## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР**

**“ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА”**

**ЩЕПІНА НАТАЛІЯ ВАДИМІВНА**

УДК 616.12-008.331.1-671-08:575.191

**МАРКЕРИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ У МОЛОДИХ ОСІБ З ОБТЯЖЕНОЮ ЩОДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ СПАДКОВІСТЮ ТА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова МОЗ України, м.Вінниця; Хмельницькому обласному кардіологічному диспансері МОЗ України, м. Хмельницький.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук,професор Станіславчук Микола Адамович, завідувач кафедри факультетської терапії Вінницького національного меди­чного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук,професор Сіренко Юрій Миколайович, завідуючий відділу симптоматичних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України,

м. Київ;

доктор медичних наук,професор Тащук Віктор Корнійович, завідувач кафедри госпітальної терапії, лікувальної фізкультури та спортивної медицини Буковинської державної медичної академії МОЗ України,

м. Чернівці.

Захист відбудеться “\_5\_” \_березня\_ 2008 року о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Національному науковому центрі “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” АМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” АМН України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий “\_31\_” \_\_січня\_\_2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради С.І. Деяк

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найактуальніших медичних проблем, слугує причиною високої смертності та стійкої втрати працездатності населення. В Україні нараховується близько 11 млн. людей з підвищеним артеріальним тиском (АТ), а поширеність АГ за останнє десятиріччя зросла майже удвічі [Сіренко Ю.М., 2006]. Соціальне та медичне значення АГ полягає і в тому, що вона виступає незалежним чинником ризику та предиктором раннього розвитку інших серцево-судинних захворювань (CCЗ). Не дивлячись на проведення профілактичних заходів, зростає смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС), інсультів та інших захворювань, асоційованих з АГ [Свищенко Е.П. та співавт., 2004]. Тому детальне вивчення та критичний перегляд факторів ризику (ФР), особливостей патогенезу та лікування АГ здатні не лише знизити ризик фатальних та нефатальних ускладнень, але й вийти на якісно нові стратегічні позиції лікування та профілактики АГ [Braun L.T., 2006].

Однак, виникнення, становлення та прогресування ССЗ не завжди можна пояснити відомими ФР. У певної частини хворих ССЗ можуть виникати при відсутності добре знаних середовищних та генетично обумовлених ФР, що спонукає до пошуку інших чинників, які можуть бути причетними до серцево-судинного континууму [Maas R., Boger R.H., 2003]. Останнім часомвелика увага приділяється вивченню таких “нових” ФР ССЗ, як гіпергомоцистеїнемія, мікроальбумінурія (МАУ), С-реактивний білок (СРБ) та інші [**Backes J.M., 2004;** Bakris G.L., 2004; Tall A.R., 2004; Ni T. et al., 2006]. Показано, що МАУ пов’язана з чотирикратним підвищенням рівня ризику ІХС у осіб з нелікованою або пограничною АГ [Jensen J.S. et. al, 2002]. Доведено, що починаючи з концентрації гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові близько 10 мкмоль/л, серцево-судинний ризик (ССР) зростає до неспецифічно граничного рівня. Кожне підвищення в плазмі рівня ГЦ на 5 ммоль/л асоціюється з дворазовим підвищенням ризику ІХС [[Dzielinska Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Dzielinska+Z%22%5BAuthor%5D). et al., 2000], зростанням кардіоваскулярного ризику майже на 70% та ризику цереброваскулярних уражень – на 150%, та в тій же мірі підвищує ризик розвитку ІХС, як і підвищення концентрації ХС на 0,5 ммоль/л [Stanger O. еt al., 2004]. Показано, що у пацієнтів з АГ гіпергомоцистеїнемія є предиктором серцево-судинної смертності та зниження фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ), незалежно від ІХС чи інфаркта міокарда в анамнезі [Cesari M. et al., 2004].

В патогенезі АГ та її ускладнень чільне місце займає дисфункція ендотелію (ДЕ) [Willerson J.T., Ridker P.M., 2004; Vanhoutte P.M. et al., 2005]. Показано, що ДЕ може виникати у хворих на АГ за відсутності супутніх порушень ліпідного обміну та атеросклерозу. Крім того, ДЕ розглядається як ранній ключовий момент в ініціації та прогресуванні атеросклерозу у хворих на АГ [Endemann D.H., Schiffrin E.L., 2004]. Встановлено також, що ознаки системного та локального запальних процесів простежуються з ранніх стадій АГ та атеросклерозу, а маркери запалення розглядають як незалежний предиктор майбутнього ССР [Shishehbor M.H., Hazen S.L., 2004; [van Oostrom A.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22van+Oostrom+AJ%22%5BAuthor%5D). et al., 2004; Albert M.A. et al., 2006]. Вважається, що маркери запалення та функції ендотелію несуть додаткову інформацію про ССР, в доповнення до традиційних ФР, і можуть слугувати новими мішенями для лікування у пацієнтів з АГ [Rackley C.E., 2004; [Ballantyne C.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Ballantyne+CM%22%5BAuthor%5D)., [Nambi V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Nambi+V%22%5BAuthor%5D)., 2005].

Проте, до кінця не з’ясовано, первинною чи вторинною є ДЕ стосовно запалення та АГ. На сьогодні в Україні відсутні дослідження щодо функції ендотелію та маркерів запалення на ранніх етапах формування АГ: у молодих практично здорових осіб з обтяженою спадковістю (ОС) щодо АГ та у молодих осіб з АГ. Тому вивчення маркерів функції ендотелію та запалення на різних етапах формування АГ (у здорових осіб, осіб з ОС щодо АГ та у хворих на АГ), їхнього зв’язку з традиційними ФР, станом серцево-судинної системи, а також розробка методів корекції ДЕ та запалення є актуальною проблемою, вирішення якої допомогло б уточнити патогенетичні механізми, удосконалити діагностику та підвищити ефективність лікування АГ.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом наукової теми “Оцінка гемодинамічних, імунологічних та біохімічних порушень і розробка методів їх корекції у хворих із серцево-судинною патологією” (№ державної реєстрації 0198 V002706), яка розробляється на кафедрі факультетської терапії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Автор є співвиконавцем теми.

**Мета і задачі дослідження.** На основі вивчення функції ендотелію та показників запалення на різних етапах формування артеріальної гіпертензії (у здорових осіб, осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ та у хворих на АГ) удосконалити діагностику та підвищити ефективність її лікування.

Виконання роботи містило вирішення таких задач:

1. Дослідити вміст маркерів функції ендотелію (розчинних молекул адгезії судинних клітин-1, активність фактора Віллєбранда (фВ)) та запалення (СРБ, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), L-селектину) в крові здорових молодих осіб контрольної групи. Оцінити їхній зв’язок з рівнем гомоцистеїну в крові, показниками ліпідного спектру крові, добового моніторування АТ та ехокардіографії.
2. Вивчити ендотелійзалежну вазодилятацію плечової артерії, вміст в крові маркерів запалення (СРБ, ІЛ-6, L-селектину) та функції ендотелію (розчинних молекул адгезії судинних клітин-1, активність фВ) у молодих осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ, а також їхню асоціацію з ліпідним спектром крові, середньодобовими показниками АТ та структурно-функціональним станом міокарда.
3. У молодих осіб з АГ дослідити функцію ендотелію шляхом вивчення ендотелійзалежної вазодилятації плечової артерії, вмісту в крові розчинних молекул адгезії судинних клітин-1, активності фВ та вивчити рівні маркерів запалення; співставити їх з рівнем гомоцистеїну в крові, даними моніторування АТ, ехокардіографії та ліпідним спектром крові.
4. Вивчити вміст гомоцистеїну, маркерів функції ендотелію та запалення у хворих на АГ зрілого віку, їхній зв’язок з середньодобовим АТ, морфо-функціональним станом міокарда та показниками ліпідного спектру крові.
5. Оцінити зв’язок маркерів запалення та функції ендотелію з присутністю метаболічного синдрому та ступенем загального ССР у хворих на АГ.
6. Вивчити вплив традиційної антигіпертензивної терапії (лізиноприлом, амлодипіном та індапамідом) та її комбінації з препаратом омега-3-поліненасичених жирних кислот (омега-3-ПНЖК), а також фолієвою кислотою на показники функції ендотелію та запалення, рівень гомоцистеїну в крові у хворих на АГ.
7. На основі проведеного дослідження розробити підходи до фармакологічної корекції ДЕ, проявів системного запалення та гіпергомоцистеїнемії у хворих на АГ в залежності від індивідуальних метаболічних особливостей та механізму дії препаратів.

