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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

**ДУ «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

**АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**МАЛОВІЧКО ГЕНАДІЙ МИКОЛАЙОВИЧ**

**УДК 616.12-008.331.1:616­074**

РІВНІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1β, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-4 ТА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-α У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ДИНАМІЦІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

**14.01.11 – кардіологія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Дніпропетровськ – 2009**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» (м. Харків)

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **КОВАЛЬ Сергій Миколайович**, ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», завідувач відділом артеріальної гіпертонії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **КОВАЛЬ Олена Акіндинівна**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри госпітальної терапії №2

доктор медичних наук, професор **СИВОЛАП Віктор Денисович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедрою внутрішніх хвороб №1

Захист дисертації відбудеться « 17 » грудня 2009 року о 1000 годині

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 при Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України та ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» (пр. Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044)

Автореферат розісланий « 14 » листопада 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор В.В. Родіонова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найбільш розповсюджених серцево-судинних захворювань (розповсюдженість в Україні серед працездатного населення сягає 30%) (В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, 2008). На долю гіпертонічної хвороби (ГХ) припадає до 90% від усіх випадків АГ. Тому актуальною є розробка ефективних методів її лікування на базі поглибленого вивчення головних патогенетичних механізмів ГХ (В.М. Коваленко, Є.П. Свіщенко, 2005; Г.В. Дзяк та співавт., 2007).

В останні роки інтенсивно вивчається сутність латентного запалення в атерогенезі та ураженні судин при ГХ (R. Sharma et al., 2000; N. Lapteva et al., 2002). Є дані про взаємозв’язок між вазоактивними факторами та медіаторами імунної системи, серед яких важливе місце займають цитокіни (Цк) (В.Н. Титов и соавт., 2006; Т.В. Волковинська, 2007). Описана активація цілої низки прозапальних і протизапальних Цк на різних етапах розвитку експериментальної АГ у тварин і ГХ у людей (А.П.Шаврин, Б.В.Головской, 2006). Виявлено суттєвий вплив низки Цк на артеріальний тиск (АТ), судинний тонус і функціональну активність ендотелію: гіпертензивну дію фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) та інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), вазоконстрикторну активність ІЛ-1β. Показано, що ФНП-α та ІЛ-1β є маркерами гострого запального процесу, які здатні викликати суттєві ураження мікросудин, активувати гіперкоагуляцію та гемодинамічні порушення (Д.Д. Цырендоржиев и соавт., 2000; А.Р. Антонов и соавт., 2007). Обговорюється значення Цк в формуванні процесів ремоделювання судин, у тому числі, в процесах фіброзу (Z.B. Lei et al., 2000; Y.Y. Li et al., 2001; T. Kubota et al., 2001). В останні роки виявлено здатність потужного вазопресорного пептиду – ангіотензину ІІ збільшувати синтез прозапальних і протизапальних Цк і викликати неспецифічну запальну реакцію, як на регіональному, так і на системному рівні (A. Nakamura et al., 2002; M. Ruiz-Ortega et al., 2002). Однак значення Цк у розвитку та прогресуванні ГХ, як на її початкових стадіях, так і на етапах активного формування ускладнень, залишається практично невивченим.

**Викликають інтерес питання взаємозв’язків Цк і системи оксиду азоту (NO). Описане протективне значення активації синтезу NО на ранніх фазах формування вазоконстрикції, але відомі і негативні наслідки цієї активації (R. Sharma, 2001; Е.Б. Манухина и соавт., 2002). Однак взаємовідносини між механізмами розвитку ГХ, Цк і системою оксиду азоту також потребують подальшого поглибленого вивчення.**

**Не дивлячись на суттєві досягнення в лікуванні АГ, проблема ефективної та патогенетично обґрунтованої терапії цього захворювання залишається складною та далеко не вирішеною (ESH/ESC, 2007). Наведені дані про імовірне та важливе значення Цк в патогенетичних ланках ГХ стимулюють подальше проведення досліджень, які спрямовані на корекцію прозапальних механізмів і розробку на цій підставі нових підходів до терапії ГХ. В літературі є передусім експериментальні дані про протизапальні та антицитокінові ефекти ряду антигіпертензивних препаратів – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та деяких β-адреноблокаторів (А.В Соловьев и соавт., 2006; P. Andersson et al., 2002). Все вищевикладене обумовило необхідність проведення даного дослідження, а також визначило вибір мети та завдань роботи.**

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Обраний напрямок досліджень пов’язаний з науковою діяльністю ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» і входить до тематичного плану інституту. Дисертаційне дослідження є частиною науково-дослідної роботи відділу артеріальної гіпертонії: «Розробка медикаментозної терапії метаболічного синдрому-Х з урахуванням генетичних та гормонально-метаболічних змін», номер державної реєстрації 0102U001826.

**Мета дослідження:** Встановити закономірності змін показників ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α у сироватці крові хворих на ГХ в динаміці антигіпертензивної терапії ІАПФ, антагоністом рецептів ангіотензину ІІ (АРА ІІ) та антагоністом кальцію (АК).

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити зміни рівнів ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α у сироватці крові хворих на ГХ 1 та 2 ступеня.

2. Вивчити взаємозв’язок між рівнями ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α з гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня.

3. Проаналізувати взаємозв’язок між рівнями ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α та ступенем сумарного серцево-судинного ризику у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня.

4. Вивчити вплив антигіпертензивної терапії ІАПФ периндоприлом, АРА ІІ ірбесартаном та АК лацидипіном на рівні ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α в сироватці крові у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня та характер перебігу захворювання.

