,69	9,23
			s ^x	7,03	32,816	2236,22	1,66
	1	(B)	M	12,67	97,952	2517,80	6,01
			s ^x	4,71	42,815	1179,90	4,43

Примітки: 1 – приймають препарат на момент включення в дослідження, 0 – не приймають препарат на момент включення в дослідження; БРА-блокатори рецепторів ангіотензину II, БКК-блокатори кальцієвих каналів, ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту.

* - $p < 0.05$ достовірність відмінностей між групами хворих

У той же час, спостерігався достовірно нижчий вихідний рівень РФД-15 в групі хворих, які на момент включення в дослідження приймали БКК ($2343,42 \pm 1280,70$ та $3248,29 \pm 1178,56$ пг/мл, $p=0,05$, відповідно). Вихідні рівні в плазмі хворих Р-селектину, Галектину-3 та hs-СРБ які приймали, або не приймали БКК не мали достовірної різниці. Прийом диуретиків не впливав достовірно на вихідні рівні біомаркерів запалення.

Прийом хворими β-блокаторів асоціювався з достовірно нижчим рівнем в плазмі Р-селектину на момент включення в дослідження ($122,9 \pm 32,8$ та $97,9 \pm 42,8$ нг/мл, $p=0,000$, відповідно). Слід зазначити, що в групі хворих, які на момент включення в дослідження приймали β-блокатори, було значно більше хворих, які одночасно приймали антикоагулянти та антиагреганти, що могло зумовити зниження рівня Р-селектину. Прийом β-блокаторів не впливав достовірно на вихідні рівні РФД-15, Галектину-3 та вч-СРБ.

З метою оцінки потенційного впливу прийому різних класів препаратів на рівні біомаркерів запалення проведено аналіз шансів. За даними проведеного мета-аналізу прийом препаратів мав достовірний вплив на рівень РФД-15. При цьому, окремі групи препаратів не продемонстрували достовірного додаткового ризику щодо впливу на рівень РФД-15 в плазмі крові хворих.

Найбільший достовірний вплив на зниження рівня Р-селектину нижче медіани мали антиагреганти і антикоагулянти (додатковий ризик = 0,05 (0,01 – 0,41, СІ 95%) та 0,07 (0,01 – 0,56, СІ 95%, відповідно). Аналогічний вплив на відношення шансів зниження рівня Р-селектину нижче медіани мав прийом хворими на момент включення в дослідження β-блокаторів. Блокатори РАС, БКК та діуретики не мали достовірного впливу за аналізом шансів на рівень Р-селектину відносно медіани.

За даними проведеного мета-аналізу прийом препаратів мав достовірний вплив на збільшення рівня Галектину-3 вище медіани. При цьому,

окремі групи препаратів не продемонстрували достовірного додаткового ризику щодо впливу на рівень Галектину-3 в плазмі крові хворих.

Обговорення результатів дослідження.

В нашому дослідженні, залежність від досягнення «цільового» рівня АТ продемонстрував тільки РФД-15, який був достовірно нижче у хворих, в яких було досягнуто «цільовий» рівень офісного АТ. В деяких дослідженнях було показано, що РФД-15 має тісний зв'язок з центральним АТ [13] та жорсткістю аорти [14], що за думкою авторів дослідження пояснює тісний зв'язок РФД-15 з ризиком СС подій та розвитком СН на популяційному рівні та у окремих когорт [15]. Крім того, показано, що підвищення рівня РФД-15 тісно корелює з порушеннями циркадного ритму за типом «non-dipper» [16]. Таким чином, показана в нашому дослідженні залежність рівня РФД-15 від досягнення «цільового» рівня АТ може пояснюватись позитивним впливом на гемодинаміку та структурні зміни в серцево-судинній системі внаслідок кращого контролю АТ, як такого, що врешті корелює зі зменшенням ризику СС подій, в тому числі смертності, розвитку СН та ЦД [15].

Отримані в нашому дослідженні дані показали зниження рівня РФД-15 при застосуванні БКК. Деякі дослідники вважають, що блокатори кальцієвих каналів можуть послаблювати ендотеліальну дисфункцію, відновлюючи доступність NO, оскільки вони мають антиоксидантні властивості, внаслідок чого, зменшується системне запалення в судинах [17].

Діуретики та β-блокатори не мали достовірного впливу на рівень РФД-15, лише деяку тенденцію до збільшення рівня РФД-15 у хворих, які приймали на момент включення в дослідження діуретики, але за даними дослідження Val-MARC, комбінація блокаторів РАС та діуретиків має взаємно-нейтралізуючий вплив на маркери системного запалення, зокрема, рівень СРБ [18], що могло зумовити відсутність достовірної різниці в групах порівняння в нашому дослідженні.