*Об’єкт дослідження:*обтяжена спадковість щодо АГ, артеріальна гіпертензія в молодому та зрілому віці.

*Предмет дослідження:* функціональний стан ендотелію та морфо-функціональний стан міокарда, добовий моніторинг АТ, маркери функції ендотелію (розчинні молекули адгезії судинних клітин-1 (рМАСК-1), активність фВ) та системного запалення (СРБ, ІЛ-6, L-селектин), гомоцистеїн, мікроальбумінурія у молодих осіб з ОС, хворих на АГ молодого та зрілого віку; фармакологічна корекція омега-3-ПНЖК та фолієвою кислотою.

*Методи дослідження:* загальне клінічне обстеження, електрокардіографія, ехокардіографія (ЕхоКГ), добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення ендотелійзалежної вазодилятації плечової артерії (ЕЗВД ПА), показників ліпідного спектру крові (загальний ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ), вмісту в крові маркерів запалення (СРБ, ІЛ-6, L-селектину) та функції ендотелію (активність фВ, рМАСК-1), гомоцистеїну, а також мікроальбумінурії.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в порівняльному аспекті оцінено вміст маркерів функції ендотелію та запалення (розчинних молекул адгезії судинних клітин-1, активності фВ, СРБ, ІЛ-6, L-селектину), гомоцистеїну в крові та мікроальбумінурії у здорових молодих осіб, у молодих осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ та у молодих осіб з АГ. Встановлено, що у здорових молодих осіб зростання вмісту гомоцистеїну в крові (в межах референтних величин) асоціюється з під­ви­щенням АТ та його несприятливим до­бо­вим профілем, зростанням маси міокарда ЛШ (ММЛШ) та зниженням рівня ХС ЛПВЩ. Вперше у здорових молодих осіб показано наявність асоціації вмісту гомоцистеїну з показниками функції ендотелію та мікроальбумінурією.

У молодих осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ виявлено порушення функції ендотелію, на що вказували зниження ЕЗВД ПА, підвищення вмісту в крові рМАСК-1, активності фВ та мікроальбумінурія, які асоціювались зі зростанням гомоцистеїнемії; а також підвищення рівня L-селектину. Показано, що у осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ, навіть за нормальних показників АТ, дисфункція ендотелію супроводжувалась несприятливим профілем АТ, тенденцією до збільшення ММЛШ та формування дисліпідемії.

Встановлено, що молодим особам з АГ властиві дисфункція ендотелію та підвищення вмісту в крові маркерів запалення (СРБ, ІЛ-6 та L-селектину). Показано, що зростання гомоцистеїнемії у цих пацієнтів асоціюється зі збільшенням ММЛШ, порушеннями добового ритму АТ та функції ендотелію.

Виявлено, що хворі на АГ зрілого віку мають помірну гіпергомоцистеїнемію, суттєві прояви дисфункції ендотелію та системного запалення: істотно знижену ЕЗВД, достовірно підвищені рівні рМАСК-1, активності фВ, СРБ, ІЛ-6 та L-селектину в крові. Встановлено, що серед хворих на АГ з вищим рівнем ГЦ накопичуються особи з порушеним циркадним профілем АТ, гіпертрофією ЛШ, дисліпідемією та дисфункцією ендотелію. Показано, що хворі на АГ з високим ССР, а також з метаболічним синдромом характеризуються значним підвищенням в крові маркерів функції ендотелію та запалення, гіпергомоцистеїнемією та вираженою мікроальбумінурією. Встановлено характер змін показників функції ендотелію та запалення під впливом традиційної антигіпертензивної терапії (лізиноприлом, амлодипіном та індапамідом), а також її комбінації з омега-3-ПНЖК та фолієвою кислотою.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведеного дослідження запропоновано лабораторно-діагностичний комплекс, який включає, поряд з визначенням традиційних ФР, визначення вмісту гомоцистеїну в крові, маркерів функції ендотелію (рМАСК-1, активності фВ, виразності МАУ) та запалення (С-РБ, ІЛ-6, L-селектину) у хворих на АГ. Обґрунтовано необхідність включення до пакету діагностичних обстежень осіб з обтяженою спадковістю визначення ЕЗВД ПА, вмісту маркерів функції ендотелію (рМАСК-1 та активності фВ) та гомоцистеїну та в крові. Наведено нові можливості корекції дисфункції ендотелію та запалення у хворих на АГ шляхом додавання до традиційної терапії омега-3 ПНЖК та фолієвої кислоти: включення фолієвої кислоти сприяє відновленню ЕЗВД, зниженню вмісту гомоцистеїну, СРБ, рМАСК-1, активності фВ в крові та мікроальбумінурії; додавання омега-3 ПНЖК до лікування справляє ліпідкорегуючий (знижує вміст загального ХС, ХС ЛПНЩ та ЛПДНЩ, ТГ) та протизапальний вплив (знижує вміст СРБ, ІЛ-6 та L-селектину), а також покращує функцію ендотелію (знижує рівень рМАСК-1 та активність фВ, відновлює ЕЗВД).

**Впровадження результатів роботи в практику.** Результати дослідження впроваджено в практику роботи Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру, кардіологічних відділень Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова, Житомирської обласної клінічної лікарні, Тернопільського державного медичного університету ім. Я.І.Горбачевського, Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.Робота виконана на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру. Особисто дисертантом проаналізована наукова література та патентна інформація по темі дослідження, проведено підбір тематичних хворих, клінічне обстеження хворих, ЕхоКГ, ДМАТ, вивчення ЕЗВД ПА, оцінено результати інструментальних та лабораторних обстежень, вивчено зв’язок гемодинамічних показників з маркерами функції ендотелію та запалення, створено базу даних на персональному комп’ютері та статистичну обробку отриманих результатів. Мета, завдання дослідження, висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником. Здобувачем особисто написаний та оформлений текст дисертації.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення та результати дисертації доповідалися на VII Національному Конгресі кардіологів України (Дніпропетровськ, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасні методи діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб” (Вінниця, 2004), ­­IV Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Актуальні питання фармакології” (Вінниця, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Здобутки та перспективи клінічної терапії та ендокринології” (Тернопіль, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Сучасні аспекти діагностики та лікування в кардіології та ревматології” (Вінниця, 2006), на засіданнях Хмельницького обласного наукового товариства терапевтів.

Апробація дисертації відбулася на засіданні медради Хмельницького кардіологічного диспансеру та на об’єднаній конференції кафедр факультетської терапії, госпітальної терапії №1 і №2, пропедевтики внутрішніх хвороб, фармакології з курсом клінічної фармакології, поліклінічної терапії і сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (2007 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, серед них 4 статті у виданнях, рекомендованих ВАК України, та 4 тез в медичних журналах та збірниках, матеріалах наукових конференцій, з’їздів.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 162 аркушах основного тексту. Дисертація ілюстрована 72 таблицями та 15 рисунками в тексті, складається зі вступу, огляду літератури, опису клінічної характеристики хворих та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел в кількості 298 найменувань, з яких 28 - кирилицею, 270 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих, методи дослідження.** Дослідження базується на обстеженні 215 осіб, з них 30 молодих осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ, 31 молода особа з АГ, 31 здорова молода особа без ФР ССЗ, 94 хворих на есенціальну АГ зрілого віку та 30 практично здорових осіб групи контролю, співставних за віком та статтю. Пацієнти з АГ зрілого віку спостерігалися в динаміці на фоні лікування впродовж 24 тижнів: у 31 хворого застосовувалась традиційна (згідно рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства ЕSH-ESC (2003) та рекомендацій Українського товариства кардіологів (2004)) антигіпертензивна терапія (лізиноприлом, амлодипіном та індапамідом); 32 пацієнтам до традиційної терапії додатково призначали препарат омега-3 ПНЖК; 31 хворому - фолієву кислоту.

