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

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Сірик Вікторія Олегівна**

УДК: 616.12-008.331.1-.092 -.07 :(611-018.74:577.17):612.111.7:57.083.3

**Зміна імунного статусу, функціональної активності ендотелію і тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію та їх корекція**

14.01.11 - кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків-2009

Дисертація є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті ім. О.О.Богомольця МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **ГИРІНА Ольга Миколаївна,** Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри загальної практики - сімейної медицини

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **КРАВЧУН** **Павло Григорович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології;

доктор медичних наук, професор **КОРЖ** **Олексій Миколайович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини

Захист відбудеться «\_28\_\_\_» \_\_\_\_квітня\_\_\_\_\_\_\_ 2009 року о \_\_12\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

Автореферат розісланий «\_24\_\_ »\_\_березня\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 року

Учений секретар спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор Фролова Т.В.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Серцево–судинні захворювання є лідерами серед причин захворюваності та смертності у більшості розвинених країн (Нетяженко В.З.,2002). В структурі кардіальної патології одне з перших місць посідає артеріальна гіпертензія (АГ), яка залишається однією з найбільш розповсюджених причин захворюваності, інвалідизації та смертності в усьому світі (Малая Л.Т. та співав., 2002; Амосова К.М., 2003; Гогін Є.Є., 2003; Fuster V. et al., 2002; Kaplan N., 2003). Велика соціальна значимість і наявність тяжких ускладнень захворювання потребує пошуку нових патогенетичних механізмів та розробки схем ефективного лікування АГ.

На сучасному етапі значна увага приділяється вивченню функцій ендотелію, тромбоцитів, системи гемостазу та імунного статусу при АГ. Відомо, що функціональна активність тромбоцитів змінюється як на початкових, так і на стадії прогресування АГ (Гавриш А.С., 2000, 2004; Нетяженко В.З., 2003; Packham M.A., 2004; Radomski M.W. et al., 2003). В останній час ролі ендотелію відводять головну роль в регуляції судинного тонусу та гемостазу (Gibbons G.H. et al., 2000; Vane J., 2000, 2006; Vanhautte P.M., 2001; Yang Z.N., 2004). Перспективним у науковому аспекті є вивчення міжклітинних взаємовідносин ендотелію з клітинами крові. Ці співвідношення здійснюються за допомогою різних медіаторів, серед яких провідними є цитокіни та ростові чинники (Возіанов А.Ф. та співав., 2003; Драннік Г.М. та співав., 2004; Nathan C. et al., 2004). Так, доведено, що інтерлейкін-8 (ІЛ-8) синтезується клітинами макрофагально-моноцитарного ряду у відповідь на тканинне пошкодження (Bagby G. et al., 2004; Bussolino F. еt al., 2006; Pober J.S., 2000 тощо). Стимуляція ендотеліальних клітин ІЛ-8 веде до синтезу сироваткових та тканинних прокоагуляційних і антикоагуляційних факторів, які впливають на функціональну активність тромбоцитів та адгезію клітин до субендотелію у місцях ушкодження (Boota A. еt al., 2002; Brondy V.C. et al., 2003; Cammussi G. еt al., 2003). Визначено існування зв’язку між ендотеліальною дисфункцією, системою гемостазу та системою тромбоцитів при АГ (Panza J.A. et al., 2001). Порушення ендотелій-залежних реакцій сприяє збільшенню вазоконстрикції (Fosterman U., 2003), призводить до зменшення локального кровообігу і веде до активації тромбоцитів (Radomski M.W. et al., 2002, 2005). При ессенціальній гіпертензії судини демонструють знижену ендотелій-залежну реакцію на ацетилхолін, а ендотелій-незалежні реакції при цьому не змінюються (Panza J.A. et al., 1990; Linder L. et al., 2002). Виходячи з вищевикладеного, вивчення функцій ендотелію, системи гемостазу та системи тромбоцитів, особливо у хворих на АГ ІІ та ІІІ ступеня, має велике значення. Це дозволить порозуміти патогенетичні аспекти захворювання: взаємодію судинної стінки з тромбоцитами та плазменними ферментними системами, що дасть можливість розробити ефективну систему ранньої діагностики та вторинної профілактики тромбогенних порушень при АГ. Таким чином, актуальність роботи пояснюється відсутністю патогенетично обумовленого підходу до призначення терапії, яка дозволить провести корекцію показників функціональної активності ендотелію, тромбоцитів та імунного статусу й запобігти прогресуванню та розвитку ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики - сімейної медицини Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України та є фрагментом теми "Розробка технології використання β-адреноблокаторів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією" (державний реєстраційний номер № 0103V005288). Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури щодо особливостей стану судинно-тромбоцитарного і плазмового гемостазу у хворих на АГ, набір груп для спостереження, визначення особливостей клінічних у хворих на артеріальну гіпертензію ІІ та ІІІ ступеню, аналіз динаміки показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, вмісту цитокінів, функціональної активності ендотелію і тромбоцитів, а також визначення цих показників після проведення проби з фізичним навантаженням.

**Мета і задачі дослідження:** Метою роботи єпідвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію на підставі вивчення особливостей імунного статусу, функції ендотелію та судинно-тромбоцитарного і плазмового гемостазу

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Вивчити особливості продукції міжклітинних медіаторів (ендотеліну-1, ІЛ – 8, селектинів Е і Р) у хворих на артеріальну гіпертензію ІІ та ІІІ ступеня.
2. Дослідити зв’язок між вмістом міжклітинних медіаторів, імунним статусом та функціональною активністю тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію ІІ та ІІІ ступеня.
3. Встановити вплив дозованого фізичного навантаження на вміст міжклітинних медіаторів, імунний статус та функціональну активність тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію.
4. Оцінити взаємозв’язок між типом гемодинамічної реакції на дозоване фізичне навантаження та ступенем активації тромбоцитів, імунним статусом і вмістом міжклітинних медіаторів у хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії.
5. Дослідити і обґрунтувати можливість корекції ендотеліальної дисфункції у хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії за допомогою адвокарду.

*Об’єкт дослідження*: артеріальна гіпертензія.