Прийом жодного з класів антигіпертензивних препаратів не впливав достовірно на рівні Галектину-3 та вч-СРБ, хоча спостерігалась тенденція до більш низького рівня СРБ, у хворих які приймали блокатори РАС та БКК, і тенденція до більш високого рівня вч-СРБ у хворих, які приймали діуретики, що співпадає з даними поодиноких досліджень, в яких вивчався вплив різних класів антигіпертензивних препаратів саме на рівень СРБ [17].

На рівень Р-селектину за даними нашого дослідження не впливав жоден з класів антигіпертензивних препаратів, окрім β-блокаторів, хоча с одному невеликому дослідженні наводяться дані, що спостерігається зменшення активації тромбоцитів та ризику їх агрегації, яке корелює зі зниженням рівня Р-селектину в плазмі хворих на АГ при засто-

суванні антагоністів кальцію [19]. Дані про вплив на рівні селективних блокаторів РАС суперечливі, хоча в наведеному дослідженні [19] доводиться думка, що ІАПФ лізиноприл впливає на активність тромбоцитів. Щодо значного та достовірного впливу β-блокаторів на рівень Р-селектину, то він в нашому дослідженні був зумовлений призначенням також по іншим показанням антитромбоцитарних препаратів хворим, які на момент включення в дослідження приймали β-блокатори. Доведено, що інгібітори Ха фактору пригнічують синтез Р-селектину [20], що спостерігалось також у хворих, включених в наше дослідження.

Висновки

1. Залежність рівня РФД-15 від досягнення «цільового» рівня АТ може пояснюватись позитивним впливом на гемодинаміку та структурні зміни в серцево-судинній системі внаслідок кращого контролю АТ, як такого.
2. Блокатори РАС впливали на зменшення рівня РФД-15, але в значній мірі цей ефект був зумовлений впливом ІАПФ, в той, час, як БРА мали незначний вплив. Найбільший вплив на зменшення рівня РФД-15 за даними аналізу шансів мали антагоністи кальцію (OR=0,26; CI 95% – 0,10-0,72), що підтверджувалось і достовірно нижчим рівнем РФД-15 у хворих, які на момент включення в дослідження приймали цю групу антигіпертензивних препаратів (2343,42±1280,70 та 3248,29±1178,56 пг/мл, p=0,05, відповідно).
3. Прийом жодного з класів антигіпертензивних препаратів не впливав достовірно на рівні Галектину-3, при цьому, спостерігалась тенденція до більш низького рівня вч-СРБ, у хворих які приймали блокатори РАС та БКК, і тенденція до більш високого рівня вч-СРБ у хворих, які приймали діуретики.
4. Рівень Р-селектину знижувався достовірно під впливом антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів. Достовірно зниження Р-селектину у хворих які приймали β-блокатори (122,9±32,8 та 97,9±42,8 нг/мл, p=0,000, відповідно) зумовленим одночасним прийомом антиагрегантів та антикоагулянтів.

Перспективи подальших досліджень. Системне запалення реалізується через різні патогенетичні механізми, які мають різні біохімічні маркери. Тому, перспективним є застосування мультимаркерного підходу, який дозволяє оцінити системне запалення у хворого незалежно від того, який патогенетичний механізм є провідним. Отримані в дослідженні дані дають можливість в подальшому застосовувати нові біомаркери РФД-15, Р-селектин та Галектин-3 для оцінки впливу різних класів антигіпертензивних препаратів у хворих на АГ та ЦД2Т та розробити індивідуалізований підхід до лікування кожного хворого в залежності від «залишкового запального ризику».