Групу осіб з ОС склали 30 молодих практично здорових людей (26 чоловіків та 4 жінок), що мали одного або обох батьків, хворих на есенціальну АГ. Критеріями включення у цю групу були також відсутність підвищеного АТ (систолічного АТ (САТ) на рівні або вище 140 мм.рт.ст. та/чи діастолічного АТ (ДАТ) на рівні чи вище 90 мм.рт.ст.) при триразовому офісному вимірюванні у різні дні упродовж 3-4 тижнів, а також відсутність будь-яких інших ФР ССЗ (окрім ОС). Вік осіб з ОС щодо АГ в середньому становив (19,5+2,8)р., коливаючись від 16 до 25 років.

В групу молодих осіб з АГ увійшла 31 особа (28 чоловіків та 3 жінок) з підвищеним АТ (САТ на рівні або вище 140 мм.рт.ст. та/чи ДАТ на рівні чи вище 90 мм.рт.ст.) за умови триразового вимірювання протягом 3-4 тижнів та виключення симптоматичної АГ, середній вік - (19,8+2,5) р.

Група хворих на АГ зрілого віку складалася з 94 пацієнтів (54 чоловіки та 40 жінок) у віці від 30 до 73 років (середній вік 51,4±7,6 р.). Діагноз есенціальної АГ встановлювався на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ (1999) та рекомендацій Українського товариства кардіологів (2004) після детального клініко-інструментального обстеження хворих та виключення симптоматичної АГ. В дослідження не включалися хворі при наявності у них супутньої патології: цукрового діабету, захворювань бронхо-легеневого апарату, печінки та нирок з порушенням їхньої функції, серцевої недостатності ІІ-ІІІ стадії, перенесеного інфаркту міокарду, клапанних вад серця, дифузних захворювань сполучної тканини, онкологічних та інфекційних захворювань.

Відповідно до рекомендацій ЕSH-ESC (2003), 36 хворих мали АГ І ступеня (м’яку), 43 хворих – АГ ІІ ст. (помірну) та 15 хворих – АГ ІІІ ст. (тяжку). За критеріями ВООЗ (1999), 79 хворих мали ессенціальну АГ ІІ стадії та 15 хворих – ІІІ стадії.

Для ідентифікації МС у обстежених хворих на АГ використовували критерії ВООЗ (1998) та NCEP-АТР ІІІ (2001). Згідно критеріїв NCEP, серед хворих на АГ зрілого віку з МС було 43 пацієнти (47%) (24 чоловіки та 19 жінок) та, згідно критеріїв ВООЗ, - 22 хворих (24%) (13 чоловіків та 9 жінок).

Проводилася стратифікація ризику у хворих на АГ зрілого віку, згідно рекомендацій ЕSH-ESC (2003): 12 з них (13%) мали помірний, 56 (59%) – високий та 26 (28%) - дуже високий ступінь ССР, тоді як жоден з них не підлягав під критерії низького ризику.

Оцінювали вплив традиційної антигіпертензивної терапії та додавання до неї препарату омега-3 ПНЖК та фолієвої кислоти стосовно показників функції ендотелію та запалення. Усі хворі до початку дослідження протягом як мінімум 7 днів (washout період) не отримували антигіпертензивного лікування. В якості антигіпертензивної терапії всім 94 пацієнтам з АГ призначався лізиноприл (лізиноприл-ратіофарм, виробництва компанії “Ratiopharm”, Німеччина), амлодипін (нормодипін, “Gedeon Richter”, Угорщина), а при недостатній ефективності до лікування додавали індапамід (індап, “PRO.MED.CS”, Чехія). Після початкового обстеження усі пацієнти з АГ в довільному порядку були розподілені на три групи. У 31 хворого застосовувалася лише традиційна антигіпертензивна терапія, які слугували групою контролю для двох інших груп лікування. У 32 пацієнтів до традиційної терапії додатково призначали препарат омега-3 ПНЖК (епадол, виробництва Київського вітамінного заводу, Україна, № держреєстрації Р/98/19А/8) в добовій дозі 4 г (по 2 капсули 4 рази на день). Препарат застосовували двомісячними курсами, перерва між якими становила 2 місяці. В 31 хворого додавали до традиційної терапії фолієву кислоту в дозі 1 мг/добу. Через 2, 4, 6, 8, 12 тижнів лікування оцінювали комлайнс, переносимість призначеної терапії, проводилося вимірювання АТ офісним методом, за потребою відбувалася корекція антигіпертензивної терапії. На останньому візиті (через 24 тижні терапії) проводилося повторне клінічне обстеження, ДМАТ, ЕхоКГ, визначення ЕЗВД ПА, вмісту в крові ГЦ, рМАСК-1, активності фВ, СРБ, ІЛ-6, L-селектину та МАУ.

Усі обстежені дали згоду на участь в дослідженні. Отримана згода комісії з питань етики при Вінницькому національному медичному університеті на проведення дослідження.

Для вирішення поставлених задач використовували комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Окрім ретельного загальноклінічного обстеження, усім обстеженим проводилося ДМАТ з використанням амбулаторної системи моніторингу АТ виробництва АОЗТ „Сольвейг” (Україна). Манжету накладали на середню третину плеча. Дослідження починалося о 10.00 ранку і проводилося протягом 24 год. Вимірювання АТ проводилося за стандартним протоколом кожні 15 хв в активний період (6.00-22.00) та кожні 30 хв в пасивний період (22.00-6.00). Визначали середнє значення САТ та ДАТ за добу, активний та пасивний періоди. Розраховували індекс часу (ІЧ) для САТ та ДАТ, що характеризує часове перевантаження тиском протягом доби і визначається як відсоток часу, що перевищує 140/90 мм.рт.ст. вдень та 120/80 мм.рт.ст. вночі. Визначали варіабельність САТ та ДАТ, розраховану як стандартне відхилення від середнього АТ за добу, денний та нічний періоди. Для аналізу добового ритму АТ розраховували показник ступеня нічного зниження (СНЗ) систолічного та діастолічного АТ за формулою: (сер.АТдень–сер.АТніч)х100%/сер.АТдень, де сер.АТдень — середній АТ в активний період, сер.АТніч – середній АТ в пасивний період. За показником СНЗ визначали тип добового ритму АТ: «dipper» (нормальний СНЗ АТ 10-22%), «non-dipper» (недостатній СНЗ АТ<10%), «over-dipper» (надмірний СНЗ АТ>22%) та «night-peaker» (стійке підвищення АТ вночі СНЗ АТ<0).

Для оцінки ранкового підйому АТ використовували показник величини ранкового підйому (ВРП) АТ, який визначався як різниця між максимальним ранковим (з 4.00 до 10.00 ранку) та мінімальним нічним АТ (АТ макс.–АТ мін.), а також показник швидкості ранкового підйому (ШРП) АТ, вирахований за формулою: ШРП АТ=(АТ макс.–АТ мін.)/(t АТ макс. –t АТ мін.), де t – час максимального та мінімального АТ.

Ехокардіографічне дослідження проводилося по стандартній методиці на апараті “SONOLINE VERSA PLUS” (“Siemens”, Німеччина) датчиком з частотою 3,0 МГц. Визначали кінцевий систолічний та діастолічний розміри (КСР та КДР) ЛШ, товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перетинки (ТМШП). Розраховували кінцево-систолічний (КСО) та кінцево-діастолічний об’єми (КДО) ЛШ за формулами: КСО ЛШ=7/(2,4+КСР ЛШ)хКСР ЛШі; КДО ЛШ=7/(2,4+КДР ЛШ)хКДР ЛШі. За формулою, запропонованою Penn Convention, визначали масу міокарда ЛШ (ММЛШ): ММЛШ=1,04х[(КДР+ТЗС+ТМШП)і-КДР ЛШі] – 13,6.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла, розрахованої за формулою Du Bois. Для виявлення гіпертрофії ЛШ використовували порогові показники ІММЛШ 125 г/мІ у чоловіків і 110 г/мІ у жінок. Розраховували відносну товщину стінок ЛШ за формулою: ВТС=(ТМШП+ТЗСЛШ)/КДР ЛШ. Визначався ударний об’єм ЛШ за формулою: УО=КДО ЛШ–КСО ЛШ. Розраховувалася також фракція викиду ЛШ у відсотках: ФВ ЛШ=УО/КДО ЛШ х 100%.

