**Ащеулова Тетяна Вадимівна. Клінічні, гемодинамічні аспекти імунозапалення та апоптозу у динаміці антигіпертензивного лікування. : Дис... д-ра наук: 14.01.11 - 2008.**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Ащеулова Т.В. Клінічні, гемодинамічні аспекти імунозапалення та апоптозу у динаміці антигіпертензивного лікування**. – Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2007.Дисертацію присвячено підвищенню ефективності діагностики кардіогемодинамічних порушень та розробці нових диференційованих підходів до комбінованої терапії артеріальної гіпертензії на підставі оцінки показників імунозапалення та апоптозу. Встановлено зростання плазматичного рівня СРБ, ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL та ФНП-б/рФНП-Р1, що відображує імунозапальну та апоптотичну гіперактивацію активацію у пацієнтів на АГ. Виявлено специфічну динаміку вмісту дистантних біомаркерів імунозапалення та апоптозу в залежності від віку, наявності, тривалості та величини підвищення АТ. Показано взаємозв’язок між рівнем ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL та розвитком гіпертрофії та дисфункції міокарду ЛШ. Короткостроковий вплив високої концентрації ФНП-б в плазмі крові сприяє розвитку адаптивної гіпертрофії міокарду, яка дозволяє підтримати адекватну скоротливу функцію при збільшенному навантаженні. Довгостроковий вплив ФНП-б призводить до дизадаптивних процесів, більш виражених у пацієнтів з високим вмістом цитокіну. Тривалість продукції й рівень ФНП-б, вміст рФНП-Р1 та комбінація цих факторів здатні регулювати адаптивну та/чи дизадаптивну відповідь на гемодинамічний стрес. Відзначено можливість наявності ФНП-індукованого та Fas-індукованого апоптозу у пацієнтів на АГ. Терапія комбінацією кандесартану та лацидипіну викликала більш значне зниження плазматичного вмісту СРБ, ФНП-б, sFasL та зростання ендогенного інгібітора ФНП-б – рФНП-Р1 у пацієнтів на АГ. |

 |
|

|  |
| --- |
| 1. В результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів на АГ в результаті гемодинамічного стресу відбувається гіперактивація імунозапальних та апоптотичних процесів, що призводять до розвитку адаптивних чи дезадаптивних змін кардіогемодинаміки залежно від віку пацієнтів, тривалості та рівня підвищення АТ, концентрації ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL, корекція яких можлива при призначенні комбінованої антигіпертензивної терапії з переважною антиімунозапальною й антиапоптотичною ефективністю комбінації АРА II (кандесартану цилексетилу) та АК (лацидипіну) в порівнянні з комбінаціями БАБ та Д, іАПФ та Д.
2. У пацієнтів на АГ спостерігається модифікація цитокінового профіля. Відзначено пряму залежність зростання рівня рФНП-Р1, вмісту та частоти виявлення sFasL в плазмі крові від віку пацієнтів, тривалості та ступеня АГ, в той час, як активність ФНП-б знижувалася з віком пацієнтів при тривалому (понад 10 років) впливі високого рівня АТ. Циркулюючі рФНП-Р1 є маркерами локальної активності ФНП-б та здатні частково пригнічувати цитотоксичність ФНП-б. Виявлено підвищення рівня СРБ, що зростав поряд зі збільшенням тривалості АГ.
3. У пацієнтів старшої вікової категорії (62-71років) при тривалому впливі (понад 10 років) значного підвищення рівня АТ (3 ступінь АГ) спостерігалася перевага Fas-медійованого апоптозу на фоні розвитку ФНП-резистентності клітин-мішеней у даній когорті пацієнтів на АГ. Встановлено взаємозв’язок між розвитком гіпертрофії та дисфункції міокарду і надмірним рівнем прозапальних цитокінів (ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL) та можливість ФНП-залежного та Fas-залежного шляху реалізації апоптозу кардіоміоцитів у пацієнтів на АГ.
4. Короткостроковий вплив (до 6 років) високої концентрації ФНП-б у плазмі крові сприяє розвитку адаптивної гіпертрофії міокарду ЛШ, що дозволяє підтримувати адекватну скоротливу функцію при збільшеному навантаженні. Довгостроковий вплив (понад 6 років) ФНП-б призводить до дезадаптивних процесів в міокарді, більш виражених у пацієнтів з високим вмістом цитокіна. Тривалість продукції й рівень ФНП-б, вміст рФНП-Р1 та комбінація цих факторів здатні регулювати компенсаторну та/чи декомпенсаційну відповідь на гемодинамічний стрес.
5. Максимальну антиімунозапальну та антиапоптотичну ефективність встановлено при призначенні комбінації АРА II (кандесартана цилексетилу) з АК (лацидипіном). Плазматичний вміст СРБ знизився на 45,96% в порівнянні з вихідним, ФНП-б – на 66,08%, sFasL – на 62,79%, рФНП-Р1 зріс на 25,24%. Призначення комбінації АРА II та АК/Д призвело до зниження САТ на 25,41%, ДАТ – на 21,56%. Цільового рівню АТ досягнуто у 91,67%. Відзначено зменшення величини ІММЛШ на 8,31г/м2 (6,12%) в результаті терапії.
6. Призначення комбінації БАБ (бісопрололу) та Д (індапаміду) призвело до зниження рівня СРБ на 34,30% в порівнянні з вихідним, ФНП-б – на 61,16%, sFasL – на 26,47% та до зростання рФНП-Р1 на 11,06% наприкінці періоду спостереження. Рівень САТ знизився на 23,68%, ДАТ – на 22,13%. Цільового рівню АТ досягнуто у 90,20% пацієнтів на АГ. Середнє значення ІММЛШ зменшилося на 4,24 г/м2 (3,27%) в порівнянні з вихідним.
7. В результаті терапії комбінацією іАПФ та Д спостерігалося зменшення плазматичного вмісту СРБ на 18,41%, ФНП-б – на 48,11% та збільшення рівня рФНП-Р1 на 5,78%, sFasL – на 32,26%, що свідчить про здатність даної комбінації пригнічувати імунозапальну активацію та запобігати, принаймні одному, ФНП-індукованому шляху апоптотичної загибелі клітин. Відзначено зниження САТ на 21,99%, ДАТ – на 19,41%. Цільовий рівень АТ мав місце у 91,80% пацієнтів наприкінці періоду спостереження. Призначена комбінація призвела до зменшення ІММЛШ на 6,17 г/м2 (4,39%).
 |

 |