***Об’єкт дослідження:*** **хворі на ГХ 1 і 2 ступеня та контрольна група практично здорових осіб.**

***Предмет дослідження:* рівні ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α в сироватці крові у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня в динаміці лікування ІАПФ (периндоприлом), АРА ІІ (ірбесартаном) та АК (лацидипіном).**

**Методи дослідження:** загальноприйняті методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, у тому числі ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), визначення ліпідного спектра крові з типуванням за Фредріксоном, визначення рівнів Цк: ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α твердофазним імуноферментним методом з використанням стандартних тест-систем фірми «ProCon» (Росія), визначення рівня метаболіту оксиду азоту NO2 фотометричним методом з реактивом Гріса. Статистична обробка даних здійснювалась з використанням параметричних і непараметричних методів.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що на основі виконаного комплексного клінічного, лабораторного, біохімічного та інструментального дослідження встановлено значення представників системи Цк – ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α у прогресуванні ГХ на її початкових етапах. Вперше було виявлено асоціацію між підвищенням рівнів у сироватці крові ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α і зростанням ступеня сумарного ризику у хворих на ГХ 1 і 2 ступеня. Встановлено взаємозв’язки між рівнями цих Цк у сироватці крові, важкістю, тривалістю ГХ і факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Результати дослідження демонструють значний позитивний вплив ІАПФ – периндоприлу та АРА ІІ – ірбесартану на стан показників системи Цк у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня.

**Практичне значення результатів дослідження.** В результаті здійсненого дослідження показана доцільність визначення рівнів ІЛ-1β та ФНП-α в клінічній практиці для оцінювання важкості та характеру перебігу ГХ 1 та 2 ступеня. Встановлено, що підвищені рівні в сироватці крові ФНП-α та ІЛ-1β у хворих на ГХ можуть бути використані в якості маркерів прискорення розвитку серцево-судинних ускладнень. Отримані дані дозволяють рекомендувати більш раннє призначення хворим на ГХ, вже на початковій стадії, ІАПФ (периндоприлу) для нормалізації змін у системі Цк і гальмування розвитку ускладнень. Показана доцільність обов’язкового застосування ІАПФ з високою тканинною специфічністю (периндоприлу) в адекватних дозах для лікування хворих на ГХ 1 та 2 ступеня з проявами активації запального процесу, з багатокомпонентним метаболічним синдромом (МС), з «високим» і «дуже високим» рівнем серцево-судинного ризику.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику роботи клінік Українського державного НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України м. Дніпропетровська (акт впровадження від 29.05.09 р.), ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» м. Харкова (акт впровадження від 5.03.08 р.) та обласних центрів (бюро) медико-соціальної експертизи МОЗ України міст Дніпропетровська (акт впровадження від 20.05.09 р.), Кіровограда (акт впровадження від 22.09.09 р.) та Черкас (акт впровадження від 10.09.09 р.).

Впровадження результатів дослідження в клінічну та клініко-експертну практику дозволило підвищити якість діагностики, здійснювати контроль ефективності терапії та індивідуальний підхід до лікування хворих на ГХ 1 та 2 ступеня при наявності факторів ризику серцево-судинних ускладнень.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора, який здійснив інформаційний пошук і виконав аналіз наукових вітчизняних та іноземних літературних джерел. Активно використовував Internet-технології (зокрема, «Medline») для визначення актуальності вибраної теми, мети і завдань роботи, виконав патентно-інформаційний пошук, визначив обсяг і методи дослідження хворих.

**Автор приймав участь у здійсненні клінічного обстеження хворих на ГХ, а також осіб контрольної групи на основі загальноприйнятих методів клініко-функціональних досліджень. Приймав безпосередню участь у визначенні показників системи про- та протизапальних Цк (ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α) та рівня метаболіту оксиду азоту NO2 в сироватці крові, а також проаналізував і резюмував отримані результати. Особисто дисертантом сформовані бази даних за результатами досліджень і виконана їх статистична обробка. Узагальнив отриманий матеріал, виконав його науковий аналіз і графічну інтерпретацію, самостійно опрацював практичні рекомендації, підготував і направив наукові матеріали до друку. Сформулював висновки за результатами дослідження та оформив дисертацію та автореферат.**

Апробація результатів дисертації. Результати та основні положення роботи були надані, опубліковані та доповідались автором на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні діагностичні технології в медико-соціальній експертизі і реабілітації інвалідів» (Дніпропетровськ, 2005), науково-практичній конференції «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики» (Харків, 2005), Українській науково-практичній конференції «Первинна та вторинна профілактика цереброваскулярних ускладнень артеріальної гіпертензії» (Київ, 2006), Південно-Українській науково-практичній конференції «Хвороби цивілізації та медична практика» (Одеса, 2007).

Публікації. **За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 5 статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих ВАК України, та 5 тез наукових доповідей.**

Структура та обсяг дисертації**. Матеріали дисертації викладені на 166 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 25 таблицями, 9 рисунками. Список літератури містить 225 джерел (108 кирилицею, 117 латиницею).**

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. **Обстежено 130 хворих на ГХ 1 та 2 ступеня на базі відділення артеріальної гіпертонії та захворювань нирок клініки ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» (м. Харків) за період 2003-2006 рр. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб з нормальним рівнем артеріального тиску без обтяженої спадковості за ГХ. Ступінь, стадію захворювання та сумарний ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ визначали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2008) на підставі аналізу даних клінічного, біохімічного та інструментального обстеження.**

**В дослідження не включали пацієнтів із симптоматичними АГ, гострими та хронічними запальними процесами, хворих на цукровий діабет, а також пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, гострі порушення мозкового кровообігу.**

**Серед обстежених було 76 (58%) чоловіків та 54 (42%) жінки у віці від 30 до 69 років (середній вік – 48,4±5,6 років). Тривалість захворювання більше 10 років була у 43 (33%) хворих, від 5 до 10 років – у 53 (41%) і менше 5 років – у 34 (26%) хворих. Обтяжена спадковість за ГХ виявлена у 51 (39%) хворого.**

**За рівнем артеріального тиску (АТ) у 52 (40%) хворих встановлено діагноз ГХ 1 ступеня, у 78 (60%) – ГХ 2 ступеня. За стадією захворювання пацієнти розподілялись наступним чином: ГХ І стадії діагностовано у 37 (28%) хворих, ГХ ІІ стадії – у 93 (72%) хворих.**