Проводили неінвазивне дослідження функціонального стану ендотелію плечової артерії (ПА) на апараті “SONOLINE VERSA PLUS” (“Siemens”, Німеччина) лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц. Вивчали ЕЗВД ПА при проведенні проби з реактивною гіперемією за методикою, запропонованою D. Celermajer та співавт. (1992). Дослідження здійснювалося після 10-ти хв відпочинку хворого в горизонтальному положенні. Діаметр ПА вимірювався на 3-10 см вище ліктьового згину, на межі між середнім та внутрішнім шарами артерії, та визначався як середнє значення трьох послідовних вимірів. Оцінювали приріст діаметра ПА у відповідь на реактивну гіперемію, що створювалась окклюзією манжетою сфінгоманометра протягом 5 хв. Зміну діаметра ПА виражали у відсотках до початкової величини. Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії 10% та більше від вихідного діаметра. Менше її значення або вазоконстрикцію розцінювали як патологічну реакцію.

Вміст загального ХС, ХС ЛПВЩ та ТГ визначали ферментативним колориметричним методом на спектрофотометричному аналізаторі. Вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Friedwald: ХС ЛПНЩ=Загальний ХС–ХС ЛПВЩ–ТГ/2,2. Вміст ХС ЛПДНЩ вираховувався за формулою: ХС ЛПДНЩ=ТГ/2,2 (ммоль/л).

Рівні маркерів функції ендотелію та запалення визначали в сироватці крові імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі «STAT FAX 303/PLUS» («AWARENESS TECHNOLOGY INC.», США) з використанням стандартних наборів: ГЦ (“Axis-Shield”, Англія), СРБ (“Diagnostic Automation Inc.”, США), активність фВ (“Shield Diagnostics”, Великобританія), рМАСК-1, ІЛ-6 та L-селектину (“Diaclone”,Франція). Рівень МАУ в добовій сечі визначали методом ELISA за допомогою набору фірми “ORGenTec GmbH”  **(**Німеччина). За МАУ вважали екскрецію білка в межах 30-300 мг/добу.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою універсального статистичного пакету до персонального комп’ютера “Microsoft Office Excel 2003”. Досліджувані величини представлені у вигляді: середнє значення+стандартне відхилення величини (M+σ). Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Стьюдента. Достовірною вважалася різниця при р<0,05. При визначенні зв’язків між показниками використовували кореляційний аналіз за Пірсоном. Для встановлення коливань величин застосовувався метод непараметричного аналізу - метод персентилей.

## Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі ми дослідили показники функції ендотелію та системного запалення на ранніх етапах становлення АГ: у молодих осіб з ОС та з АГ у порівнянні з молодими практично здоровими особами без факторів ризику ССЗ, співставних за віком та статтю. На відміну від групи порівняння, особи з ОС щодо АГ мали порушення функції ендотелію, на що вказували достовірно менший ступінь ЕЗВД ПА (на 30%), на 11% вищий рівень рМАСК-1 та на 9% вища активність фВ. Крім того, у осіб з ОС рівень ГЦ виявився на 18% вищим, ніж у здорових (табл. 1).

## У молодих осіб з АГ порушення функції ендотелію було більш вираженим: поряд зі зниженням ЕЗВД ПА та підвищенням активності фВ стосовно контролю, рівні рМАСК-1 та ГЦ у них були достовірно вищими в порівнянні зі здоровими (на 24,2 та 35%, відповідно) та особами з ОС (на 11,8 та 14,5%, відповідно). Крім того, у молодих осіб з АГ середній рівень ГЦ дещо перевищував бажаний (10 мкмоль/л), згідно рекомендацій Jacobsen D.W. [1998].

## Таблиця 1

## Ендотелійзалежна вазодилятація плечової артерії, вміст в крові гомоцистеїну, маркерів функції ендотелію у молодих осіб з обтяженою спадковістю, АГ та контрольної групи (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контроль, n=30 | Обтяжена спадковість, n=30 | Артеріальна гіпертензія, n=31 |
| Ендотелійзалежна вазодилятація плечової артерії, % | 14,1±2,9 | 11,0±2,5\* | 9,6±3,2\* |
| Гомоцистеїн, мкмоль/л | 7,73±1,36 | 9,11±1,32\* | 10,43±2,44\*# |
| рМАСК-1, нг/мл | 657±111 | 730±111\* | 816±79\*# |
| Активність фВ, % | 101±8,8 | 110±10,8\* | 109±12,7\* |

 Примітки: 1.\* - достовірна відмінність стосовно групи контролю (р<0,05);
 2.# - достовірна відмінність стосовно групи „Обтяжена спадковість” (р<0,05).

Аналіз розподілу обстежених молодих осіб в залежності від рівнів ГЦ показав накопичення серед молодих хворих на АГ осіб з рівнем ГЦ вище бажаного 10 мкмоль/л (вони зустрічалися в 58% випадків). Однак, і серед осіб з ОС особи з таким рівнем ГЦ зустрічалися втричі частіше, а з низьким рівнем (нижче 7 мкмоль/л) в 10 разів рідше, ніж серед здорових молодих людей.

Дослідження вмісту в крові маркерів запалення у обстежених молодих осіб встановило (табл. 2), що, в порівнянні з групою контролю, молоді хворі на АГ характеризуються достовірно підвищеними рівнями СРБ, ІЛ-6 та розчинного L-селектину, в той час як особи з ОС не відрізнялися від осіб групи контролю за вмістом С-РБ та ІЛ-6, хоча й мали на 11% вищий вміст розчинного L-селектину. Наведені дані засвідчують, що особи з ОС мають порушення функції ендотелію, які переважають над проявами запалення та суттєво наростають з появою АГ.

Таблиця 2

##  Маркери запалення у молодих осіб з ОС, АГ та осіб контрольної групи (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контроль, n=30 | Обтяжена спадковість, n=30 | Артеріальна гіпертензія, n=31 |
| СРБ, мг/л | 4,60±1,02 | 4,74±1,23 | 5,42±0,96\*# |
| ІЛ-6, пг/мл | 5,30±1,27 | 5,60±1,20 | 5,98±1,09\* |
| L-селектин, мкг/мл | 1,07±0,19 | 1,19±0,22\* | 1,25±0,22\* |

 Примітки: 1.\* - достовірна відмінність стосовно групи контролю (р<0,05);
 2.# - достовірна відмінність стосовно групи „Обтяжена спадковість” (р<0,05).

Наше дослідження також засвідчило існування зв’язку між вмістом ГЦ та показниками ДМАТ та ЕхоКГ у здорових молодих осіб, у яких досліджувані параметри перебували в межах референтних величин. Показано, що збільшення вмісту ГЦ в крові здорових молодих людей (вище 66-го процентиля) достовірно асоціюється з вищими показниками АТ, несприятливим його профілем та більшою ММЛШ, а також зі зниженням рівня ХС ЛПВЩ та підвищенням індексу атерогенності. Встановлено залежність ЕЗВД, маркерів функції ендотелію (рМАСК-1, активності фВ в крові) та виразності МАУ від вмісту ГЦ в крові у здорових молодих осіб, що, вірогідно, свідчить про причетність ГЦ до регуляції функції ендотелію [Saito Y., 2004].

Проведена ЕхоКГ показала, що, навіть за відсутності гіпертрофії ЛШ, не лише у молодих осіб з АГ, а також у осіб з ОС в порівнянні з особами контрольної групи достовірно вищими виявилися ММЛШ (193,7±43,1 та 163,02±33,7 проти 140,4±21,5 г; р<0,01 та 0,001, відповідно) та ІММЛШ (102,5±21,2 та 88,6±16,3проти 78,3±11,3 г/м2; р<0,01 та 0,001, відповідно). При цьому нами вперше виявлено наявність асоціацій маркерів функції ендотелію та запалення з показниками ДМАТ та ЕхоКГ у молодих осіб з ОС щодо АГ (рис. 1). Зокрема, кореляційний аналіз показав, що найтісніший зв'язок показників функції ендотелію у молодих осіб з ОС встановлено з ММЛШ та ІММЛШ (особливо для вмісту ГЦ в крові), що може свідчити про вірогідну причетність цих чинників до розвитку гіпертрофії ЛШ в майбутньому у даної категорії обстежених.

Рис.1. Коефіцієнти кореляції показників функції ендотелію з показниками ДМАТ та ММЛШ у молодих осіб з ОС (наведені лише достовірні (r≥0,36)).