References

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal. Oxford University Press*. 2016; 37: 2315-2381.
2. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018 Sep; 276: 98-108.
3. Abdolmaleki F, Gheibi Hayat SM, Bianconi V, Johnston TP, Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: A perspective. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019 Aug; 29(6): 363-371.
4. Ridker PM. Anticytokine Agents. *Circulation Research*. 2019 Feb; 124(3): 437-450.
5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 2000 Mar 23; 342(12): 836-843.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 21; 377(12): 1119-1131.
7. Herrero-Fernandez, Gomez-Bris, Somovilla-Crespo, Gonzalez-Granado. Immunobiology of Atherosclerosis: A Complex Net of Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Oct 24; 20(21): 5293.
8. Buda V, Andor M, Cristescu C, Voicu M, Cochera F, Tuduce P, et al. The effect of candesartan on pentraxin-3 plasma levels as marker of endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension. *Irish Journal of Medical Science*. 2017 Aug 21; 186(3): 621629.
9. Wu Y, Potempa LA, el Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biological Chemistry*. 2015 Nov 1; 396(11): 1181-1197.
10. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Yamamoto JF, Fontes JD, Kathiresan S, et al. Multiple Inflammatory Biomarkers in Relation to Cardiovascular Events and Mortality in the Community. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013 Jul; 33(7): 1728-1733.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal. Oxford University Press*. 2018; 39: 3021-3104.
12. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan 20; 43(Suppl 1): S14-31.
13. Vermeulen B, Schutte AE, Gafane-Matemane LF, Kruger R. Growth differentiating factor-15 and its association with traditional cardiovascular risk factors: The African-PREDICT study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020 Jun; 30(6): 925-931.
14. Sökmen E, Uçar C, Sivri S, Çelik M, Güçlü K. Relationship of growth differentiation factor-15 with aortic stiffness in essential hypertension. *Future Science OA*. 2019 Aug; 5(7): FSO406.
15. Andersson C, Enserro D, Sullivan L, Wang TJ, Januzzi JL, Benjamin EJ, et al. Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2016 May; 248: 245-251.
16. Sökmen E, Uçar C, Sivri S, Çelik M, Boduroğlu Y, Erer M, et al. Association between Growth Differentiation Factor 15 and Non-Dipping Circadian Pattern in Patients with Newly Diagnosed Essential Hypertension. *Medical Principles and Practice*. 2019; 28(6): 566-572.
17. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jul 14; 20(14): 3458.
18. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: Primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*. 2006 Jul; 48(1): 73-79.
19. Tiryaki O, Usalan C, Buyukhatipoglu H, Sayiner ZA, Kilisli H. Effects of Lisinopril, Irbesartan, and Amlodipine on the Thrombogenic Variables in the Early and Late Stages of the Treatment in Hypertensive Patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2012 Apr 3; 34(2): 145-152.
20. Kim K, Kim J, Baek M, Bae J. Novel factor Xa inhibitor, maslinic acid, with antiplatelet aggregation activity. *Journal of Cellular Physiology*. 2020 Apr 30. doi: 10.1002/jcp.29749

УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.257:616.12-008.46-07:616.15-078:57.083.3

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАССОВ ПРЕПАРАТОВ НА УРОВНИ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ РФД-15, P-СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА-3

Бильченко А. А.

Резюме. Целью исследования была оценка влияния терапии артериальной гипертензии в зависимости от классов препаратов на уровни новых биомаркеров воспаления РФД-15, P-селектина и Галектина-3 в плазме крови у больных артериальным давлением в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

В исследование был включен 121 больной, из них 59 женщин и 62 мужчины в возрасте от 40 до 87 лет (средний возраст $64,7 \pm 10,6$ лет). Включенным в исследование больным проводилось определение уровней новых биомаркеров воспаления: РФД-15, Р-селектина, Галектина-3. Оценивалось влияние различных классов антигипертензивных препаратов на уровни новых биомаркеров.

В группе больных с не достигнутым целевым артериальным давлением уровень РФД-15 был достоверно выше по сравнению с группой больных, у которых был достигнут целевой уровень «офисного» артериального давления на момент включения в исследование ($3286,10 \pm 1523,02$ и $2326,60 \pm 1581,70$ нг / мл, $p < 0,05$ соответственно). В то же время, уровень в плазме крови больных Р-селектина и Галектина-3 не отличались достоверно. Через 12 месяцев лечения артериальной гипертензии в зависимости от достижения контроля артериального давления в группе больных, у которых удалось достичь целевого «офисного» артериального давления уровень РФД-15 был достоверно ниже по сравнению с группой больных, у которых не было достигнуто целевого уровня «офисного» артериального давления ($3129,67 \pm 1134,87$ и $2543,12 \pm 976,54$ нг / мл, $p < 0,05$ соответственно). Изменения уровней Р-селектина, Галектина-3 и вч-СРБ в плазме больных носили недостоверный характер. Исходные уровни РФД-15, Р-селектина, Галектина-3 и вч-СРБ в плазме больных, которые принимали или не принимали блокаторы РАС не имели достоверной разницы. Наблюдалось достоверное снижение исходного уровня РФД-15 в группе больных, принимавших БКК ($2343,42 \pm 1280,70$ и $3248,29 \pm 1178,56$ пг/мл, $p = 0,05$, соответственно). Исходные уровни Р-селектина, Галектина-3 и вч-СРБ в плазме больных, которые принимали или не принимали БКК не имели достоверной разницы. По данным проведенного мета-анализа шансов прием препаратов имел достоверное влияние на уровень РФД-15, при этом, отдельные группы препаратов не продемонстрировали достоверного дополнительного влияния на уровень РФД-15 в плазме крови больных.