**У 69 хворих на ГХ було діагностовано метаболічний синдром (МС). Діагностику МС проводили за критеріями Міжнародної федерації з вивчення цукрового діабету (2007) та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008). Діагноз МС встановлювали у разі поєднання трьох або більше нижче перелічених компонентів: АТ > 130/85 мм рт. ст.; абдомінальне ожиріння – об’єм талії ≥ 94 см у чоловіків, та ≥ 80 см у жінок (при вимірюванні на рівні пупка); рівень глюкози натщесерце ≥ 5,6 ммоль/л; гіпертригліцеридемія ≥ 1,7 ммоль/л; зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 1,04 ммоль/л у чоловіків та < 1,29 ммоль/л у жінок.**

**Трикомпонентний МС діагностовано у 32 (25%) хворих, чотирикомпонентний у 20 (15%) хворих і п’ятикомпонентий – у 17 (13%) хворих.**

**Серед хворих на МС у 32 (25%) пацієнтів було діагностовано абдомінальне ожиріння, з них І ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) 30-34,9 кг/м2) у 18 (14%) хворих, ІІ ступеня (ІМТ 35-39,9 кг/м2) – у 14 (11%) хворих. Надлишкова маса тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м2) спостерігалася у 43 осіб (33%) (ВООЗ, 1997). ІМТ (індекс Кетлє) розраховували за формулою: ІМТ = маса тіла (кг) / зріст2 (м2).**

**Дисліпідемію (ДЛП) було виявлено у 72 (55%) хворих, з них 15 (11%) пацієнтів з гіперхолестеринемією, у 41 (32%) пацієнта – комбінована ДЛП, а у 16 (12%) – гіпертригліцеридемія (класифікація ДЛП Асоціації кардіологів України, 2007).**

**Після обстеження з використанням тесту з фізичним навантаженням на велоергометрі у 26 (20%) хворих діагностовано ішемічну хворобу серця – стабільну стенокардію І-ІІ функціонального класу. У 29 (22%) хворих було діагностовано серцеву недостатність (СН) І-ІІ функціонального класу за NYHA.**

**Всі хворі були стратифіковані за ступенем сумарного ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у відповідності до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2008). В даному дослідженні «помірний» ризик визначався в разі наявності у хворих 1-2 ступеня ГХ та 1-2 ризик-факторів, «високий» ризик визначався в разі наявності 1-2 ступеня ГХ та 3 або більше ризик-факторів та ураження органів-мішеней, «дуже високий» ризик – в разі наявності 1-2 ступеня ГХ та супутніх клінічних ускладнень (стенокардія та СН). З урахуванням цього «помірний» ступінь ризику виявлено у 36 (28%) пацієнтів, «високий» ризик – у 68 (52%) хворих, «дуже високий» сумарний ризик – у 26 (20%) хворих. Хворих з «низьким» ризиком серед обстежених не було.**

**Обсяг обстеження включав загальноприйняті методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, у тому числі ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) на апараті «Aloka SSD – 280LS» (Японія) за загальноприйнятою методикою із субкостального доступу в М-режимі, проведення тесту з фізичним навантаженням на велоергометрі 380 В (Simens, Німеччина), визначення параметрів ліпідного спектра крові за Фредріксоном, визначення рівнів Цк: ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α твердофазним імуноферментним методом з використанням стандартних тест-систем фірми «ProCon» (Росія), вимірювання вмісту метаболіту оксиду азоту NO2 фотометричним методом за реакцією Гріса. Забір венозної крові для визначення цих показників виконували вранці, натщесерце, після 12-годинного періоду голодування.**

**Вивчення впливу антигіпертензивної терапії на клінічні, гемодинамічні, метаболічні показники та рівні Цк виконували у 80 хворих на ГХ. Антигіпертензивну терапію здійснювали протягом 4-5 тижнів. Дози препаратів підбирали індивідуально з метою досягнення «цільового» АТ – менше 140/90 мм рт. ст. У 46 хворих використовувалась монотерапія препаратом периндоприл в дозі 4-8 мг на добу, у 41 хворого – ірбесартан в дозі 150-300 мг на добу і у 43 хворих – лацидипін в дозі 2-4 мг на добу. Обстеження хворих за вказаним вище планом виконувалась до початку лікування та після 4-5 тижнів терапії.**

**На підставі отриманих даних було складено бази даних, які оброблені методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм «Microsoft Excel’2003» та «Statisticа» for Windows vs.5.5 на IBM PC. Використовувались параметричні та непараметричні методи.**

**Результати дослідження та їх обговорення.** При дослідженні змін рівнів в крові ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α у хворих на ГХ в залежності від ступеня підвищення АТ виявлено наступні дані. При ГХ 1 ступеня (n=28) у хворих відмічено достовірне (р<0,05) підвищення у сироватці крові рівня ІЛ-4 у порівнянні з практично здоровими особами. У хворих на ГХ 2 ступеня встановлено достовірне підвищення в сироватці крові рівнів всіх трьох досліджуваних Цк від таких у групі контролю (табл. 1).