Зв'язок рівня ГЦ з ММЛШ, очевидно, може бути пояснений асоціацією підвищеного рівня ГЦ з несприятливим добовим профілем АТ, оскільки саме серед осіб з ОС та рівнем ГЦ вище 66-го процентиля накопичувалися особи, чий добовий профіль відповідає критеріям «non-dipper» (у 40% випадків), тоді як при нижчому рівні ГЦ вони зустрічалися достовірно (удвічі) рідше.

Із маркерів запалення з ММЛШ та ІММЛШ у осіб з ОС достовірно був пов'язаний лише вміст L-селектину (r=0,56 та 0,54; р<0,01 та 0,001, відповідно), СРБ найбільш щільно асоціювався з середньодобовими рівнями САТ (r=0,51, р<0,01), ДАТ (r=0,51, р<0,01) та середнього АТ (r=0,52, р<0,01), а ІЛ-6 - з ДАТ (r=0,42, р<0,05) та середнім АТ (r=0,41, р<0,05) за добу.

У молодих хворих на АГ також існували тісні кореляційні зв’язки досліджуваних маркерів, причетних до функції ендотелію, з середньодобовими показниками АТ та ММЛШ (рис.2). Величини ММЛШ та ІММЛШ у молодих осіб з АГ достовірно корелювали й з маркерами запалення: вмістом в крові L-селектину (r=0,59 та 0,58; р<0,001 для обох, відповідно) та ІЛ-6 (r=0,47 та 0,51; р<0,01 для обох, відповідно); рівень L-селектину був тісно пов’язаний з середньодобовими САТ (r=0,54, р<0,01), ДАТ (r=0,51, р<0,01) та середнім АТ (r=0,58; р<0,001), ІЛ-6 – слабко з рівнями за добу САТ (r=0,38, р<0,05), ДАТ (r=0,36, р<0,05) та середнього АТ (r=0,38, р<0,05).

Рис.2. Коефіцієнти кореляції показників функції ендотелію з даними ДМАТ та ММЛШ у молодих осіб з АГ (наведені лише достовірні (r≥0,36))

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення маркерів функції ендотелію та запалення у хворих на АГ зрілого віку (середній вік 51,4±7,6 р.). На відміну від здорових, у хворих на АГ була суттєво зниженою ЕЗВД ПА, а також вищі рівні рМАСК-1 та активності фВ (табл. 3). Вміст ГЦ в крові пацієнтів з АГ відповідав критеріям помірної гіпергомоцистеїнемії та достовірно перевищував такий в групі контролю.

## Таблиця 3

## Показники функції ендотелію у осіб з АГ зрілого віку та контрольної групи (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контроль, n=30 | Артеріальна гіпертензія, n=94 | Різниця, % |
| Гомоцистеїн, мкмоль/л | 10,6±2,0 | 15,8±3,6\* | 148% |
| рМАСК-1, нг/мл | 799±124 | 1054±145\* | 132% |
| Активність фВ, % | 104±9,8 | 139±25,0\* | 134% |
| ЕЗВД плечової артерії, % | 12,1±3,8 | 5,2±3,6\* | 43% |

##  Примітка. \* - достовірна відмінність стосовно групи контролю (р<0,05).

Кореляційний аналіз показав, що у хворих на АГ зрілого віку вміст ГЦ достовірно негативно корелював зі ступенем ЕЗВД ПА (r=-0,47; р<0,001) та позитивно – з МАУ (r=0,51; р<0,001), рівнем рМАСК-1 (r=0,53; р<0,001) та активністю фВ в крові (r=0,66; р<0,001), що може слугувати підтвердженням причетності гіпергомоцистеїнемії до формування ДЕ у цієї категорії хворих.

Аналіз показників ДМАТ в залежності від рівня ГЦ в крові у хворих на АГ зрілого віку встановив, що зростання вмісту ГЦ в крові (вище 75-го процентиля) асоціювалось зі збільшенням рівнів та ІЧ САТ, ДАТ та середнього АТ, а також зі зменшенням СНЗ САТ, ДАТ та середнього АТ. Крім того, у хворих на АГ високий рівень ГЦ виступав предиктором несприятливого профілю АТ, збільшення ММЛШ, зростання рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ та індексу атерогенності, а також зниження вмісту ХС ЛПВЩ. Не зазнавали істотних змін в залежності від рівня ГЦ вміст ХС ЛПДНЩ та ТГ.

Спостерігалася залежність ступеня загального ССР від показників функції ендотелію у хворих на АГ: на відміну від пацієнтів з помірним ССР, хворі з високим та дуже високим ризиком мали достовірно вищі показники вмісту ГЦ (на 17 та 42%), рМАСК-1 (на 7 та 15,8%), активності фВ (на 20 та 30%) та менший ступінь ЕЗВД ПА (в 2,6 та 1,5 рази; р<0,05 та 0,01, відповідно).

Дослідження вмісту маркерів запалення у хворих на АГ зрілого віку засвідчило, що, в порівнянні з контролем, вони мали вищі рівні С-РБ (7,9±3,5 проти 4,7±1,0 мг/л, р<0,001), ІЛ-6 (11,4±3,8 проти 6,7±1,2 пг/мл, р<0,001) та L-селектину (1,8±1,4 проти 1,2±0,2 мкг/мл, р<0,05), причому, у зрілому віці відмінності виявилися суттєвішими, ніж у осіб з АГ молодого віку.

Аналіз залежності досліджуваних показників від присутності МС у хворих на АГ продемонстрував, що МС є несприятливим фактором стосовно функції ендотелію та активності запалення (табл. 4), оскільки асоціюється з підвищенням вмісту в крові ГЦ, рМАСК-1, активності фВ, С-РБ, ІЛ-6, L-селектину, зростанням МАУ та зниженням ЕЗВД.

## Таблиця 4

## Показники функції ендотелію та запалення у хворих на АГ в залежності від наявності метаболічного синдрому (М±σ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Контроль,n=30 | Хворі на АГ |
| Без МС,n=51 | МС (NCEP), n=43 | МС (WHO), n=22 |
| ГЦ, мкмоль/л | 10,62±2,02 | 14,2±2,77 | 17,6±3,72\*# | 18,9±2,77\*# |
| рМАСК-1, нг/мл | 799±124 | 966±136\* | 1123±126\*# | 1166±115\*# |
| Активність фВ, % | 104±9,8 | 129,7±20,9\* | 152,2±23,6\*# | 160,5±15,8\*# |
| ЕЗВД ПА, % | 12,05±3,8 | 6,55±3,46\* | 3,49±3,17\*# | 2,27±2,23\*# |
| МАУ, мг/добу | 28,2±33,3 | 36,9±41,4 | 134,7±80,5\*# | 164,6±75,8\*# |
| С-РБ, мг/л | 4,67±0,95 | 6,50±2,52\* | 9,15±3,46\*# | 10,3±3,40\*# |
| ІЛ-6, пг/мл | 6,72±1,24 | 9,64±2,96\* | 13,4±3,93\*# | 14,9±3,76\*# |
| L-селектин, мкг/мл | 1,24±0,22 | 1,81±0,43\* | 1,56±0,57\*# | 1,33±0,34#$ |

## Примітки: 1. \* - достовірна відмінність стосовно групи контролю (р<0,05); 2. # - достовірна відмінність стосовно групи „Без МС” (р<0,05).

Окрім того, за наявності МС зростали частота несприятливого добового профілю АТ типу «night-peaker», а також ММЛШ та ІММЛШ. Загальний ССР у хворих на АГ з МС істотно перевищував такий у хворих без МС.

Наступний фрагмент дослідження присвячений вивченню впливу традиційної антигіпертензивної терапії та додавання до неї омега-3 ПНЖК чи фолієвої кислоти, - на маркери функції ендотелію та запалення. Вивчення фармакологічних впливів проведено в динаміці у хворих трьох груп. Порівнювані групи достовірно не відрізнялися за віком та статтю.

Виявилося, що додавання до традиційного лікування фолієвої кислоти в дозі 1 мг/добу покращує чутливість до антигіпертензивної терапії: на відміну від групи контролю, за такої схеми лікування, через 24 тижні частота перебування хворих на монотерапії була достовірно вищою (55 проти 24%), а на трикомпонентній антигіпертензивній терапії достовірно нижчою (3% проти 17%, відповідно). На тлі застосування фолієвої кислоти у хворих на АГ спостерігалося й краще зниження офісного САТ, покращення добового профілю САТ та середнього АТ. Препарат омега-3-ПНЖК суттєво не впливав на ефективність антигіпертензивного лікування.

Динаміка показників ЕхоКГ під впливом лікування показала, що достовірне зменшення ММЛШ та ІММЛШ відмічено на фоні терапії з додаванням фолієвої кислоти (на 16,7 та 16,2%; р<0,01 та 0,001, відповідно), в той час як за додавання омега-3 ПНЖК достовірно зменшувався лише ІММЛШ (на 9,6%; p<0,05).

Спостерігалося значне достовірне покращення ЕЗВД ПА у хворих на АГ при додаванні до лікування омега-3 ПНЖК (з 4,68±3,40 до 6,69±3,49%, р<0,05) чи, в більшій мірі, фолієвої кислоти (з 5,79±4,44 до 8,85±3,66%, р<0,01), тоді як на фоні традиційної терапії зміни ЕЗВД ПА виявилися недостовірними (з 4,96±2,93 до 5,91±3,28%, р>0,05). На тлі застосування фолієвої кислоти відмічалося суттєве зниження рівня МАУ (на 43%, р<0,01), а динаміка її рівня була значно кращою, ніж при застосуванні традиційної терапії чи додавання до неї омега-3 ПНЖК.

Оцінка динаміки вмісту досліджуваних біохімічних маркерів під впливом різних схем лікування показала (табл. 6), що лише додавання фолієвої кислоти сприяло суттєвому зниженню вмісту ГЦ в крові (на 22%), тоді як при застосуванні традиційної терапії істотної динаміки рівня ГЦ не відмічалося, а при додаванні омега-3 ПНЖК він навіть недостовірно підвищувався.

Терапія з додаванням як омега-3 ПНЖК, так і фолієвої кислоти, на відміну від традиційної, призводила до зниження рівня рМАСК-1 та СРБ, в той час як усі схеми лікування, в т.ч. й традиційне лікування, сприяли зниженню активності фВ. Проте, лише додавання омега-3 ПНЖК призводило до зниження вмісту в крові L-селектину (на 12%) та, в більшій мірі, ІЛ-6 (на 22%).

Таблиця 6

Динаміка вмісту гомоцистеїну, маркерів функції ендотелію та запалення в крові хворих на АГ під впливом лікування (М±σ)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  | Термін спостереження | Контроль, n=31 | Традиційна терапія + омега-3 ПНЖК,n=31 | Традиційна терапія +фолієва кислота, n=32 |
| ГЦ, мкмоль/л | До лікування | 16,1±3,22 | 15,6±4,02 | 15,5±3,72 |
| Через 24 тижні | 15,9±3,83 | 16,8±3,97 | 12,0±2,66\*#$ |
| рМАСК-1, нг/мл | До лікування | 1038±117 | 1110±155 | 1015±148 |
| Через 24 тижні | 984±94 | 986±80\* | 941±93\* |
| фВ, % | До лікування | 140,3±24,4 | 137,9±25,0 | 140,0±26,1 |
| Через 24 тижні | 126,1±17,8\* | 124,5±22,3\* | 125,0±25,2\* |
| С-РБ, мг/л | До лікування | 6,97±2,94 | 8,25±3,42 | 7,91±3,46 |
| Через 24 тижні | 6,12±3,44 | 5,83±4,29\* | 6,06±3,43\* |
| ІЛ-6, пг/мл | До лікування | 11,0±3,48 | 11,6±4,46 | 11,4±3,82 |
| Через 24 тижні | 10,7±4,03 | 9,17±4,26\* | 9,46±4,08 |
| L-селектин, нг/мл | До лікування | 1,75±0,51 | 1,58±0,51 | 1,76±0,51 |
| Через 24 тижні | 1,63±0,30 | 1,36±0,25\*# | 1,61±0,37$ |

 Примітки: 1. \* - достовірна відмінність стосовно стану „До лікування” (р<0,05);

 2. # - достовірна відмінність стосовно групи контролю (р<0,05);

 3. $ - достовірна відмінність стосовно групи „Традиційна терапія+омега-3 ПНЖК” (р<0,05).

Додавання омега-3 ПНЖК, на відміну від традиційної терапії чи з додаванням фолієвої кислоти, справляло ліпідкорегуючий вплив. Так, на тлі прийому омега-3 ПНЖК спостерігалося достовірне зниження рівня загального ХС з 5,92±0,76 до 5,50±0,50 ммоль/л (р<0,05), ХС ЛПНЩ з 3,83±0,84 до 3,46±0,55 ммоль/л (р<0,05),ЛПДНЩ з 1,01±0,28 до 0,88±0,21 ммоль/л (р<0,05), ТГ з 2,22±0,62 до 1,93±0,45 ммоль/л (р<0,05), в той час як підвищення рівня ХС ЛПВЩ за умови додавання омега-3 ПНЖК було недостовірним, так само, як недостовірними були й зміни показників ліпідного спектру крові при застосуванні традиційної терапії чи з залученням фолієвої кислоти.

Таким чином, наведені результати нашого дослідження свідчать про нові можливості корекції ДЕ та запалення у хворих на АГ шляхом додавання до традиційної антигіпертензивної терапії препарату омега-3 ПНЖК та фолієвої кислоти: застосування фолієвої кислоти є більш показаним при наявності ГГЦ та МАУ, а омега-3 ПНЖК – у хворих з дисліпідемією та підвищеним вмістом в крові маркерів запалення (СРБ, ІЛ-6, L-селектину).

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у встановленні закономірності змін рівнів маркерів функції ендотелію та запалення у молодих осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ та у хворих на АГ, а також доведені нові можливості корекції дисфункції ендотелію та запалення шляхом додавання до традиційної антигіпертензивної терапії препарату омега-3 ПНЖК та фолієвої кислоти.

1. У практично здорових молодих людей збільшення вмісту гомоцистеїну в крові асоціюється з підвищенням (в межах референтних величин) АТ, несприятливим добовим профілем АТ, зростанням маси міокарда ЛШ, зниженням рівня ХС ЛПВЩ. Встановлено наявність асоціативних зв’язків ендотелійзалежної вазодилятації, рівня розчинних молекул адгезії судинних клітин-1, активності фВ в крові та мікроальбумінурії з вмістом гомоцистеїну в крові здорових молодих осіб.

2. У молодих осіб з обтяженою щодо АГ спадковістю має місце порушення функції ендотелію: достовірне зниження ендотелійзалежної вазодилятації (на 22%; р<0,001), підвищення вмісту в крові гомоцистеїну (на 18%, р<0,0001), розчинних молекул адгезії судинних клітин-1 (на 11%, р<0,05) та активності фВ (на 9%; р<0,01), порівняно з такими у осіб без обтяженої спадковості. Не зареєстровано збільшення вмісту СРБ та ІЛ-6 при достовірному підвищенні (на 11%, р<0,05) рівня L-селектину. Встановлено тісну асоціацію показників функції ендотелію з даними моніторування АТ, масою міокарда ЛШ, вмістом ХС ЛПДНЩ та ТГ (в межах референтних величин).

3. Молоді особи з АГ, в порівнянні з особами з обтяженою спадковістю, мають більш виразні порушення функції ендотелію - поряд зі зниженням ЕЗВД ПА та підвищенням активності фВ стосовно контролю (на 45 та 9%, відповідно; р<0,05), достовірно вищий вміст в крові розчинних молекул адгезії судинних клітин-1 та гомоцистеїну порівняно зі здоровими (на 24 та 35%, відповідно; р<0,05) та особами з обтяженою спадковістю (на 12 та 15%, відповідно; р<0,05), а також вищі рівні маркерів запалення - СРБ, ІЛ-6 та розчинного L-селектину в порівнянні з контролем (на 18; 13 та 13%, відповідно; р<0,05). Встановлено достовірні кореляційні зв’язки вмісту маркерів функції ендотелію та запалення в крові з масою міокарда ЛШ та середньодобовими показниками АТ.

4. У хворих на есенціальну АГ зрілого віку реєструється істотне зниження ендотелійзалежної вазодилятації (на 43%; р<0,001), підвищення вмісту в крові гомоцистеїну (на 48%; р<0,001), розчинних молекул адгезії судинних клітин-1 та активності фВ (на 32% та 34%, відповідно; р<0,001), а також СРБ, ІЛ-6 та L-селектину (на 65%; 69% та 37%, відповідно; р<0,001) порівняно зі здоровими особами того ж віку та статі. Встановлено асоціацію високого вмісту гомоцистеїну в крові з гіпертрофією ЛШ, несприятливим профілем АТ, дисліпілемією та дисфункцією ендотелію.

 5. У хворих на АГ зрілого віку встановлено зв’язок показників функції ендотелію (ендотелійзалежної вазодилятації, вмісту в крові гомоцистеїну, розчинних молекул адгезії судинних клітин-1, активності фВ) та маркерів запалення (СРБ, ІЛ-6) з присутністю метаболічного синдрому та ступенем загального серцево-судинного ризику.

6. Додавання до традиційної антигіпертензивної терапії фолієвої кислоти упродовж 24 тижнів сприяє відновленню ендотелійзалежної вазодилятації (на 53%; р<0,05), достовірному зниженню рівнів в крові гомоцистеїну, активності фВ, розчинних молекул адгезії судинних клітин-1, СРБ та виразності мікроальбумінурії (на 22; 11; 8; 25 та 44%, відповідно), покращенню добового профілю АТ, а також підвищує чутливість до антигіпертензивної терапії. Традиційна антигіпертензивна терапія (лізиноприлом, амлодипіном та індапамідом) сприяє зниженню активності фВ в крові (на 11%; р<0,05).

7. Включення до комплексу лікування хворих на АГ омега-3 ПНЖК призводить до зниження вмісту в крові С-РБ, ІЛ-6 та L-селектину (на 33; 22 та 12%, відповідно; р<0,05), розчинних молекул адгезії судинних клітин-1 та активності фВ (на 13% та 9%; р<0,001 та 0,05, відповідно), до покращення ендотелійзалежної вазодилятації (на 43%; р<0,05), а також до істотного зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Не зареєстровано достовірного впливу омега-3 ПНЖК на рівень ГЦ в крові.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою раннього виявлення дисфункції ендотелію та гіпергомоцистеїнемії особам з обтяженою спадковістю щодо АГ доцільно проводити дослідження ендотелійзалежної вазодилятації плечової артерії, вмісту в крові розчинних молекул адгезії судинних клітин-1, гомоцистеїну та активності фВ.
2. Пацієнтам з АГ та гіпертрофією ЛШ, несприятливим добовим профілем АТ, високим серцево-судинним ризиком та/чи присутнім метаболічним синдромом доречно рекомендувати визначення показників функції ендотелію та запалення, вмісту гомоцистеїну в крові, а також мікроальбумінурії для визначення тактики наступної фармакологічної корекції виявлених зрушень.
3. У хворих на АГ за наявності гіпергомоцистеїнемії, дисфункції ендотелію та/чи мікроальбумінурії рекомендується до традиційного лікування додавати фолієву кислоту в добовій дозі 1 мг, а при підвищеному вмісті в крові маркерів запалення та/чи дисліпідемії до комплексу лікування рекомендовано включати препарат омега-3-ПНЖК в дозі 4 г/добу двомісячними курсами з перервою на 2 місяці.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Щепіна Н.В. Вплив епадолу (омега-3-поліненасичених жирних кислот) та фолієвої кислоти на маркери функції ендотелію та запалення у хворих на артеріальну гіпертензію // Ліки України. – 2007. - № 5 (111). – С. 52-55.
2. Щепіна Н.В., Станіславчук М.А. Маркери функції ендотелію та запалення у молодих осіб з артеріальною гіпертензією // Biomedical Sociology and Antropology. – 2006. - №.6. – С. 195-200. (Самостійно проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, підготовку до друку).
3. Щепіна Н.В., Станіславчук М.А. Маркери дисфункції ендотелію та запалення у осіб з обтяженою спадковістю щодо артеріальної гіпертензії // Український кардіологічний журнал. – 2007. - № 3. – С. 59-53 (Автором особисто здійснено підбір та обстеження осіб основної та контрольної групи, статистична обробка результатів, формування таблиць, підготовка до друку).
4. Щепіна Н.В., Станіславчук М.А. Взаємозв’язок маркерів функції ендотелію з морфо-функціональним станом серцево-судинної системи та серцево-судинним ризиком у хворих на артеріальну гіпертензію // Буковинський медичний вісник. – 2007. - №.1. – С. 91–97. (Дисертантом самостійно проведено обстеження хворих, оцінку результатів лабораторних до­сліджен­ь, статистичну обробку отриманих даних, оформлення таблиць).
5. Щепіна Н.В., Станіславчук М.А. Особливості варіабельності ритму серця та дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від добового ритму артеріального тиску // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції „Здобутки та перспективи клінічної терапії та ендокринології”. – Тернопіль. – 2004. - С.88. (Автор самостійно здійснила підбір та обстеження хворих, статистичну обробку та підготовку до друку).
6. Щепіна Н.В., Станіславчук М.А. Особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка, дисфункції ендотелію, ліпідного спектру крові у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від варіабельності артеріального тиску // Матеріали VII Національного Конгресу кардіологів України. - Дніпропетровськ. - 2004.- С.146. (Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку результатів, написання тексту тез).
7. Щепіна Н.В., Станіславчук М.А. Корекція ліпідного спектру крові та дисфункції ендотелію епадолом у хворих на артеріальну гіпертензію // Матеріали ­­IV Української науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології „Актуальні питання фармакології”. - Вінниця. – 2004. - С.169. (Автор самостійно провела підбір хворих, оцінку біохімічних показників, статистичну обробку та підготовку до друку).
8. Щепіна Н.В., Станіславчук М.А.Корекція показників функції ендотелію та запалення у хворих артеріальну гіпертензію за допомогою фолієвої кислоти // Всеукраїнська науково-практична конференція „Сучасні аспекти діагностики та лікування в кардіології та ревматології”: Тези. - Вінниця, 2006. – С.45. (Самостійно проведено обстеження пацієнтів, оцінка лабораторних показників, статистична обробка та підготовка до друку).

**АНОТАЦІЯ**

**Щепіна Н.В. Маркери функції ендотелію та запалення у молодих осіб з обтяженою щодо артеріальної гіпертензії спадковістю та у хворих на артеріальну гіпертензію.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія. – Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” АМН України, Київ, 2008.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у встановленні закономірності змін рівнів маркерів функції ендотелію та запалення у молодих осіб з обтяженою спадковістю (ОС) щодо АГ та у хворих на АГ, а також наведені нові можливості корекції дисфункції ендотелію (ДЕ) та запалення шляхом додавання до антигіпертензивної терапії омега-3 ПНЖК та фолієвої кислоти.

У молодих осіб з ОС щодо АГ виявлено порушення функції ендотелію (зниження ЕЗВД ПА, підвищення вмісту в крові рМАСК-1, активності фВ та мікроальбумінурії), що переважають над проявами запалення. Встановлено, що молоді особи з АГ мають виразнішу ДЕ, а також підвищення вмісту в крові СРБ, ІЛ-6 та L-селектину. Встановлено тісний кореляційний зв’язок показників ДМАТ та ЕхоКГ з вмістом гомоцистеїну в крові. Виявлено, що хворим на АГ зрілого віку властиві гіпергомоцистеїнемія, суттєві прояви ДЕ та системного запалення. Показано, що хворі на АГ з високим серцево-судинним ризиком та з метаболічним синдромом характеризуються значним підвищенням в крові маркерів функції ендотелію та запалення, гомоцистеїну, вираженою мікроальбумінурією. Наведено нові можливості корекції ДЕ та запалення у хворих на АГ шляхом додавання до традиційної терапії омега-3 ПНЖК та фолієвої кислоти.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гомоцистеїн, фактор Віллєбранда, розчинні молекули адгезії судинних клітин-1, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, L-селектин, фолієва кислота, омега-3 ПНЖК.

**ANNOTATION**

**Shchepina N.V. Markers of endothelial function and inflammation in young subjects with a family history of essential hypertension and in patients with essential hypertension.** – Manuscript.

Thesis on competition of candidate medical scientific degree in speciality 14.01.11 - Cardiology. – National scientific center “The M.D.Strazhesko Institute of Cardiology” Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2008.

The dissertation is devote to evaluatіоn of levels of soluble markers of endothelial function (EF) and inflammation in young subjects with a family history of essential hypertension (EH) and in patients with EH, and assessment of influence of applicanion of omega-3 fatty acids and folic acid to antihypertensive treatment on markers of EF and inflammation.

Тhe young subjects with a family history of EH, compared to the control group, had significantly lower endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), higher levels of homocysteine (Hc), von Willebrand factor (vWf), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and L-selectin. In young subjects with ЕН plasma levels of markers of EF, and also inflammation (such as C-reactive proteine (CRP), interleukin-6 (IL-6), L-selectin) are higher than in controls and associated with 24-h blood pressure, nondipper-status, left ventricular mass and EDVD. Patients with EH of mild old have increased systemic inflammation and endothelial dysfunction compared with control subjects, and related to calculated 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome. Аpplicanion of folic acid promoted decline of the levels of Hc, vWf, sVCAM-1, CRP and microalbuminuria. Applicanion of omega-3 fatty acids significantly decreased the levels of vWf, CRP, IL-6, L-selectin and plasma lipid parameters.

**Key words:** essential hypertension, homocysteine, von Willebrand factor, soluble vascular cell adhesion molecule-1, C-reactive proteine, interleukin-6, L-selectin, omega-3 fatty acids, folic acid.

**АННОТАЦИЯ**

**Щепина Н.В. Маркеры функции эндотелия и воспаления у молодых лиц с отягощенной по артериальной гипертензии наследственностью и у больных с артериальной гипертензией. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. – Национальный научный центр “Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско” АМН Украины, Киев, 2008.

В диссертации приведены теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, которая заключается в установлении закономерностей изменения уровней маркеров функции эндотелия (ФЭ) и воспаления у молодых лиц с отягощенной наследственностью (ОН) по артериальной гипертензии (АГ) и у больных с АГ, а также приведены новые возможности коррекции дисфункции эндотелия и воспаления путем дополнительного назначения к традиционной антигипертензивной терапии препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и фолиевой кислоты.

Впервые в сравнительном аспекте оценены уровни маркеров ФЭ и воспаления (растворимых молекул адгезии сосудистых клеток-1 (рМАСК-1), активности фактора Виллебранда (фВ), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), L-селектина), гомоцистеина (ГЦ) в крови, а также микроальбуминурии (МАУ) у здоровых молодых лиц без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у молодых лиц с ОН по АГ и у молодых лиц с АГ. Показано, что у здоровых молодых лиц увеличение (в пределах референтных величин) содержания ГЦ в крови ассоциируется с повышением (в пределах референтных величин) артериального давления (АД), нарушением суточного профиля АД, увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), более низким уровнем ХС ЛПВП и высоким индексом атерогенности. Установлена зависимость эндотелийзависимой вазодилятации плечевой артерии (ЭЗВД ПА), маркеров ФЭ (уровнярМАСК-1, активности фВ в крови) и МАУ от содержания ГЦ в крови у здоровых молодых лиц.

Выявлено, что у молодых лиц c ОН по АГ имеются нарушения ФЭ, что проявляется в снижении ЭЗВД ПА (на 22%; р<0,001), повышении содержания в крови ГЦ (на 18; р<0,0001), рМАСК-1 (на 11%; р<0,05) и активности фВ (на 9%; р<0,01) сравнительно с лицами без ОН. Не зарегистрировано увеличения уровней СРБ и ИЛ-6 в крови при повышении содержания L-селектина (на 11%; р<0,05). Показано, что, даже при отсутствии повышения АД, у лиц с ОН установлены тесные ассоциации уровня ГЦ с данными суточного мониторирования АД (СМАД), эхокардиографическими маркерами гипертрофии ЛЖ, содержанием ХС ЛПОНП и ТГ, а также с показателями ФЭ (рМАСК-1, активностью фВ, МАУ и ЭЗВД ПА).

У молодых лиц с АГ, по сравнению с лицами с ОН, наблюдались более выраженные нарушения ФЭ и проявления воспаления: наряду со снижением ЭЗВД ПА и повышением активности фВ относительно контроля (на 45 та 9%; р<0,05), достоверно повышенное содержание в крови рМАСК-1 и ГЦ по сравнению со здоровыми (на 24 та 35%, соответственно; р<0,05) и лицами с ОН (на 12 та 15%, соответственно; р<0,05), а также повышенные уровни СРБ, ИЛ-6 и растворимого L-селектина сравнительно с контролем (на 18; 13 та 13%, соответственно; р<0,05). Установлены достоверные ассоциативные связи уровня ГЦ в крови с ММЛЖ, показателями СМАД, суточным профилем АД типа «nondipper». У молодых лиц с АГ високий уровень ГЦ ассоциировался со снижением ЭЗВД, повышением содержания в крови рМАСК-1.

У больных с эссенциальной АГ среднего возраста выявлено значительное повышение уровней в крови маркеров ФЭ (рМАСК-1 на 32%, активности фВ на 34%; р<0,001 для обоих показателей), воспаления (СРБ на 65%, ІЛ-6 на 69% и L-селектина на 37%; р<0,001), ГЦ (на 48%; р<0,001) и существенное снижение ЭЗВД ПА (на 43%; р<0,001) по сравнению со здоровыми лицами того же возраста и пола. Установлены ассоциации содержания ГЦ в крови с ММЛЖ, показателями СМАД, уровнями общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, рМАСК-1, фВ, МАУ и ЭЗВД ПА. Выявлена взаимосвязь показателей ФЭ (ГЦ, рМАСК-1, фВ и ЭЗВД) и воспаления (СРБ, ІЛ-6) со степенью общего сердечно-сосудистого риска, а также с присутствием метаболического синдрома.

Показано, что присоединение к традиционному антигипертензивному лечению фолиевой кислоты на протяжении 24 недель способствует восстановлению ЭЗВД ПА (на 53%; р<0,05), достоверному cнижению уровня в крови ГЦ, активности фВ, рМАСК-1, СРБ, а также МАУ (на 22; 11; 8; 24 и 44%, соответственно), регрессу гипертрофии ЛЖ, улучшению суточного профиля АД, повышению чувствительности к антигипертензивной терапии. Включение в комплекс лечения больных с АГ омега-3 ПНЖК приводило к снижению уровней в крови СРБ, L-селектина и ИЛ-6 (на 33; 12 и 22%, соответственно; р<0,05) и, в меньшей степени, маркеров ФЭ: рМАСК-1 и активности фВ (на 13% и 9%; р<0,001 и 0,05, соответственно). Не зарегистрировано достоверного влияния омега-3 ПНЖК на содержание ГЦ в крови при существенном липидкоррегирующем действии (снижение содержания общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ЛПОНП). Традиционная антигипертензивная терапия (лизиноприл, амлодипин, индапамид) способствовала снижению активности фВ в крови (на 11,4%).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гомоцистеин, фактор Виллебранда, растворимые молекулы адгезии сосудистых клеток-1, С-реактивный белок, интерлейкин-6, L-селектин, фолиевая кислота, омега-3 ПНЖК.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ артеріальна гіпертензія

АТ артеріальний тиск

ВРП величина ранкового підйому

ГГЦ гіпергомоцистеїнемія

ГЦ гомоцистеїн

ДАТ діастолічний артеріальний тиск

ДЕ дисфункція ендотелію

ДМАТ добове моніторування артеріального тиску

ЕЗВД ендотелійзалежна вазодилятація

ІЛ-6 інтерлейкін-6

ІММЛШ індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІХС ішемічна хвороба серця

ІЧ індекс часу

КДО кінцево-діастолічний об’єм

КДР кінцево-діастолічний розмір

КСО кінцево-систолічний об’єм

КСР кінцево-систолічний розмір

ЛПВЩ ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ ліпопротеїди низької щільності

ЛШ лівий шлуночок

МАУ мікроальбумінурія

ММЛШ маса міокарда лівого шлуночка

МС метаболічний синдром

МШП міжшлуночкова перетинка

ОС обтяжена спадковість

ПА плечова артерія

ПНЖК поліненасичені жирні кислоти

рМАСК-1 розчинні молекули адгезії судинних клітин-1

САТ систолічний артеріальний тиск

СНЗ ступінь нічного зниження

С-РБ С-реактивний білок

ССР серцево-судинний ризик

ССЗ серцево-судинні захворювання

ТГ тригліцериди

ТЗСЛШ товщина задньої стінки лівого шлуночка

фВ фактор Віллєбранда

ФЕ функція ендотелію

ФР фактор ризику

ХС холестерин

ШРП швидкість ранкового підйому

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>