 *Предмет дослідження*: міжклітинні медіатори, імунний статус, активність тромбоцитів, кореляційні зв’язки між ними, залежність даних показників від дозованого фізичного навантаження, ефективність терапії.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Уперше проведено комплексне дослідження показників судинно-тромбоцитарного та плазмового гемостазу, рівнів сироваткового ІЛ-8, ендотеліну-1 та селектинів Е і Р, імунного статусу у хворих з різним ступенем АГ. Продемонстрована невідома раніше залежність між фізичним навантаженням та станом тромбоцитарної та фібринолітичної ланок гемостазу у хворих на АГ ІІ та ІІІ ступеня. Проведено аналіз взаємодії рівня сироваткових цитокінів зі ступенем адгезії та агрегації тромбоцитів в стадії прогресування АГ. Розроблено новий спосіб прогнозування подальшого розвитку АГ шляхом зіставлення типів реакції гемодинаміки на фізичне навантаження з оцінкою активності тромбоцитів, стану ендотелію та імунного статусу у хворих на АГ ІІ та ІІІ ступеня, що дозволить індивідуалізувати лікування цих хворих. Поглиблено уявлення про стан функціональної активності ендотелію, тромбоцитів, фібринолітичної та антикоагулянтної ланок системи зсідання крові в умовах виникнення АГ. Обґрунтована необхідність комплексного дослідження імунного статусу, активності тромбоцитів, функції ендотелію в залежності від тяжкості АГ, ступеня ушкодження ендотелію, порушення імунного статусу та функції тромбоцитів. Визначена ефективність сучасних режимів корекції АГ шляхом оцінки вихідного рівню власної активності тромбоцитів, ендотелію та імунного статусу. Патогенетично обґрунтовано з метою вторинної профілактики тромбогенних порушень включення до комплексного лікування хворих з АГ адвокарду.

Наукова новизна результатів дослідження підтверджена 2 патентами на корисну модель № 22740 від 25.04. 2007 „Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію” та № 26592 від 25.09.2007 „Спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію”.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначено прогностичне значеннякомплексного дослідження показників судинно-тромбоцитарного та плазмового гемостазу, рівнів сироваткового ІЛ-8, ендотеліну-1 та селектинів Е і Р, імунного статусу у хворих з різним ступенем тяжкості АГ. Виявлені кореляційні зв’язки між типом гемодинамічної реакції на дозоване фізичне навантаження та ступенем активації тромбоцитів, імунним статусом і вмістом міжклітинних медіаторів при різних ступенях артеріальної гіпертензії.

Доведено, що при зіставленні типів реакції гемодинаміки на фізичне навантаження з оцінкою активності тромбоцитів, стану ендотелію та імунного статусу можна прогнозувати подальший розвиток АГ, що дозволить індивідуалізувати лікування цих хворих. Проведено клінічну апробацію комбінованого методу лікування хворих, в результаті якого одержані дані, що свідчать про спрямованість дії та ефективність застосування адвокарду у терапії цієї категорії хворих.

Результати дослідження впроваджено в терапевтичних та кардіологічних відділеннях лікарень Києва КМКЛ №6, КМКЛ №4 та КМКЛ №10, Київської області (м. Фастів, КЛ №2, м. Бровари, КЛ №1, м. Обухів, КЛ №2).

**Особистий внесок здобувача.** Авторомсамостійно розроблена схема дослідження, проведено підбір тематичних хворих і осіб контрольної групи, здійснено фізикальне обстеження в рамках теми дисертації. Дисертант особисто провів дослідження показників імунного статусу, функціональної активності тромбоцитів та ендотелію. Автором дана статистична інтерпретація отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в клінічну практику і відображення в опублікованих роботах.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення та результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на конференціях молодих вчених, студентів та практичних лікарів «Сімейна медицина та розвиток поліклінічної допомоги в Україні» (Київ 2006, 2007) Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сімейна медицина на шляху до високої якості надання первинної медико-санітарної допомоги» (Харків, 29-30 травня 2008); ХІІ-му конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Івано-Франківськ, 25-28 вересня 2008).

Дисертація апробована на об`єднаному засіданні кафедр факультетської терапії, пропедевтики внутрішніх хвороб, госпітальної терапії №3 та №4, загальної практики - сімейної медицини Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 робіт, в тому числі 7 статей в виданнях, рекомендованих ВАК України (з них 5 - самостійно), 2 тез доповідей на науково-практичних конференціях. Отримано 2 патенти на винахід.

**Обсяг та структура дисертації.** Робота викладена на 213 сторінках машинописного тесту. Складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень та їх обговоренню, аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатку. Дисертація ілюстрована 24 таблицями та 31 рисунками. Бібліографічний перелік включає 188 джерел, із них 116 - латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Об’єктом дослідження були 104 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), яких було обстежено амбулаторно на базі поліклініки №1 м. Києва. Серед них було 66 чоловіків (63,5%) і 38 жінок (36,5%) у віці від 45 до 65 років. Середній вік обстежених дорівнював 50,2±4,8 роки, середня тривалість захворювання становила 4,3±2,1 роки. Верифікацію діагнозу, визначення ступеню та стадії АГ проведено згідно критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів (ESH/ESC) (2003 рік) та Українським товариством кардіологів (2004 рік). За класифікацією ВООЗ за рівнем АТ хворі були розділені на дві групи, які були репрезентативні за статтю, віком, тривалістю і тяжкістю перебігу захворювання. До першої групи увійшло 52 пацієнти з АГ ІІ ступеня, серед яких було 33 чоловіка та 19 жінок, n=52, середній вік складав 48,8±0,8 роки. Друга група – 52 хворих на АГ ІІІ ступеня (33 чоловіка та 19 жінок), n=52, середній вік складав 51,2±1,1 роки. Обстеження пацієнтів складалось із оцінки відповідних результатів фізикальних, клінічних лабораторних (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), біохімічних (цукор крові, вміст калію та натрію плазми крові, рівень холестерину, тригліцеридів, β–ліпопротеїдів, креатиніну, сечовини), імунологічних (визначення рівнів ендотеліну-1, ІЛ – 8, селектинів Е і Р, CD3+,CD4+, CD8+, CD22+, IgА, IgМ, IgG) та інструментальних (ЕКГ, ехокардіографія, рентгенологічні дослідження серця та легенів, дослідження очного дна) методів обстежень. Контрольні результати отримані при обстеженні 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Хворі з АГ ІІ ст. мали різну тривалість захворювання: у 33 пацієнтів (63,46%) вона становила 1-4 роки, у 8 (15,38%) – від 5 до 10 років та у 11 (21,15%) – понад 10 років. У переважної більшості хворих не була відмічена недостатність кровообігу (38 осіб - 73,08%) та у 14 (26,92%) - вона не перевищувала І ст.

Тривалість анамнезу у пацієнтів з АГ ІІІ ст. дорівнювала таким показникам: у 25 хворих (48,08%) становила 1-4 роки, у 9 (17,31%) - 5-9 років та у 18 (34,62%) – 10 та більше років. У переважної більшості хворих не була відмічена недостатність кровообігу (32 осіб - 61,54%), 12 осіб (23,08%) мали недостатність кровообігу І ст. та 8 (15,38%) – ІІ А ст.

До дослідження не включали пацієнтів з вторинною артеріальною гіпертензією, а такожна артеріальну гіпертензію І ступеню.

Дослідження проводились в базальних умовах та після дозованого фізичного навантаження на комп’ютерному велоерготестуючому комплексі „Діалог” за методикою Б.П.Преварського (ВЕМ). Хворим та особам контрольної групи проводилась трьохступенева навантажувальна проба; потужність навантаження становила 35% належного максимального споживання кисню. Визначали рівень частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), пульсового артеріального тиску (ПАТ) та відсоток приросту цих величин до показників в стані спокою. Отримані результати досліджень заносились в базу Microsoft Excel. Обробка даних була виконана з використанням пакета статистики Microsoft Excel. Розраховувалось середнє значення (М). Вірогідність результатів оцінювали за t критерієм Стьюдента. При вивченні взаємозв’язку показників застосовували кореляційний аналіз. Відмінності між показниками, що порівнювалися, визначались достовірними, якщо значення імовірності було більше або дорівнювало 95 % (р<0,05).

**Результати дослідження.** При оцінці вмісту міжклітинних медіаторів у хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії було встановлено підвищення показників ендотеліну-1, селектинів Е і Р. Так, наприклад, показник селектину Е у хворих на АГ ІІ ст. був значно підвищений (101,70 ± 20,96) нг/мл, (p<0,001), в той же час у хворих на АГ ІІІ ст. він був дещо зниженим (58,60±15,57) нг/мл (p<0,01). Між рівнями селектину Е і ендотеліну-1 у хворих на АГ ІІ ст. виявлено слабкий достовірний негативний кореляційний зв’язок (r=-0,3, p<0,05); між рівнями селектину Е і Р - високодостовірний позитивний середньої сили зв'язок (r=+0,91, p<0,01).

При визначенні вмісту показників інтерлейкіну-8 сироватки крові було виявлено його зниження в обох групах хворих, однак ці зміни мали різний ступінь вираженості. Так, найбільш суттєвими вони були у осіб з АГ ІІІ ст. (зниження рівня інтерлейкіну-8 - в 2,3 рази) проти 1,2разів – при АГ ІІ ст .

Проведено співставлення окремих показників крові та фізикальних даних. Так, рівень селектину Е у хворих на АГ ІІ ст мав високодостовірний негативний середньої сили кореляційний зв'язок (r=-0,55, p<0,01) при співставленні з показником ІЛ-8. Між рівнями ендотеліну-1 та ІЛ-8 визначили високодостовірний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок (r=+0,86, p<0,01); між рівнями ЧСС і селектину Е - слабкий достовірний позитивний (r=+0,43, p<0,05); між показниками САТ і селектину Е - слабкий достовірний позитивний (r=+0,56, p<0,05); між рівнями САТ і селектину Р - слабкий достовірний позитивний кореляційний зв’язок (r=+0,45, p<0,05). Водночас при порівнянні показників ДАТ і селектину Р виявлено високодостовірний позитивний середньої сили кореляційний зв’язок (r=+0,34, p<0,01); між рівнями САТ і ендотеліну-1 - високодостовірний позитивний середньої сили (r=+0,34, p<0,01); між рівнями ДАТ і ендотеліну-1 - високодостовірний позитивний середньої сили (r=+0,35, p<0,01); між рівнями САТ і ІЛ-8 виявлено слабкий достовірний позитивний (r=+0,42, p<0,05) та між показниками ДАТ і ІЛ-8 - слабкий достовірний позитивний кореляційний зв’язок (r=+0,56, p<0,05).

Таким чином, розвиток ендотеліальної дисфункції безпосередньо пов’язаний з порушенням рівноваги медіаторів, які забезпечують регуляцію судинного тонусу. Стимуляція ендотеліальних клітин інтерлейкіном-8 активує синтез сироваткових та тканинних медіаторів (ендотеліну-1, селектинів Е і Р), які підвищують адгезію клітин до субендотелію у місцях ушкодження. У нашій роботі про розвиток цього механізму свідчить факт зниження вмісту інтерлейкіну-8 в супернатанті клітин і збільшення вмісту селектину Е в сироватці крові у хворих на тяжку АГ. Сироваткова форма інтерлейкіну-8 по мірі прогресування АГ від АГ ІІ ст. до АГ ІІІ ст. збільшується, а його вміст в супернатанті зменшується, що в свою чергу веде до збільшення синтезу селектину Е, який є одним із пускових механізмів активація процесів адгезії й агрегації тромбоцитів. Збільшення вмісту селектину Е веде до синтезу сироваткових та тканинних прокоагуляційних і антикоагулоційних факторів, які підвищують функціональну активність тромбоцитів та адгезію клітин до субендотелію у місцях ушкодження.

 При проведенні кореляційного аналізу між рівнями показників у хворих на АГ ІІІ визначені наступні результати. Так, між вмістом селектину Е і ІЛ-8 виявлено слабкий достовірний негативний кореляційний зв’язок (r=-0,48, p<0,05); між рівнями ендотеліну-1 і селектину Р - високодостовірний негативний середньої сили (r=-0,87, p<0,01); між рівнями селектину Р і ІЛ-8 - слабкий достовірний негативний (r=-0,3, p<0,05); між рівнями ЧСС і селектину Е - слабкий достовірний позитивний (r=+0,44, p<0,05); між рівнями САТ і селектину Р - слабкий достовірний позитивний кореляційний зв’язок (r=+0,38, p<0,05). При порівнянні вмісту ІЛ-8 та САТ отримано слабкий достовірний позитивний кореляційний зв’язок (r=+0,41, p<0,05); рівню ЧСС і ІЛ-8 - слабкий достовірний позитивний кореляційний зв’язок (r=+0,56, p<0,05); рівню САТ і ендотеліну-1 - високодостовірний позитивний середньої сили кореляційний зв’язок (r=+0,34, p<0,01).

 Кореляційне поле даних свідчило про те, що активність ендотеліну-1, селектинів Е і Р та ІЛ-8 у хворих на АГ ІІ і ІІІ ступеню лінійно зростало зі збільшенням ЧСС, САТ і ДАТ, а активність ІЛ-8 лінійно збільшувалась при підвищенні активності ендотеліну-1 і зниженні активності селектинів Е і Р. Дані процеси посилювалися при прогресуванні артеріальної гіпертензії від ІІ до ІІІ ступеня. Поданий кореляційний зв’язок між приведеними показниками свідчив про можливе залучення міжклітинних медіаторів в активацію процесів адгезії як безпосередньо, так і опосередковано, через імунозапальне ушкодження ендотелію.

З метою вияву прихованої ендотеліальної дисфункції та порушень інших міжклітинних медіаторів (інтерлейкіну-8, селектинів Е і Р ) у хворих на АГ ІІ та ІІІ ст. проведено дослідження в умовах навантажувальної проби з використанням ВЕМ. Реакція гемодинамічних показників характеризувалась поступовим і рівномірним збільшенням частоти серцевих скорочень, САТ, ПАТ, зниженням діастолічного артеріального тиску на висоті субмаксимального навантаження. Так, ЧСС у хворих з АГ ІІ ст. до навантаження складала (83,0±2,06) уд/хв., після – (151,0±5,26) уд/хв. ЧСС у хворих на АГ ІІІ ст. до навантаження дорівнювала (78,6±3,2) уд/хв., після – (204,7±4,88) уд/хв. Високі показники приросту ПАТ були обумовлені неоднаковою пресорною відповіддю САТ і ДАТ на фізичне навантаження: при значному збільшенні САТ рівень ДАТ практично не змінювався; на субмаксимальному рівні приріст САТ складав (105,6±7,42)% та ДАТ- (19,5±2,8)%. Необхідно підкреслити, що гемодинамічний вплив підвищеного АТ є одним із механізмів ушкодження ендотелію судинної стінки, при якому посилюються процеси агрегації й адгезії до колагенових структур. Так, при дослідженні хворих на АГ ІІ ст. у відповідь на ВЕМ рівень ендотеліну-1 збільшився в 5 разів: до навантаження дорівнював (0,34±0,035) ммоль/мл, після навантаження – (2,06±1,46) ммоль/мл. У пацієнтів на АГ ІІІ ст. рівень ендотеліну-1 підвищився в 6 разів від (0,33±0,45) ммоль/мл до (1,5±1,53) ммоль/мл. Рівень Е-селектину після фізичного навантаження також підвищився: у хворих на АГ ІІ ст. - в 3 рази (від 58,60±15,57 нг/мл до 166,10±27,36 нг/мл), у хворих на АГ ІІІ ст. - в 2 рази (від 101,70±20,96 нг/мл до 203,60±48,90 нг/мл).

При проведенні навантажувального тесту в осіб з АГ ІІ ст. одночасно виявлені зміни показників міжклітинних медіаторів. Відзначалося вірогідно значиме збільшення селектину Е (166,10±27,36) нг/мл, (р<0,01), селектину Р (993,04±154,30) нг/мл, (р<0,01) у порівнянні з пацієнтами контрольної групи. Поряд із збільшенням рівнів селектинів відзначалося підвищення рівнів ендотеліну-1 (2,06±1,46) ммоль/мл, (р<0,05 ) та інтерлейкіну-8 (3112,25± 299,80) пг/мл, р<0,001.

У пацієнтів з АГ ІІІ ст. проведений навантажувальний тест теж призводив до значимих змін в показниках міжклітинних медіаторів. Так, відзначено збільшення селектину Е (203,60±48,90) нг/мл, (р<0,01) та селектину Р (1199,68±193,36) нг/мл, (р<0,01) у порівнянні з групою здорових осіб. Поряд із підвищенням рівню селектинів відбувалося підвищення вмісту ендотеліну-1 (1,50±1,53) ммоль/мл, (р<0,05) та ІЛ-8 (3377,39±228,54) пг/мл, р<0,001. При проведенні кореляційного аналізу між показниками, що були досліджені після фізичного навантаження, у хворих на АГ ІІ ст. виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок при порівнянні вмісту селектину Е і ендотеліну-1 (r=-0,55, p<0,01). Між рівнями селектину Е і ІЛ-8 встановлено високодостовірний негативний середньої сили кореляційний зв'язок (r=-0,69, p<0,01); рівнями селектину Р і ендотеліну-1 - позитивний середньої сили (r=+0,54, p<0,01). Рівні селектину Р і ІЛ-8 корелювали за слабким достовірним негативним зв'язком (r=-0,68, p<0,05); ендотеліну-1 та ІЛ-8 - високодостовірним позитивним середньої сили кореляційним зв'язком (r=+0,85, p<0,01). При визначенні залежності між ЧСС та вмістом селектину Е виявлено високодостовірний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок (r=+0,34, p<0,01); рівнями САТ і селектину Е та САТ і селектину Р - позитивний середньої сили (r=+0,75, p<0,01 та r=+0,92, p<0,01 відповідно); рівнями САТ і ендотеліну-1 та САТ і ІЛ-8 - позитивний середньої сили кореляційний зв’язок (r=+0,86, p<0,01 й r=+0,72, p<0,01 відповідно).

 При проведенні кореляційного аналізу між рівнями імунологічних показників та фізикальними даними у хворих з АГ ІІІ ступеня після фізичного навантаження визначена аналогічна залежність, але виразність її по окремих показниках була декілька більша.

Кореляційне поле даних свідчить про те, що активність ендотеліну-1, селектинів Е і Р та ІЛ-8 у хворих на АГ ІІ і ІІІ ступеню після фізичного навантаження лінійно зростало зі збільшенням ЧСС, САТ і ДАТ. Дану залежність можна пояснити залученням міжклітинних медіаторів в активацію процесів адгезії як безпосередньо, так і опосередковано через імунозапальне ушкодження ендотелію, при якому оголяються структури субендотелію судинної стінки, що є пусковим механізмом морфологічної, а потім й функціональної перебудови тромбоцитів. У обстежених хворих визначено вірогідне збільшення показника агрегації тромбоцитів, рівнів фібрину та фібриногену в плазмі крові (p<0,001); фібринолітична активність плазми крові була значно зниженою (p<0,001). Одночасно визначені вірогідно збільшені зміни ретракції згустку.

З метою вияву прихованих порушень тромбоцитарної ланки гемостазу була проведена навантажувальна проба. Визначено, що в осіб з АГ збільшилися показники кількості тромбоцитів (р<0,01), підвищився відсоток адгезії і встановлена активація процесів агрегації: зростав ПТІ (р<0,01) та тромбіновий час (р<0,001); знизилася фібринолітична активність плазми (р<0,01); відзначено статистично вірогідне збільшилися показники фібрину (р<0,01), фібриногену (р<0,05) та ретракція згустку (р<0,01). При зіставленні показників активності тромбоцитів у хворих із помірною та тяжкою АГ у порівнянні зі здоровими відзначено зменшення часу агрегації з АДФ, адреналіном та ристоміцином (р<0,05).

Доведено, що функціональні порушення тромбоцитів є пусковим механізмом каскаду клітинних реакцій, кінцевим етапом якого є формування тромбу. При АГ виявлені патологічні зміни функціональної активності цих клітин, проте в залежності від стадії АГ дисфункція тромбоцитів була виражена в різному ступені, але підвищення функціональної активності тромбоцитів і зміна їх морфологічних властивостей відзначається вже на початкових етапах становлення і формування АГ. Таким чином, посилення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів з одночасним пригніченням фібринолізу у відповідь на ВЕМ буде більш вираженим по мірі прогресування патологічних змін, що розвиваються в процесі становлення АГ. Вони відображають залежність між параметрами гемодинаміки, активацією процесів адгезії і агрегації тромбоцитів і подальшого пригнічення системи фібринолізу.

За результатами проведеного дослідження визначено, що вже на початкових стадіях становлення АГ відзначається статистично вірогідне збільшення ступеню агрегації тромбоцитів. Зміни активності кров'яних платівок мають тенденцію до підвищення в осіб з АГ ІІ ст. і значно збільшуються по мірі прогресування патологічних змін до розвитку АГ ІІІ ст. Паралельно встановлено, що в хворих на АГ ІІ та ІІІ ст. вірогідно знижена фібринолітична активність плазми. Дані зміни фібринолізу варто розглядати як виснаження компенсаторних захисних систем організму у відповідь на погрозу тромбоутворення, пусковим механізмом якого є активація процесів адгезії й агрегації тромбоцитів. Виявлено вірогідні зміни тромбоцитарної активності у хворих з розгорнутою картиною клінічних проявів АГ і значно більш високими цифрами базального АТ. Фізичне навантаження на початкових стадіях АГ призводить до вірогідної активації адгезивно-агрегаційних процесів і зниженню фібринолітичної активності. Таким чином, посилення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів з одночасним пригніченням фібринолізу у відповідь на ВЕМ більше виражене по мірі прогресування патологічних змін та відображає залежність між параметрами гемодинаміки: супроводжується активацією процесів адгезії і агрегації тромбоцитів з подальшим пригніченням системи фібринолізу. При цьому рівень фібриногену корелював з рівнем фібринолітичної активності плазми в період прогресування АГ (r=-0,45, р<0,05). Кореляційне поле є убиваючою лінійною функцією, тобто при підвищенні рівню фібриногену знижується фібринолітична активність плазми. З біологічної точки зору це можна пояснити таким чином: фібриноген приймає участь як міжклітинний медіатор в процесах адгезії тромбоцитів і сприяє активації функціональних властивостей тромбоцитів. Дані зміни, в свою чергу, утягують фібриноген у процеси опсонізації, тобто фібриноген виконує роль міжклітинного моста, що клеїть, зв’язуючись з агрегантами. Це веде до зниження фібринолітичної активності плазми і формуванню агрегатів клітин. Визначено також достовірний кореляційний зв’язок між змінами фібринолітичної активності плазми і ступенем агрегації тромбоцитів (r=-0,3, р<0,05). Кореляційне поле в такому разі подане у вигляді убиваючої функції. У активованих, морфологічно змінених тромбоцитах йде реакція звільнення. Викид біологічно активних субстанцій сприяє посиленню процесів агрегації тромбоцитів, що надалі веде до утворення тромбів. Одержані результати свідчать про специфічність змін гемодинамічної відповіді по відношенню до характеристик функціональної активності тромбоцитів і демонструють певну залежність механізмів імунологічного контролю у хворих з підвищеним артеріальним тиском.

При дослідженні показників клітинного імунітету були отримані наступні результати. Так, вміст загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) у осіб з АГ ІІ та ІІІ ст. мав тенденцію до зменшення: при АГ ІІ ст. - до (29,38±3,29)%, при АГ ІІІ ст.- до (32,40±7,40)%. По мірі прогресування АГ відзначено вірогідне зменшення кількості CD4+–клітин: у хворих на АГ ІІ ст. до (25,65±0,89)% та на АГ ІІІ ст.- до (28,59±5,54%) (р<0,01) та CD22+ - до (13,62±4,72) % та (13,05±3,32)% відповідно (р<0,01). При визначенні вмісту Т-супресорів (CD8+) відмінності показників були статистично невірогідні. Одночасно визначено вірогідне підвищення показників фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа: у хворих АГ ІІ ст. – до (72,6±2,6)%, ( р<0,001) та до (5,34±0,4)%, (р<0,01) відповідно та у хворих АГ ІІІ ст. – до (73,7±2,2)%, р<0,001 та до (6,4±0,21)%, р<0,01 відповідно. Також в основній групі хворих вірогідно підвищився показник НСТ (р<0,001). При проведенні аналізу показників гуморального імунітету відзначена тенденція до підвищення вмісту IgG та IgА та визначено вірогідне збільшення кількості IgM (р<0,001) у порівнянні зі здоровими особами. Таким чином у хворих на артеріальну гіпертензію ІІ та ІІІ ступеню по мірі прогресування захворювання відмічається активація гуморальної ланки імунітету з одночасним збільшенням продукції антитіл і активацією імуннозапальних процесів, зокрема фагоцитозу.

При проведенні кореляційного аналізу визначено, що активність CD3+, CD4+, CD22+, IgG у хворих на АГ ІІ і ІІІ ступеню лінійно зростала зі збільшенням ЧСС і САТ. Кореляційне поле даних з убиваючою лінійною функцією було характерним для кореляції показників CD3+, CD4+, CD22+, IgG, ЧСС і САТ та показника CD8+, тобто при підвищенні CD3+, CD4+, CD22+, IgG, ЧСС і САТ кількість CD8+ знижується. Дані процеси посилюються при прогресуванні артеріальної гіпертензії від ІІ до ІІІ ступеня. Поданий кореляційний зв’язок між приведеними показниками свідчить про можливе залучення імунокомпетентних клітин до активації адгезивних властивостей тромбоцитів як безпосередньо, так і опосередковано через імунозапальне ушкодження ендотелію з наступною продукцією антитіл.

З метою вияву прихованих порушень імунної системи у хворих на АГ ІІ ст. та АГ ІІІ ст. було проведено дослідження в умовах навантажувальної проби з використанням ВЕМ. Так, відзначено тенденцію до збільшення кількості загальних Т-лімфоцитів та Т-супресорів (р<0,05), вірогідне підвищення CD4+ (р<0,001), CD22+ (р<0,05), фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа (р<0,001). Показник НСТ також був підвищеним у порівнянні зі здоровими особами (р<0,01). Відзначена тенденція до підвищення показників гуморального імунітету (IgG та IgА), (р<0,05) та вірогідне збільшення кількості IgM (р<0,001) у порівнянні з контролем. Посилення ендотеліальної дисфункції у відповідь на ВЕМ, було більш вираженим по мірі прогресування патологічних змін в ендотелії, що розвиваються в процесі прогресування АГ та відображають залежність між параметрами гемодинаміки, активацією процесів агрегації тромбоцитів і імунної системи. Системна АГ сприяє вторинному враженню ендотелію з викидом ендотеліну і розвитком вторинних причин, що призводять до атеросклерозу. Під впливом ЕТ-1 інтерлейкін-8 викликає підвищення числа активних Т-клітин в 1,5–4 рази і їх цитолітичної активності - в 80 разів. Підвищення концентрації ЕТ-1 і активація Т-ланки імунітету в кінцевому результаті потенціюють проліферацію клітин ендотелію, здійснюючи, тим самим, запуск імунологічних механізмів прогресування патологічного процесу в судинах (Barton M. еt al., 1997).

Отримані результати дозволили запропонувати терапію, ефективність якої оцінювали при динамічному спостереженні за клінічними, біохімічними та імунологічними показниками. Дослідження проводились кожні 10 діб на протязі місяця. Було запропоновано комбіновану терапію, що включала прийом метопрололу та адвокарду. Метопролол призначали в дозі 100-200 мг/добу. Доза препарату визначалась в залежності від вихідного рівню АТ, тяжкості перебігу хвороби, наявності кризів, їх частоти, ураження органів-мішеней .

Адвокард - комбінований лікарський препарат, до складу якого входять молсидомін, аденозінтрифосфат (АТФ) і фолієва кислота. Молсидомін володіє вазодилятуючим та антиагрегантним ефектами (вивільняє оксид азоту, блокує синтез фосфоліпаз тромбоцитів, активує синтез простацикліну судинною стінкою). АТФ стимулює енергетичний обмін, нормалізує концентрацію йонів калію і магнію, активність мембранозалежних ферментів, володіє протиішемічним, мембраностабілізуючим та антиаритмічним ефектами. Фолієва кислота зменшує рівень гомоцистеіну, який є чинником розвитку атеросклерозу. Таким чином, адвокард поліпшує метаболізм, виявляє антиішемічний, мембраностабілізуючий та антиоксидантний ефекти, що сприяє покращенню ендотелійзалежної релаксації та захищає клітини від гіпоксії. Доза препарату визначалась в залежності від тяжкості перебігу хвороби та ураження органів-мішеней.

Хворим з артеріальною гіпертензією ІІ ст. було призначено метопролол в дозі 100 мг/добу в два прийоми та адвокард в дозі 0,09 г/добу в три прийоми на протязі 30 діб. Хворим з АГ ІІІ ст. призначали метопролол в дозі 200 мг/добу в два прийоми та адвокард - по 0,18 г/добу в три прийоми на протязі 30 діб. За результатами проведеного дослідження встановлено, що після лікування стан хворих стабілізувався: нормалізувався артеріальний тиск, зникав головний біль, болі в ділянці серця, задишка. За результатами проведеного дослідження також було встановлено зниження прогресування ендотеліальної дисфункції і зменшення прогресування патологічних змін від АГ ІІ ст. до АГ ІІІ ступеня Кореляційне поле даних свідчило, що активність ендотеліну-1, селектинів Е і Р та ІЛ-8 у хворих на АГ ІІ і ІІІ ст. після лікування лінійно знижувалося зі зменшенням ЧСС, САТ і ДАТ. Отримане зниження процесів адгезії і агрегації тромбоцитів, підвищення фібринолітичної активності крові було наслідком позитивного впливу комбінованої терапії на систему плазмового гемостазу та функціональну активність тромбоцитів. Лікування хворих метопрололом в комбінації з адвокардом дозволяло досягти адекватного зниження АТ, внаслідок чого зменшувалася запальна відповідь ендотелія на підвищений артеріальний тиск, нормалізувалася робота клітинної та гуморальної ланки імунітету. Лікування за допомогою комбінації метопрололу та адвокарду забезпечувало шляхом подвійної терапії оптимізацію фармакотерапії, сприяло покращенню ендотелійзалежної релаксації. Включення до лікування комбінованого препарату адвокарду дозволяє стабілізувати ендотеліальну функцію та реакцію міжклітинних медіаторів, знизити тромбоцитарну відповідь на АДФ та адреналін, що свідчить про позитивний вплив препарату на тромбоцитарно -судинну ланку гемостазу. Таким чином, комбінована терапія за допомогою метопрололу та адвокарду при порівнянні із монотерапією метопрололом позитивно впливає на гемодинаміку, судинну реактивність, агрегацію тромбоцитів і вміст міжклітинних медіаторів, тому адвокард може бути рекомендований в якості додаткового засобу до гіпотензивних препаратів в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію.

# Висновки

1. У дисертації представлено теоретичне узагальнення результатів і досягнуто розв’язання наукової задачі: на основі вивчення клініко-лабораторного перебігу та патогенетичних ланок артеріальної гіпертензії ІІ та ІІІ ступенів, підвищено якість діагностики, розроблено прогностичні критерії перебігу захворювання, а завдяки використанню препарату адвокард поліпшено показники лікування таких хворих.
2. У хворих на артеріальну гіпертензію відбувається ураження судинної стінки, яке супроводжується підвищенням рівню ендотеліну-1(при АГ ІІ ст.. в 8,5 рази, при АГ ІІІ ст. в 8,2 рази), розчинних молекул (селектинів Е і Р) (в 1,5 рази та в 1,7 рази відповідно), зниженням рівня прозапального цитокину ІЛ-8 (при АГ ІІ ст.. в 1,2 рази, при АГ ІІІ ст. в 2,3 рази), що характеризують клітинну адгезію. Для осіб на АГ ІІ та АГ ІІІ ступеня характерне достовірне підвищення активності ІЛ-8 на тлі збільшення кількості Т-кілерів і Т-хелперів (в 1,5 рази) та зниження Т-супресорів (в 1,2 рази). Зростання продукції ІЛ-8 є результатом імунозапальної відповіді ушкодженого ендотелію при гіпертензії та вказує на підвищення адаптаційних можливостей організму по мірі прогресування захворювання.
3. В період прогресування АГ встановлено достовірне зменшення часу агрегації тромбоцитів з АДФ, адреналіном (в 5,5 рази) і ристоміцином (в 3,5 рази), що свідчить про залучення тромбоцитів до агрегації та опсонізації при ендотеліальному ушкодженні, яке розвивається в результаті гемодинамічно обумовлених змін судинної стінки. Ступінь змін функціонального стану тромбоцитів залежить від стадії захворювання та характеризується прогресивним зростанням активності тромбоцитарного гемостазу при прогресуванні АГ.
4. При проведенні фізичного навантаження у гіпертензивних пацієнтів відбуваються негативні зміни показників судинно-тромбоцитарного і плазмового гемостазу та функції ендотелію. Вірогідно збільшується гемодинамічна пресорна реакція та відзначається посилення ендотеліальної дисфункції, яка стає більш вираженою по мірі прогресування патологічних змін в судинах. У відповідь на фізичне навантаження також спостерігається активація адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, пригнічення відповідних реакцій фібринолітичної системи, підвищення активності Т-клітинної і гуморальної ланок імунітету з одночасною активацією фагоцитозу зі збільшенням продукції антитіл і посиленням імуннозапальних процесів.
5. Кількісні характеристики ІЛ-8, ендотеліну-1, селектинів Е і Р, показників імунного статусу у хворих на АГ ІІ та АГ ІІІ ст. корелюють з показниками функціональної активності тромбоцитів (ступенем адгезії і агрегації тромбоцитів) При проведенні кореляційного аналізу між агрегацією тромбоцитів і CD4 виявлено достовірний позитивний кореляційний зв’язок (r=+0,46, p<0,05); між рівнями ІЛ-8 і агрегацією тромбоцитів виявлено достовірний позитивний сили кореляційний зв'язок (r=+0,34, p<0,01), між рівнями ендотеліну-1 і і агрегацією тромбоцитів виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок (r=+0,64, p<0,05), між рівнями ендотеліну-1 і CD22 виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок (r=+0,41, p<0,05); між рівнями ІЛ-8 і CD3 виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок (r=+0,62, p<0,05); між рівнями ІЛ-8 і CD4 виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок (r=+0,62, p<0,01).Кореляційне поле даних показників свідчило про те, що активність процесів адгезії лінійно зростала зі збільшенням значень ІЛ-8, ендотеліну-1, CD4, CD22 та IgG у хворих в період прогресування артеріальної гіпертензії від АГ ІІ ступеня до АГ ІІІ ступеня.

6. Включення до лікування комбінованого препарату адвокарду на фоні базисної терапії дозволяє стабілізувати ендотеліальну дисфункцію та реакцію міжклітинних медіаторів, знизити тромбоцитарну відповідь на АДФ та адреналін, що свідчить про позитивний вплив препарату на тромбоцитарно-судинну ланку гемостазу. Завдяки комбінації метопрололу та адвокарду досягається більш швидке і стабільне зниження рівня АТ та можливість зниження дози кожного з цих препаратів, чим усувається ризик побічних дій.

**Практичні рекомендації**

* 1. З метою виявлення прихованої ендотеліальної дисфункції на ранніх стадіях АГ доцільно застосовувати ВЕМ у стандартному режимі, визначаючи при цьому тромбоцитарну активність, вміст міжклітинних медіаторів та імунний статус як маркерів ушкодження ендотелію.
	2. Збільшення рівню інтерлейкіну-8 в сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію рекомендується вважати додатковим фактором ризику прогресування ендотеліальної дисфункції. Підвищена продукція ІЛ-8 потребує визначення інших показників імунного статусу, що дає змогу оцінити розвиток та прогресуванні АГ, а також розробку нових напрямків медикаментозної патогенетичної корекції.
	3. В якості критерію прогнозування подальшого розвитку АГ може бути обране зіставлення типів реакції гемодинаміки на фізичне навантаження з оцінкою імунного статусу, активності ендотелію і тромбоцитів, що дозволить індивідуалізувати лікування цих хворих.
	4. Для оптимізації антигіпертензивного лікування хворих на АГ рекомендується введення в схеми терапії комбінованого лікарського препарату адвокарду, доза якого при АГ ІІ ст. дорівнює 0,09 г/добу в три прийоми та у хворих з АГ ІІІ ст - 0,18 г/добу в три прийоми на протязі 30 діб

**СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ЩО ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гиріна О.М., Сірик В.О. Оцінка гемодинаміки у хворих з дисфункцією ендотелія та можливі методи медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції // Вісник наукових досліджень.–2006.-№1.-С.45-47 (*Автором проведене клінічне спостереження за хворими та узагальнення отриманих результатів)*.
2. Сірик В.О. Основні маркери ендотеліальної дисфункції, роль у формуванні і прогресуванні серцево-судинних хвороб // Здобуткі клінічної і експериментальної медицини. – 2006. - №1. - С.16-20.
3. Сірик В.О. Динаміка показників гемодинаміки і активності ендотелію у відповідь на велоергометрію у хворих на артеріальну гіпертензію // Вісник Харківського Національного Університету ім. В.Н. Каразіна.– 2006. - №738. – С.108-111.
4. Гиріна О.М., Сірик В.О. Роль ендотеліальної дисфункції в формуванні, розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2007. - №1-2. – С.60-62 (*Автором проведене клінічне спостереження за хворими та узагальнення отриманих результатів).*
5. Сірик В.О. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію // Вісник Ужгородського Національного медичного університету. – 2007. - №7.– С. 63-67.
6. Сірик В.О. Лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. // Вісник Тернопільського Національного медичного університету. – 2007. - №9. – С. 42-46.
7. Сірик В.О. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію // Галицький лікарський вісник. – 2008. - №2. –С. 64-66.
8. Сірик В.О. Ендотеліальна дисфункція як провідний чинник розвитку артеріальної гіпертензії // Матеріали науково-практичної конференції „Сімейна медицина на шляху до високої якості надання первинної медико-санітарної допомоги ”.- м. Харків.–29-30 травня 2008 р.- С. 21-22.
9. Сірик В.О. Ендотеліальна дисфункція як провідний чинник розвитку артеріальної гіпертензії // Матеріали ХІІ конгресу світової федерації українських лікарських товариств – м. Івано-Франківськ. – 25-28 вересня 2008 р.- С. 160-161.
10. Патент на винахід, на корисну модель UA 22740 U МПК (2006) А61К 31/138 „Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію” u200613485 19.12.2006, 25.04.2007, Бюл. № 5, 2007 р.
11. Патент на винахід, на корисну модель UA 26592 U МПК (2006) G01N 33/49 „Спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію” u200706386 08.06.2007, 25.09.2007, Бюл. №15, 2007 р.

**АНОТАЦІЯ**

**Сірик В.О. Зміна імунного статусу, функціональної активності ендотелію і тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію та їх корекція. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський національний медичний університет** **МОЗ України, Харків, 2009**.

Дисертацію присвячено запобіганню прогресуванню артеріальної гіпертензії ІІ ступеня шляхом оптимізації лікування з урахуванням показників імунного статусу, функції ендотелію та активності тромбоцитів.

Встановлено, що ураження судинної стінки при артеріальній гіпертензії супроводжується високим рівнем розчинних молекул, які характеризують клітинну адгезію (селектинів Е і Р), підвищенням ендотеліну-1 та прозапального цитокину ІЛ-8. При оцінці функціональної активності тромбоцитів при АГ встановлені достовірні зміни показників в порівнянні з контрольною групою, які мали залежності від стадії захворювання. Доведено, що при прогресуванні захворювання зростала не тільки частота зустрічаємості цих змін, але й ступінь їх достовірності. В динаміці проведення тесту з дозованим фізичним навантаженням визначена закономірність підвищення агрегації тромбоцитів у хворих в період становлення та формування АГ. Для хворих на АГ ІІ ступеня та АГ ІІІ ступеня характерне достовірне підвищення активності інтерлейкіну-8 у порівнянні зі здоровими особами, що супроводжується підвищенням вмісту Т-кілерів і Т-хелперів та зниженням вмісту Т-супресорів. Підвищення активності ІЛ-8, ймовірно, можна розглядати як імунозапальну відповідь ушкодженого ендотелію в умовах підвищеного артеріального тиску. Це також вказує на підвищення адаптаційних можливостей організму по мірі прогресування АГ.

Під впливом лікування метопрололом в комбінації з адвокардом досягається адекватний рівень зниження артеріального тиску, внаслідок чого зменшується судинна реактивність, агрегація тромбоцитів, вміст міжклітинних медіаторів та запальна відповідь ендотелію на підвищений артеріальний тиск; нормалізується робота клітинної та гуморальної ланки імунітету, стабілізується ендотеліальна функція та реакція міжклітинних медіаторів, знижується тромбоцитарна відповідь на АДФ та адреналін, що свідчить про позитивний вплив лікування на тромбоцитарно-судинну ланку гемостазу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гемодинаміка, велоергометрія, функціональна активність ендотелію і тромбоцитів, інтерлейкіни, імунний статус, молекули адгезії.

**АННОТАЦИЯ**

**Сирик В. О. Изменение иммунного статуса, функциональной активности ендотелия и тромбоцитов у больных с артериальной гипертензией и их коррекция. - Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины - Харьков, 2009.**

В диссертации приводится теоретическое обоснование и решение научной задачи повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий на основе улучшения диагностики и прогнозирования нарушений в системе тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и иммунного спектра крови путем обоснования подбора доз метопролола и комбинированного препарата адвокарда.

В ходе проведенной работы было обследовано 104 больных с артериальной гипертензией в возрасте от 45 до 65 лет; при этом у 52 из них была диагностирована АГ ІІ стадии и у остальных – АГ ІІІ стадии. Нормативне показатели биохимических, иммунологических и инструментальных исследований получены при обследовании 20 практически здорових лиц.

С учетом степени тяжести заболевания проведено комплексное исследование иммунного статуса, активности тромбоцитов и функции эндотелия. Величины данных показателей также были исследованы в динамике проведения пробы с физической нагрузкой.

Было установлено, что течение артериальной гипертензии сопровождается повышением показателей эндотелиина-1, селектинов Е и Р, величины которых имели зависимость от стадии АГ. Одновременно отмечено снижение содержания общих Т-лимфоцитов, за счет их фракций - CD4+, CD22+, CD8+ на фоне провышения уровня IgG, содержания фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. Также отмечено, что уже начальных стадиях становления АГ отмечается статистически достоверное повышения степени агрегации тромбоцитов и достоверное снижение фибринолитической активности плазмы.

Показано, что прессорная реакция гемодинамики при проведении нагрузочной пробы у гипертензивних пациентов достоверно более выражена по сравнению со здоровыми и характеризуется усугублением эндотелиальной дисфункции в ответ на ВЭМ. Последняя становится более выраженной по мере усугубления патологических изменений в эндотелии, что развиваются в процессе прогрессирования АГ. В ответ на физическую нагрузку у пациентов с АГ также отмечается активация адгезивно-агрегационних свойств тромбоцитов и угнетение соответствующих реакций фибринолитической системы, повышение активности Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета с одновременной активацией фагоцитоза и увеличением продукции антител, а также усилением иммуновоспалительных процессов. В период прогрессирования АГ установлено достоверное уменьшение времени агрегации тромбоцитов с АДФ, адреналином и ристомицином. Это свидетельствует о привлечении тромбоцитов в агрегацию и опсонизацию при эндотелиальном повреждении, которое развивается в результате гемодинамически обусловленных изменений сосудистой стенки. Был сделан вывод о том, что степень изменений функционального состояния тромбоцитов у больных с АГ зависит от стадии заболевания и характеризуется ростом активности тромбоцитарного гемостаза при прогрессировании АГ.

Для коррекции выявленных нарушений у больных с АГ предложено применение метопролола в комбинации с адвокардом, в состав которого входят молсидомин, аденозинтрифосфат (АТФ) и фолиевая кислота. Авокадо назначали в течение месяца по 0,09 мг в сутки при АГ ІІ ст. и 0,18 мг/сутки при ІІІ стадии АГ. Доказана клинико-лабораторная эффективность предложенной терапии, при которой достигается адекватный уровень снижения АД, вследствие чего уменьшается сосудистая реактивность, агрегация тромбоцитов, содержание межклеточных медиаторов и воспалительный ответ эндотелия на повышенное артериальное давление, нормализуется работа клеточного и гуморального звеньев иммунитета, стабилизируется эндотелиальная функция и реакция межклеточных медиаторов, снижается тромбоцитарный ответ на АДФ и адреналин, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гемодинамика, велоэргометрия, функциональная активность эндотелия и тромбоцитов, интерлейкины, иммунный статус, молекулы адгезии.

**SUMMARY**

**V.O. Siryk. Change of immune status, of functional activity of endothelium and thrombocytes of patients with arterial hypertension and their correction. – Manuscript.**

**The Candidate of Medicine thesis on speciality 14.01.11 – cardiology – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2009.**

The thesis is dedicated to prevention of progression of second-degree arterial hypertension by optimization of treatment considering the indices of immune status, function of endothelium and activity of thrombocytes.

It is determined that a wound of a vascular wall with arterial hypertension is accompanied by a high level of soluble molecules characterising cyto-adherence (selectins E and P), increase of endothelin-1 and pro-inflammatory cytokine IL-8. During the evaluation of functional activity of thrombocytes with arterial hypertension, evident changes of indices have been determined in comparison to those of the control set, where the indices were dependent on the stage of the disease. It has been proved that with the progression of the disease it was not only the frequency of occurrence of such changes to grow, but the level of their significance as well. In the course of conducting the test with graduated physical exercise, the regularity of increasing thrombocyte aggregation of patients in the period of appearance and formation of arterial hypertension has been determined. Patients with second-degree arterial hypertension and with third-degree arterial hypertension are characterised by a definite increase of activity of interleukin-8 in comparison to healthy people, which is accompanied by an increase of T- killers and T-helpers content and decrease of T- suppressors content. An increase of activity of IL-8 can be possibly viewed as immuno-inflammatory response of wounded endothelium under conditions of high pressure. This also determines the adapting potential of an organism during the progression of arterial hypertension.

An adequate level of pressure suppression is reached by the treatment with metoprolol in combination with advocard. Consequently, the vascular reactivity, thrombocyte aggregation, intercellular mediators content and inflammatory response of endothelium to high pressure are decreased; the work of cellular and humoral components of immune system is normalised, the endothelial function and reaction of intercellular mediators become stable, the thrombocyte response to adenosine diphosphate and adrenalin, which shows the positive influence of treatment on thrombocyte and vascular components of hemostasis.

**Key words:** arterial hypertension, hemodynamics, veloergometry, functional activity of endothelium and thrombocytes, interleukins, immune status, molecules of adhesion.

# Перелік умовних скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АС – атеросклероз

ВЕМ - велоергометрія

ДФН – дозоване фізичне навантаження

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕАГ – ессенціальна артеріальна гіпертензія

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ЕТ-1 – ендотелін-1

Ехо-ЕГ – ехокардіографія

ІХС – ішемічна хвороба серця

Іg – імуноглобуліни ,IgA ,IgG ,IgM – класи імуноглобулінів

ІЛ-8 - інтерлейкін-8

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

САТ – систолічний артеріальний тиск

ЧСС - частота серцевих скорочень

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