**Таблиця 1**

Рівні ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α в сироватці крові у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | ІЛ-1β, пг/мл | ІЛ-4, пг/мл | ФНП-α,  пг/мл |
| контроль, n=20 | 28,32±3,15 | 43,18±3,41 | 41,28±3,34 |
| ГХ 1 ст., n=28 | 32,89±4,86 | 55,24±4,01\* | 56,75±8,32 |
| ГХ 2 ст., n=52 | 39,42±4,05\* | 67,31±6,76\* | 71,43±4,14\* |

Примітка: \* – достовірність змін показників (р<0,05) у порівнянні з контролем

**Аналіз рівнів Цк (ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α) у хворих на ГХ в залежності від тривалості захворювання показав, що в групі хворих з коротким перебігом захворювання (менше 5 років) спостерігалось достовірне підвищення (р<0,05) у порівнянні зі здоровими особами таких Цк, як ІЛ-1β та ІЛ-4. При більш тривалому перебігу захворювання (від 5 до 10 років) встановлено статистично значиме зростання (р<0,05) рівнів у сироватці крові всіх трьох Цк (ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α). У хворих з найбільш тривалим терміном захворювання – більше 10 років залишались достовірно підвищеними (р<0,05) в порівнянні з показниками контрольної групи тільки рівні ФНП-α (табл. 2).**

Треба відмітити наявність достовірної різниці в змінах досліджених Цк у хворих на ГХ з наявністю гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і без такої. Так, встановлено статистично достовірне підвищення рівнів ІЛ-1β (41,23±3,21 пг/мл), ІЛ-4 (56,84±4,54 пг/мл) і ФНП-α (72,32±4,03 пг/мл) в сироватці крові у хворих на ГХ з ГЛШ у порівнянні з такими у практично здорових осіб (р< 0,05). При цьому рівні в крові ІЛ-1β (31,13±3,66 пг/мл) і ФНП-α (55,95±6,78 пг/мл) у даної групи хворих були також достовірно вищими (р< 0,05) від таких у хворих на ГХ без ГЛШ. Рівні вказаних Цк у хворих на ГХ без ГЛШ статистично достовірно не відрізнялись від контролю.

**Зміни в показниках Цк у сироватці крові хворих на ГХ асоційовану з МС були наступні. При трикомпонентному МС у хворих відмічений достовірно (р<0,05) вищий рівень ІЛ-1β і ФНП-α, ніж в контрольній групі. При чотири- та п’ятикомпонентному МС встановлено статистично значуще (р<0,05) підвищення рівнів усіх трьох досліджуваних Цк у порівнянні з практично здоровими особами. У хворих на ГХ без МС статистично достовірних змін у рівнях досліджених Цк в порівнянні з такими у практично здорових осіб не встановлено (табл.3).**

Таблиця 2

Рівні Цк в сироватці крові у хворих на ГХ

в залежності від тривалості захворювання

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | ІЛ-1β,  пг/мл | ІЛ-4,  пг/мл | ФНП-α,  пг/мл |
| контроль, n=20 | 28,32±3,15 | 43,18±3,41 | 41,28±4,34 |
| до 5 років, n=21 | 38,91±2,11\* | 53,91±2,04\* | 53,64±7,42 |
| від 5 до 10 років n=32 | 37,28±2,06\* | 61,37±2,56\* | 66,12±5,14\* |
| більше 10 років, n=27 | 34,54±4,54 | 55,52±7,68 | 68,16±4,20\* |

Примітка: \* – достовірність змін показників у порівнянні з контролем (р<0,05)

Таблиця 3

Особливості змін рівнів ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α, у хворих на ГХ

в залежності від наявності та вираженості МС

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Групи обстежених** | ІЛ-1β, пг/мл | **ІЛ-4, пг/мл** | **ФНП-α, пг/мл** |
| **практично здорові особи, n=20** | 28,32±3,15 | 43,18±3,41 | 41,28±3,34 |
| **хворі на ГХ без МС, n=22** | 33,29±6,51 | 48,72±9,75 | 47,24±8,26 |
| **хворі на ГХ з**  **трикомпонентним МС, n=28** | 39,31±3,21\* | 59,31±7,15 | 67,12±7,38\* |
| **хворі х на ГХ з чотири- та п’ятикомпонентним МС, n= 30** | 38,55±5,12\* | 67,44±6,89\* | 69,18±6,44\*∆ |

Примітка: \*– достовірність змін показників у порівнянні з контролем (р<0,05), ∆ – достовірність змін показників порівняно з групою хворих без МС (р<0,05)

**Викликало значний інтерес вивчення рівнів Цк у хворих на ГХ в залежності від ступеня сумарного серцево-судинного ризику. Встановлено, що в підгрупі хворих на ГХ з «помірним» ризиком спостерігалось достовірне підвищення рівня тільки ІЛ-1β (р<0,05) у порівнянні з практично здоровими особами. В той же час у хворих на ГХ «високого» та «дуже високого» ризику рівні всіх трьох Цк були достовірно вищими (р<0,05), ніж у практично здорових осіб. Крім того виявлено достовірне підвищення рівня в крові ФНП-α та ІЛ-1β (р<0,05) у хворих «дуже високого» ризику в порівнянні з такими у хворих «помірного» ризику (табл. 4).**

**Таблиця 4**

**Рівні ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α у хворих на ГХ в залежності від ступеня сумарного серцево-судинного ризику**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Групи обстежених** | **ІЛ-1β, пг/мл** | **ІЛ-4, пг/мл** | **ФНП-α, пг/мл** |
| **контроль n=20** | 28,32±3,15 | 43,18±4,52 | 41,28±4,34 |
| **хворі на ГХ «помірного» ризику, n=24** | **35,84±2,74\*** | **51,72±8,65** | **47,38±7,98** |
| **хворі на ГХ «високого» ризику, n=30** | **38,96±3,62\*** | **62,87±5,83\*** | **65,45±7,05\*** |
| **хворі на ГХ «дуже високого ризику», n=26** | **43,45±3,61\*∆** | 68,21**±**6,72\* | **73,93±7,47\*∆** |

Примітка: \* – достовірність змін показників у порівнянні з контролем (р<0,05); ∆ – достовірність змін показників у порівнянні з групою «помірного» сумарного ступеня ризику (р<0,05)

Аналіз особливостей клінічного перебігу ГХ у хворих з «дуже високим» ризиком свідчить про те, що віднесення хворих до цієї категорії ризику було обумовлено наявністю у них ІХС – стабільної стенокардії І-ІІ функціонального класу в поєднанні з СН І-ІІ функціонального класу за NYHA. В підгрупах хворих «помірного» і «високого ризику» пацієнтів зі стенокардією в поєднанні з СН не було. Таким чином, найбільш виражені зміни в рівнях у сироватці крові вивчених Цк були пов’язані з розвитком у хворих на ГХ стенокардії та СН.

**В рамках даної роботи вивчення рівнів Цк у хворих на ГХ здійснювалось на фоні дослідження рівня в сироватці крові метаболіту оксиду азоту – NO2, одного з показників, який може свідчити про активність синтезу потужного вазодилатуючого фактора – оксиду азоту. Було встановлено достовірне (р<0,05) зниження рівнів у сироватці крові NO2 у хворих на ГХ 1 та 2 ступенів (3,11±0,06 мкмоль/л та 3,07±0,04 мкмоль/л відповідно) у порівнянні з такими у практично здорових осіб (3,32±0,08 мкмоль/л). Виявлено, що на вміст у крові метаболіту оксиду азоту NO2 впливала тривалість захворювання. У хворих з коротким терміном захворювання (менше 5 років) достовірних змін цього показника не виявлено. При тривалому перебігу ГХ (більше 5 років) у хворих виявляється достовірне (р<0,05) зниження рівня NO2 у сироватці крові в порівнянні з контролем (при тривалості ГХ від 5 до 10 років – 3,17±0,05 мкмоль/л, при тривалості ГХ більше 10 років – 3,02±0,06 мкмоль/л). У хворих на ГХ з наявністю ГЛШ встановлено достовірне зниження вмісту в крові NO2 (3,19±0,08 мкмоль/л) у порівнянні з контролем (р<0,05), у той час, як у хворих без ГЛШ, вміст в крові NO2 достовірно не відрізнявся від такого у практично здорових осіб (р>0,05). Рівні NO2 в сироватці крові були також достовірно нижчими (р<0,05) від таких в контрольній групі у хворих на ГХ в поєднанні з МС та ДЛП (при трикомпонентному МС – 3,11±0,05 мкмоль/л; при чотири- та п’ятикомпонентному МС – 3,06±0,06 мкмоль/л). Значне достовірне зниження вмісту метаболіту оксиду азоту NO2 у порівнянні з практично здоровими особами було встановлено у хворих на ГХ з «високим» (3,01±0,08 мкмоль/л) і «дуже високим» (3,02±0,07 мкмоль/л) ступенем ризику (р<0,05), в той час як при «помірному» ризику рівень NO2 значимо не відрізнявся від такого в контрольній групі. Наведені дані опосередковано свідчать про суттєве пригнічення утворення оксиду азоту у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня, особливо при її тривалому перебігу, МС, атерогенній ДЛП та «високому» і «дуже високому» ступенях ризику, який був обумовлений перш за все наявністю ІХС та СН.**

**Проведений в даному дослідженні аналіз кореляційних зв’язків між рівнями Цк, гемодинамічними та метаболічними показниками, а також вмістом у крові метаболіту оксиду азоту NO2 виявив наступне. Встановлено позитивний кореляційний зв’язок між рівнями ФНП-α і ЗПСО (r=+0,45, p<0,05), ФНП-α та ІЛ-4 (r=+0,42, p<0,05), ФНП-α та ІЛ-1β (r=+0,44, p<0,05), ІЛ-4 та ІЛ-1β (r=+0,41, p<0,05), ФНП-α та ХС ЛПНЩ (r=+0,39, p<0,05), ІЛ-1β і ХС ЛПНЩ (r=+0,37, p<0,05), ІЛ-1β і загальним ХС (r=+0,35, p<0,05), негативний кореляційний зв’язок між рівнями в сироватці крові ФНП-α та NO2 (r=−0,37, p<0,05), ІЛ-1β та NO2 (r=−0,33, p<0,05), ІЛ-4 і NO2 (r=−0,31, p<0,05).**

Під впливом антигіпертензивної терапії рівень «цільового» АТ було досягнуто у 73% хворих, які приймали периндоприл, 67% пацієнтів, які приймали ірбесартан та у 72% хворих які приймали лацидипін. Монотерапія ІАПФ периндоприлом приводила до статистично достовірного зниження рівня всіх трьох досліджених цитокінів – ІЛ-1β (з 38,27±2,44 до 28,40±2,63 пг/мл, р<0,05), ІЛ-4 (з 63,58±4,68 до 44,09±3,77 пг/мл, р<0,05) та ФНП-α (з 74,41±4,98 до 43,82±3,32 пг/мл, р<0,05). Після монотерапії АРА ІІ ірбесартаном спостерігалось достовірне зниження рівнів ФНП-α (з 76,91±4,96 до 49,24±3,36 пг/мл, р<0,05) та ІЛ-4 (з 62,77±3,86 до 48,11±3,95 пг/мл, р<0,05). Монотерапія АК лацидипіном викликала достовірне зниження (р<0,05) тільки рівня ФНП-α (з 76,34±4,46 до 47,15±3,02 пг/мл, р<0,05). Динаміка рівнів NO2 була однаковою: всі три препарати приводили до статистично значущого (р<0,05) підвищення в крові рівнів NO2 (периндоприл з 2,91±0,06 до 4,12±0,08 мкмоль/л; ірбесартан з 3,01±0,05 до 3,96±0,04 мкмоль/л; лацидипін – з 3,14±0,04 до 3,95±0,03 мкмоль/л).

Таким чином, у хворих на ГХ встановлені значні зміни утворення та/або метаболізму таких Цк, як ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α. Виявлене значне підвищення рівнів досліджених Цк у хворих на ГХ з більш важким та тривалим перебігом захворювання, при поєднанні ГХ з МС, з ДЛП, при «високому» та «дуже високому» загальному ризику серцево-судинних ускладнень. Підвищення рівнів в крові, перш за все прозапальних цитокінів (ІЛ-1β та ФНП-α), у хворих на ГХ може бути одним із важливих патогенетичних факторів прогресування захворювання. Встановлені зміни цитокінової ланки безсумнівно включаються в механізми серцево-судинного ремоделювання, атерогенезу та розвитку серцево-судинних ускладнень. Треба відмітити, що негативне значення підвищення рівнів Цк, може особливо швидко реалізовуватися в умовах виявленого значного порушення утворення оксиду азоту у хворих на ГХ.

З урахуванням вищенаведеного суттєве значення мають результати проведеного дослідження, які свідчать про достовірну позитивну дію вивчених антигіпертензивних засобів і, в першу чергу, ІАПФ периндоприлу та АРА ІІ ірбесартану, на рівні в сироватці крові прозапальних Цк. Одержані в роботі дані обґрунтовують доцільність найбільш раннього застосування адекватних доз антигіпертензивних препаратів, які спроможні нормалізувати стан системи Цк у хворих на ГХ.

ВИСНОВКИ

**У дисертації надано нове вирішення актуальної задачі кардіології – патогенетичного обґрунтування раціонального вибору антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ в залежності від чинників, які обумовлюють ступінь сумарного ризику серцево-судинних ускладнень. В роботі встановлено основні закономірності змін рівнів у сироватці крові ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α у хворих на ГХ з різним ступенем серцево-судинного ризику в динаміці антигіпертензивної терапії. Доведено можливість за допомогою сучасних антигіпертензивних препаратів, перш за все, ІАПФ периндоприлу та АРА ІІ ірбесартану достовірно знижувати продукцію прозапальних Цк, що дозволяє оптимізувати лікування хворих на ГХ.**

**1. У хворих на ГХ 1 ступеня виявлено достовірне підвищення в сироватці крові рівня ІЛ-4, а у хворих на ГХ 2 ступеня – всіх трьох досліджуваних Цк (ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α) у порівнянні з практично здоровими особами (р<0,05). При тривалості ГХ менше 5 років у хворих спостерігалось достовірне підвищення (р<0,05) рівнів ІЛ-1β та ІЛ-4, при більш тривалому перебігу захворювання (від 5 до 10 років) – всіх трьох цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α), а при тривалості захворювання більше 10 років – тільки рівня ФНП-α (р<0,05) у порівнянні з показниками контрольної групи.**

**2. Встановлено, що у хворих на ГХ з ГЛШ на відміну від хворих без ГЛШ відмічається достовірне підвищення (р<0,05) в сироватці крові рівнів ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α у порівнянні з практично здоровими особами, а рівнів у крові ІЛ-1β і ФНП-α – також у порівнянні з хворими без ГЛШ.**

**3. У хворих на ГХ, яка перебігає на фоні МС, виявлені більш виражені зміни Цк, ніж у хворих без МС. При асоціації ГХ з трикомпонентним МС, спостерігалось достовірне підвищення (р<0,05) в сироватці крові рівнів ІЛ-1β та ФНП-α; у хворих на ГХ на фоні чотири- та п’ятикомпонентного МС – достовірне підвищення (р<0,05) рівнів у крові всіх досліджуваних Цк у порівнянні з такими в практично здорових осіб та достовірне підвищення (р<0,05) ФНП-α у порівнянні з хворими без метаболічного синдрому. У хворих на ГХ без МС достовірних змін вивчених Цк у порівнянні з контрольною групою не було.**

**4. Встановлені певні особливості в змінах Цк у хворих на ГХ при різних типах ДЛП: при гіперхолестеринемії – достовірне (р<0,05) підвищення рівнів у сироватці крові ФНП-α та ІЛ-1β, при комбінованій ДЛП і гіпертригліцеридемії – всіх досліджених Цк: ІЛ-1β ІЛ-4 та ФНП-α (у порівнянні з контролем).**

**5. У хворих на ГХ з «помірним» ризиком спостерігалось достовірне підвищення (р<0,05) в крові рівнів тільки ІЛ-1β, а у хворих на ГХ з «високим» і «дуже високим» ступенем ризику – рівнів всіх трьох досліджених цитокінів у порівнянні з практично здоровими особами. Також виявлено достовірне підвищення в сироватці крові рівня ФНП-α та ІЛ-1β (р<0,05) у хворих «дуже високого» ризику в порівнянні з такими у хворих «помірного» ризику. Встановлене в роботі значне підвищення рівнів прозапальних Цк у хворих на ГХ з більш важким та тривалим перебігом захворювання, при поєднанні ГХ з МС та ДЛП, при «високому» та «дуже високому» сумарному ризику серцево-судинних ускладнень може бути одним із важливих патогенетичних факторів прогресування захворювання.**

**6. При аналізі змін у хворих на ГХ рівня в сироватці крові метаболіту оксиду азоту – NO2 отримані наступні дані: достовірне (р<0,05) зниження його рівнів у хворих на ГХ 1 та 2 ступенів, тривалому перебігу ГХ (більше 5 років), наявності ГЛШ, при поєднанні з МС та ДЛП, у хворих на ГХ з «високим» і «дуже високим» ступенем ризику (р<0,05) у порівнянні з практично здоровими особами. Виявлені дані можуть вказувати на пригнічення утворення оксиду азоту у хворих на ГХ, особливо при її тривалому перебігу, МС, атерогеннїй ДЛП та «високому» і «дуже високому» ступенях серцево-судинного ризику.**

**7. Під впливом монотерапії периндоприлом у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня виявлено статистично достовірне зниження (р<0,05) рівнів у крові всіх трьох досліджуваних Цк (ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α). Монотерапія хворих на ГХ ірбесартаном приводила до достовірного зниження (р<0,05) в сироватці крові рівнів ФНП-α та ІЛ-4, а монотерапія лацидипіном – супроводжувалась достовірним зниженням (р<0,05) в крові лише рівня ФНП-α. Виявлені зміни рівнів Цк спостерігались на фоні вираженого антигіпертензивного ефекту вказаних препаратів та достовірного підвищення вмісту в сироватці крові метаболіту оксиду азоту NO2. Отримані дані про виражену антицитокінову дію, перш за все, периндоприлу та ірбесартану, обґрунтовують доцільність найбільш раннього та тривалого застосування адекватних доз зазначених препаратів для покращення прогнозу у цих хворих.**

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

**1. Для підвищення інформативності оцінювання серцево-судинного ризику у хворих на ГХ 1 і 2 ступеня та прогнозування перебігу захворювання доцільно включати в план обстеження хворих методи визначення в сироватці крові рівнів прозапальних Цк – ІЛ-1β та ФНП-α. Підвищення рівня в крові ІЛ-1β може бути одним з найбільш ранніх проявів латентного запалювального процесу у хворих на ГХ. Підвищення рівня в крові ФНП-α може свідчити про суттєву активацію процесів запалення.**

**2. З метою зниження серцево-судинного ризику у хворих на ГХ 1 та 2 ступеня оптимальними варіантами антигіпертензивної терапії є використання ІАПФ периндоприлу, АРА ІІ ірбесартану та АК лацидипіну в адекватних дозах (периндоприл – до 8 мг на добу, ірбесартан – до 300 мг на добу та лацидипін – до 4мг на добу). При цьому треба відмітити доцільність найбільш раннього призначення хворим на ГХ, вже на початковій стадії, ІАПФ (периндоприлу) для нормалізації змін у системі Цк.**

**3. У хворих на ГХ 1 та 2 ступеня з проявами активації запалювального процесу, з багатокомпонентним МС, з «високим» і «дуже високим» рівнем серцево-судинного ризику необхідним компонентом терапії (при відсутності протипоказань) повинен бути ІАПФ з високою тканинною специфічністю периндоприл.**

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коваль С.М. Зміни рівнів інтерлейкінів-1β, ІЛ-4 та фактора некрозу пухлин-α у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від її перебігу та факторів ризику [Текст] / С.М. Коваль, Г.М. Маловічко // Медичні перспективи. – 2007. – Т. 12, № 1. – С. 20-24.

*Дисертант виконав літературний пошук, збір матеріалу, статистичну обробку отриманих результатів, підготував статтю до друку.*

2. Маловічко Г.М. Роль дисліпідемії в порушенні балансу деяких показників системи цитокінів у хворих на гіпертонічну хворобу [Текст] / Г.М. Маловічко // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – Т. 41, № 2. – С. 53-55.

*Дисертант виконав літературний пошук, сформулював основні положення статті, підготував її до друку.*

3. Коваль С.М. Вплив блокатора рецепторів ангіотензину ІІ – ірбесартану та інгібітора АПФ – периндоприлу на показники цитокінів і рівень метаболітуоксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу [Текст] / С.М. Коваль, Г.М. Маловічко // Український терапевтичний журнал. – 2007.– № 3. – С. 40-42.

*Дисертант виконав відбір літератури за темою статті, клінічні дослідження, статистичну обробку даних.*

4. Маловічко Г.М. Зміни рівнів цитокінів – інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-4 та фактора некрозу пухлин-α у хворих на гіпертонічну хворобу з різним ступенем сумарного серцево-судинного ризику [Текст] / Г.М. Маловічко // Практична медицина. – 2009. – Т. XV, № 4. – С. 51-57.

*Дисертант провів набір матеріалу, виконав клінічне та інструментальне дослідження, приймав участь у визначенні рівнів цитокінів в крові, проаналізував і написав статтю.*

5. Маловічко Г.М. Рівні в крові інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-4 та фактора некрозу пухлин-α в динаміці монотерапії антагоністом кальцію лацидипіном у хворих на гіпертонічну хворобу [Текст] / Г.М. Маловічко // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, № 5. – С. 24-26.

*Дисертант здійснив клінічне обстеження хворих, приймав участь у інструментальному обстеженні, визначенні рівнів в крові цитокінів, провів статистичну обробку даних, проаналізував і написав статтю.*

6. Маловичко Г.Н. Эффективность ирбесартана при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом [Текст] / Г.Н. Маловичко, С.Н. Коваль // Інноваційні діагностичні технології в медико-соціальній експертизі і реабілітації інвалідів: тези допов. науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Дніпропетровськ, 2005. – С. 212-214.

*Здобувач здійснив* *відбір хворих, статистичну обробку та тлумачення отриманих результатів, написав текст тез та підготував їх до друку.*

7. Маловічко Г.М. Рівень цитокінів у хворих на гіпертонічну хворобу, обтяжену ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю [Текст] / Г.М. Маловічко // Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики: тези допов. науково-практичної конференції. – Харків, 2005. – С. 109.

*Дисертантом здійснено підбір хворих, статистичну обробку та клінічне тлумачення отриманих результатів, написання тез та підготовка їх до друку.*

8. Маловічко Г.М. Показники активності фактора некрозу пухлин альфа при гіпертонічній хворобі [Текст] / Г.М. Маловічко, С.М. Коваль // Первинна та вторинна профілактика цереброваскулярних ускладнень артеріальної гіпертензії: тези допов Української науково-практичної конференції. – Київ, 2006. – С. 86.

*Здобувач здійснив клініко-інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку матеріалів, виконав літературний пошук, написання тез.*

9. Маловічко Г.М. Особливості впливу периндоприлу, ірбесартану та лацидипіну на рівні в крові цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α) у хворих на гіпертонічну хворобу [Текст] / Г.М. Маловічко // Хвороби цивілізації та медична практика: тези допов. Південно-Української науково-практичної конференції. – Одеса, 2007. – С. 40-41.

*Дисертантом здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку, аналіз отриманих даних і написання тез.*

10. Маловічко Г.М. Зміни рівнів цитокінів (TNF-α, ІЛ-1β, ІЛ-4) при гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу [Текст] / Г.М. Маловічко // Хвороби цивілізації та медична практика: тези допов. Південно-Української науково-практичної конференції. – Одеса, 2007. – С. 41-42.

*Дисертантом здійснено клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання тез.*

АНОТАЦІЯ

**Маловічко Г.М. Рівні інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-4 та фактора некрозу пухлин-α у хворих на гіпертонічну хворобу в динаміці антигіпертензивної терапії. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», Дніпропетровськ, 2009.**

**Дисертація присвячена вивченню закономірностей змін показників інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) в динаміці антигіпертензивної терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністом рецепторів ангіотензину ІІ (АРА ІІ) та антагоністом кальцію (АК).**

**Обстежено 130 хворих на ГХ 1 та 2 ступеня (76 чоловіків та 54 жінки) у віці від 30 до 69 років та 20 практично здорових осіб. Всі хворі були стратифіковані за ступенем ризику ускладнень.**

**Встановлене підвищення рівнів в крові ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНП-α у хворих на ГХ, яке було найбільш вираженим при більш важкому та тривалому перебігу захворювання, при поєднанні ГХ з метаболічним синдромом, дисліпопротеїнемією, при «високому» та «дуже високому» загальному ризику ускладнень. Виявлена позитивна дія ІАПФ периндоприлу, АРА ІІ ірбесартану та АК лацидипіну на рівні досліджуваних цитокінів (Цк). При цьому найбільш виражений антицитокіновий ефект проявили ІАПФ периндоприл та АРА ІІ ірбесартан. Обґрунтована доцільність ранньої корекції в системі Цк для профілактики прогресування ГХ.**

*Ключові слова:* **гіпертонічна хвороба, цитокіни, фактор некрозу пухлин-α, інтерлейкін-1β, інтерлейкін-4, периндоприл, ірбесартан, лацидипін.**

АННОТАЦИЯ

Маловичко Г.Н. Уровни интерлейкина-1β, интерлейкина-4 и фактора некроза опухолей-α у больных гипертонической болезнью в динамике антигипертензивной терапии. – Рукопись.

**Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины, ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», Днепропетровск, 2009.**

**Диссертация посвящена изучению закономерностей изменений показателей интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) в сыворотке крови больных гипертонической болезнью (ГБ) в динамике антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистом рецепторов ангиотензина ІІ (АРА ІІ) и антагонистом кальция (АК).**

**Обследовано 130 больных ГБ 1 и 2 степени (76 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 30 до 69 лет и 20 практически здоровых лиц. Все больные были стратифицированы по степени суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений.**

**В ходе проведенного исследования установлено, что повышение уровней в сыворотке крови ИЛ-1β, ИЛ-4 и ФНО-α у больных ГБ, было наиболее выраженным при более тяжелом и длительном течении заболевания, при сочетании ГБ с метаболическим синдромом, дислипопротеидемией, при «высоком» и «очень высоком» суммарном риске осложнений. Выявлено положительное действие ИАПФ периндоприла, АРА ІІ ирбесартана и АК лацидипина на уровни исследованных цитокинов (Цк). При этом наиболее выраженный антицитокиновый эффект проявили ИАПФ периндоприл и АРА ІІ ирбесартан. Полученные данные позволили обосновать целесообразность проведения ранней коррекции в системе Цк для профилактики прогрессирования ГБ.**

*Ключевые слова:* **гипертоническая болезнь, цитокины, фактор некроза опухолей-α, интерлейкин-1β, интерлейкин-4, периндоприл, ирбесартан, лацидипин.**

ANNOTATION

Malovichko G.M. Levels of interleukin-1β, interleukin-4 and the tumor necrosis factor-α in patients with hypertension in dynamics of antihypertensive therapy. – The manuscript.

Dissertation for a scientific degree – The Candidate of Medical Science in speciality 14.01.11 – Cardiology. – Dnipropetrovs’k State Medical Academy of Ministry of Health Care of Ukraine, Institute of Gastroenterology of AMS of Ukraine, Dnipropetrovs’k, 2009.

The dissertation is devoted to investigation of conformity in interleukin-1β (IL-1β), interleukin-4 (IL-4) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels changes in blood serum in patients with hypertension in dynamics of antihypertensive therapy by inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE), antagonist of angiotensin II receptor (AAR II) and calcium channel blocker (CCB).

There were observed 130 patients with hypertension 1 and 2 degrees (76 men’s and 54 women’s) aged 30 to 69 years old and 20 healthy individuals. All the patients were stratified by the degree of total risk of complications.

It was found an increasing IL-1β, IL-4 and TNF-α in blood in patients with hypertension, and more severe and prolonged disease course in patients with hypertension, and with a combination metabolic syndrome, and dislipoproteinemia, in patients with hypertension and «high» and «very high» total risk of complications. It was revealed the positive effect of ACE inhibitor perindopril, AAR II irbesartan and CCB lacidipin on the investigated cytokine’s levels. The most pronounced anticytokine effect has been registered by the influence of ACE inhibitor perindopril and AAR II irbesartan. The expediency of early correction in the cytokine’s system in prevention of progression of hypertension was proved.

***Key words:*** hypertension, cytokine’s, tumor necrosis factor-α, interleukin-1β, interleukin-4, peryndopril, irbesartan, lacidipin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

**АТ – артеріальний тиск**

**АГ – артеріальна гіпертензія**

**АК – антагоністи кальцію**

**АРА ІІ – антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ**

**ГХ – гіпертонічна хвороба**

**ДЛП – дисліпопротеїдемія**

**ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту**

**ІЛ – інтерлейкіни**

**ІХС – ішемічна хвороба серця**

**ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності**

**ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності**

**СН – серцева недостатність**

**ХС – холестерин**

**Цк – цитокіни**

**ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α**

**Маловічко Генадій Миколайович**

**Рівні інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-4 та фактора некрозу пухлин-α у хворих на гіпертонічну хворобу в динаміці антигіпертензивної терапії**

**(Автореферат)**

Підписано до друку…

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