Зависимость уровня РФД-15 от достижения «целевого» уровня артериального давления может объясняться положительным влиянием на гемодинамику и структурные изменения в сердечно-сосудистой системе вследствие лучшего контроля артериального давления, как такового. Антигипертензивные препараты по-разному влияют на различные патогенетические механизмы воспаления. Наибольшее влияние на снижение уровня РФД-15 по данным анализа шансов имели БКК. Прием ни одного из классов антигипертензивных препаратов не влиял достоверно на уровень Галектина-3, при этом, наблюдалась тенденция к более низкому уровню вч-СРБ у больных принимавших блокаторы РАС и БКК. Снижение уровня Р-селектина у больных принимавших β -блокаторы обусловлено одновременным приемом антиагрегантов и антикоагулянтов.

Ключевые слова: системное воспаление, сердечно-сосудистый риск, терапия артериальной гипертензии, «остаточный воспалительный риск».

UDC [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.257:616.12-008.46-07:616.15-078:57.083.3

Influence of Antihypertensive Therapy depending on the Classes of Drugs on the Level of New Biomarkers of Inflammation GDF-15, P-Selectin and Galectin-3 in Patients with Hypertension in Combination with Type 2 Diabetes
Bilchenko A. O.

Abstract. *The purpose of the study was to assess the impact of antihypertensive therapy depending on the classes of drugs on the level of new biomarkers of inflammation: GDF-15, P-selectin and Galectin-3 in blood plasma in patients with hypertension in combination with type 2 diabetes.*

Material and methods. The study included 121 patients, including 59 women and 62 men aged 40 to 87 years (mean age 64.7 ± 10.6 years). We determined the levels of new biomarkers of inflammation (GDF-15, P-selectin, Galectin-3), and a reference marker of systemic inflammation (high-sensitive CRP (hs-CRP) using standard kits in patients who participated in the study. We also evaluated the effect of different classes of antihypertensive drugs at the level of new biomarkers.

Results and discussion. In the group of patients with unattainable target blood pressure, the level of GDF-15 was significantly higher compared with the group of patients whose target level of "office" blood pressure was achieved at the time of inclusion in the study (3286.10 ± 1523.02 and 2326.60 ± 1581.70 ng / ml, $p < 0.05$, respectively). At the same time, plasma levels of P-selectin and Galectin-3 in patients did not differ significantly. After 12 months of hypertension treatment, depending on the achievement of blood pressure control showed that in the group of patients who managed to achieve the target "office" blood pressure, the level of GDF-15 was significantly lower than in the group of patients who did not reach the target level of "office" blood pressure after 12 months of treatment (3129.67 ± 1134.87 and 2543.12 ± 976.54 ng / ml, $p < 0.05$, respectively). Changes of P-selectin, Galectin-3 and hs-CRP were insignificant after 12 months of treatment of hypertension. Baseline

plasma levels GDF-15, P-selectin, Galectin-3 and hs-CRP in patients who received or did not receive RAAS blockers had no significant difference. There was a significantly lower baseline level of GDF-15 in the group of patients receiving CCB (2343.42 ± 1280.70 and 3248.29 ± 1178.56 pg / ml, $p = 0.05$, respectively). Baseline plasma levels of P-selectin, Galectin-3 and hs-CRP in patients who took or did not take CCB did not have a significant difference. According to the meta-analysis of the chances of taking the drugs had a significant effect on the level of GDF-15, while some groups of drugs did not show a significant additional risk of affecting the level of GDF-15 in patients.

Conclusion. The dependence of the GDF-15 level on the achievement of the “target” level of blood pressure can be explained by the positive impact on hemodynamics and structural changes in the cardiovascular system due to better control of blood pressure per se. Antihypertensive drugs affect different pathogenetic mechanisms of inflammation in different ways. According to the analysis of the chances, CCB had the greatest impact on reducing the level of GDF-15. None of the classes of antihypertensive drugs had a significant effect on the level of Galectin-3, and there was a tendency to lower levels of hs-CRP in patients taking blockers of RAS and CCB. The level of P-selectin decreased in patients taking β -blockers due to concomitant use of antiplatelets and anticoagulants.

Keywords: systemic inflammation, cardiovascular risk, therapy of arterial hypertension, “residual inflammatory risk”

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 21.07.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування