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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

РАТУШНЯК НАТАЛІЯ ПЕТРІВНА

УДК: 616.12 - 005.4 + 616.12 - 008.331.1] - 097 - 085.

**ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ АТОРВАСТАТИНОМ**

14.01.11 – кардіологія

# **АВТОРЕФЕРАТ**

## дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Запоріжжя - 2009

#### Дисертацією є рукопис

##### Робота виконана в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти

##### МОЗ України.

**Науковий керівник** – доктор медичних наук, професор **Фуштей Іван Михайлович** Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України **Кошля Володимир Іванович** Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедрисімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії.

доктор медичних наук, професор **Василенко Анатолій Митрофанович** Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти.

Захист дисертації відбудеться “24” червня 2009 р. о 1300 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “\_18\_” травня 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

д.мед.н., професор Волошин М. А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день атеросклероз є найбільш актуальною проблемою для здоров’я сучасної людини, оскільки це захворювання прийняло характер “епідемії” і вийшло на перше місце як причина захворюваності, втрати працездатності, інвалідності та смертності населення промислово розвинених країн (Братусь В.В., 2004; Василенко А.М., Потабашний В.А., 2005) Велике значення для процесу атерогенеза має гіпертензія (Кошля В.І., Шулєкін Н.П., 2007). Встановлено, що навіть при низькому вмісті холестерину у хворих з підвищеним артеріальним тиском частіше розвивається атеросклероз, ніж у людей з тиском 120/80 мм.рт.ст. (Свищенко Е.П., 2002). Існує пряма залежність між рівнем систолічного артеріального тиску і щорічною смертністю від ІХС (Василенко А.М., Потабашний В.А., 2004). Проте не завжди розвиток атеросклерозу можна пояснити тільки такими традиційними чинниками, як дисліпідемія, паління, артеріальна гіпертензія (Чазов Е.И., Климова А.И., Герасимов Е.Н., 1980; Сусекова А.В., 1997) Викликає інтерес той факт, що приблизно у 50% хворих на ішемічну хворобу серця, що проявляється ГКС, не виявляється класичних серцево-судинних факторів ризику (Kazumi T., Kawaguchi A., Hozumi T., 1999), що визначає необхідність подальшого вивчення нових можливих чинників, які ініціюють атерогенез і/або його дестабілізацію, і розробки раціональних шляхів їх корекції.

В даний час великого значення набувають імунологічні аспекти формуванні і дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Встановлено, що ризик розвитку ІХС чітко корелює з вмістом в крові маркерів запалення. В атеросклеротично уражених артеріях людини виявлені деякі цитокіни ІЛ‑1β, ФНП-*б*, ІЛ-6 в концентрації, що значно перевищуює їх вміст в стінках інтактних судин, так само як визначено підвищення рівня С-РБ в системному кровоточу (Малая Л.Т., Серик С.А., 1998; Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э., 2001; Нагорнев В.А., Восконьянц А.Н., 2004)

У багатьох дослідженнях встановлено, що С-РБ є не тільки маркером, але й медіатором системи запалення, а також чинником ризику розвитку атеросклерозу та ІХС (Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D.M., 1997) Пов'язано це з тим, що С-РБ має проатерогенні властивості: він стимулює синтез прозапальних цитокінів, таких як ФНП-*б*, ІЛ-1β, ІЛ-6, експресію клітинами ендотелію молекул адгезії і протеїну хемотаксиса моноцитів-1, а також знижує експресію і активність ендотеліальної синтази NO в ендотеліальних клітинах. Крім того, С-РБ активує синтез цитокінів і тканинного чинника макрофагами і підвищує захоплення ЛПНЩ (Арефьева Т.И., Проваторов С.И., Красникова Т.Л., 2001; Ковалёва О.Н., Кравчун П.Г., Демъянец С.В., 2004). Ці дані змушують вивчати можливість використання С-РБ для оцінки тяжкості і прогнозування результатів атеросклеротичного ураження судин.

При ІХС виявлено підвищення активності гуморального імунітету і цитокінів, найбільш виражене при нестабільній стенокардії. Збільшення концентрації імунних комплексів «ліпопротеїн-антитіло», сумарних імунних комплексів, титрів комплементу, рівнів ФНП-б та ІЛ-1β ймовірно детерміновано динамікою атеросклеротичного процесу і робить істотний внесок до дестабілізації перебігу захворювання (Серик С.А., 2002; Кремнева Л.В., Шалаев С.В., 2004). Результати клінічних досліджень системної секреції цитокінів при ІХС суперечливі (Vaddi K., Nicolini F.A., Mehta P., 1994; Hasdai D., Scheinowitz M., Leibovitz E., 1996; Gori A.M., Bruneli T., Pepe G., 1998; Сергеева Е.Г., Огурцов Р.П., Зиновьева Н.А., 1999) В даний час недостатньо вивченим залишається питання про специфічність запального процесу і доцільність застосування протизапальної терапії при лікуванні ІХС. Тому дослідження взаємозалежності між імунозапальною відповіддю, активацією тромбогеного потенціалу крові і функціональним станом ендотелію поза сумнівом відкриває перспективи в з'ясуванні патогенетичних механізмів ІХС і розширенні терапевтичних можливостей.

Таким чином, незважаючи на велику кількість фактів, що підтверджують важливу роль імунологічних механізмів, ендотеліальної дисфункції, порушень метаболізму оксиду азоту й ліпідів у формуванні та прогресуванні атеросклерозу у різних категорій пацієнтів, залишається недостатньо вивченою взаємодія між зазначеними механізмами в пацієнтів не тільки з ізольованим перебігом ІХС, але й при його поєднанні з есенціальною гіпертензією.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України і є фрагментом планової наукової теми «Імунологічні аспекти розвитку ендотеліальної дисфункції і змін кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця та визначення ролі факторів ризику в їх формуванні» (№ Держреєстрації 0105U002396. Шифр ВН.Р.01.10.02-05). Автором вивчені клінічні, лабораторні та інструментальні ознаки перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з ессенціальною гіпертензією та вплив аторвастатину на імунологічні зміни у обстежених хворих.

**Мета дослідження.** Встановити особливості імунологічних змін у хворих на ішемічну хворобу серцяв поєднанні з есенціальною гіпертензією та вплив на них інгібітора 3-гідроксі-3-метилглутаріл коензім-А редуктази аторвастатину.

**Завдання дослідження.**

1. Оцінити імунологічні зміни у хворих з ізольованим перебігом ішемічної хвороби серця та окремо у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від ступеню артеріальної гіпертензії та віку обстежених хворих.

2. Дослідити імунологічний статус у хворих на різні форми ішемічної хвороби серцяв поєднанні з есенціальною гіпертензією на підставі вивчення рівня ФНП-б, ІЛ-1β, ІЛ-10, ЦІК, С-РБ у сироватці крові.

3. Визначити стан ліпідного обміну, метаболізму оксиду азоту та активність неспецифічних естераз в сироватці крові у хворих на різні форми ішемічної хвороби серця у сполученні з есенціальною гіпертензією, а також при ізольованому перебігу кожного із захворювань.

4 Встановити наявність взаємозв'язку між основними показниками імунологічних змін, рівнем ліпідів та метаболітів оксиду азоту в сироватці крові у хворих на різні форми ІХС з есенціальною гіпертензією.

5. Дослідити вплив комплексної терапії із залученням аторвастатину на імунологічні зміни, рівень ліпідів та метаболітів оксиду азоту в сироватці крові у хворих на різні форми ІХС в поєднанні з есенціальною гіпертензією.

*Об’єкт дослідження:*хворі настенокардію напруги в поєднанні з есенціальною гіпертензією, хворі на гострий коронарний синдром в поєднанні з есенціальною гіпертензією

*Предмет дослідження:* імунологічний статус хворих на різні форми ішемічної хвороби серця в поєднанні з ессенціальною гіпертензією на підставі вивчення рівня ФНП-б, ІЛ-1β, ІЛ-10, CD3+, CD4+, CD8+, ФЧм30, ФЧм120, ФІм30, ФІм120, ЦІК, С-РБ у сироватці крові.

*Методи дослідження:* загальноприйняті клініко-лабораторні та інструментальні дослідження: аналіз скарг, анамнезу хвороби, фізікальне обстеження хворих, електрокардіографія, ехокардіографічне дослідження з доплерографією, велоергометрія; лабораторні - імуноферментний метод визначення концентрації цитокінів (ФНП-б, ІЛ-1β, ІЛ-10), метод латексної аглютинації для визначення рівня С-РБ, спектрофотометричне дослідження рівня ліпідів та кінцевих метаболітів оксиду азоту, імунологічний метод визначення концентрації ЦІК у сироватці крові, визначення параметрів фагоцитарної активності моноцитів та активність неспецифічних естераз, фенотипування лімфоцитів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше визначені імунологічні зміни у хворих різними клінічними формами ІХС у поєднанні з есенціальною гіпертензією на підставі комплексного дослідження вмісту прозапальних (ФНП-б, ІЛ-1β) та протизапального (ІЛ-10) цитокінів, С-РБ, ЦІК у сироватці крові, встановлено наявність і характер взаємозв'язку між імунологічними змінами у хворих різними клінічними формами ІХС у поєднанні з есенціальною гіпертензією, рівнем ліпідів у сироватці крові, станом метаболізму оксиду азоту та рівнем системного артеріального тиску. Вивчено вплив імунологічних змін на дестабілізацію перебігу ІХС при її поєднанні з есенціальною гіпертензією. Доведена доцільність та ефективність використання інгібітору 3-гідроксі-3-метилглутаріл коензім-А редуктази аторвастатину для корекції імунологічних змін у хворих різними клінічними формами ІХС у поєднанні з есенціальною гіпертензією.

**Практичне значення одержаних результатів.** У ході дослідження показана важливість вивчення показників ліпідного обміну, метаболізму оксиду азоту, а також імунного статусу хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з есенціальною гіпертензією, на підставі яких можлива рання діагностика дестабілізації перебігу ІХС. Продемонстрована висока терапевтична ефективність інгібітору 3-гідроксі-3-метилглутаріл коензім-А редуктази аторвастатину в лікуванні різних форм ІХС й обґрунтована доцільність використання даного препарату для корекції запальної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС у поєднанні з есенціальною гіпертензією.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені в лікувальну практику терапевтичних і кардіологічних відділень Запорізької 9-ої багатопрофільної, 10-ої та 6-ої районних клінічних лікарень, Запорізького обласного госпіталю для інвалідів Великої Вітчизняної війни й використовуються в навчальному процесі на кафедрах: кардіології та терапії, клінічної фармакології, ендокринології, Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Особистий внесок дисертанта.** Самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, сформульовані мета і завдання дослідження. По темі дисертації проведений аналіз наукової літератури та узагальнені його результати. Проведено відбір і клінічне обстеження всіх пацієнтів, у тому числі й осіб, що ввійшли в контрольні групи, виконані інструментальні й лабораторні дослідження, лікування хворих і контроль за його ефективністю. Самостійно здійснений статистичний аналіз результатів дослідження, оформлена дисертаційна робота. Сформульовані висновки, практичні рекомендації, що лягли в основу статей, опублікованих у фахових виданнях ВАК.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації повідомлені й обговорені на III конференції молодих вчених Запорізької медичної академії післядипломної освіти (Запоріжжя 2006 р.), присвяченої актуальним питанням медицини і фармації, на 68-ій підсумковій науково-практичній конференції Запорізької медичної академії післядипломної освіти (Запоріжжя 2007 р.), на науково-практичній конференції молодих вчених "Актуальні питання медицини і фармації" (Запоріжжя, 2008). Апробація дисертаційної роботи відбулася на розширеному засіданні кафедр терапії, клінічної фармакології та ендокринології, терапії, фізіотерапії та курортології, сімейної медицини, фтизіатрії і пульмонології Запорізької медичної академії післядипломної освіти (протокол № 11 від 30.09.2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 робіт у фахових виданнях, затверджених ВАК України, 3 роботи написані без співавторів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 224 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, висвітлення матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнених результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота проілюстрована 22 малюнками, 9 формулами та 37 таблицями. Список використаної літератури вміщує 295 джерела, з них 52 джерела кирилицею та 243 джерела латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.** Відповідно до мети й завдань дослідження було обстежено 110 хворих у віці від 23 до 69 років (середній вік (53,33 ± 8,57) років), які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні 9 МКЛ м. Запоріжжя. Основну групу склали 29 хворих на стенокардію напруги з есенціальною гіпертензією та 29 хворих на гострий коронарний синдром з ессенціальною гіпертензією, до контрольної групи увійшло 23 хворих на стенокардію напруги та 29 хворих на гіпертонічну хворобу. Серед обстежених хворих було 90 чоловіків (81,82 %) та 20 жінок (18,18 %). Розподіл хворих по віковим підгрупам проводився наступним чином: I підгрупа - до 44 років включно (15 осіб); II підгрупа - від 45 до 54 років (45 осіб); III підгрупа - 55 років та більше (50 осіб).

Діагноз ІХС верифікували керуючись наказом МЗ України № 54 від 14.02.02 “Про затвердження класифікації захворювань органів системи кровообігу. Наявність у хворих есенціальної гіпертензії встановлювали, користуючись принципами, викладеними в рекомендаціях Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії 2004р. При визначенні функціонального класу стенокардії користувались класифікацією Канадської асоціації кардіологів, модифікованої фахівцями КНЦ РАМН. Клінічні ознаки серцевої недостатності оцінювали за класифікацією М.Д. Стражеско й В.Х. Василенко.

У дослідження не включалися хворі із симптоматичною артеріальною гіпертензією, вадами серця, хронічною серцевою недостатністю III-IV функціонального класу, гемодинамічно значимим порушенням ритму серця, що вимагає медикаментозної корекції, хронічною нирковою недостатністю, цукровим діабетом середнього й важкого ступеня, гострими та хронічними запальними захворюваннями.

Обстеженим хворим у стаціонарі була призначена комплексна медикаментозна терапія із залученням інгібітора 3-гідроксі-3-метилглутаріл коензім-А редуктази аторвастатину.

Хворі усіх груп були обстежені до призначення комплексної терапії, а хворі на стенокардію напруги, гострий коронарний синдром з есенціальною гіпертензією, а також група пацієнтів з поєднанням стенокардії напруги та гіпертонічної хвороби обстежені також через 6 місяців постійного прийому призначеної їм у стаціонарі терапії. Всім обстеженим хворим на базі 9 МКЛ, незалежної діагностичної лабораторії “ДІАсервіс”, міжкафедральної лабораторії, а також на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики ЗМАПО були проведені клініко-інструментальні методи обстеження. Реєстрація ЕКГ проводилася на апаратах «ЭК 1Т-03 мІ», «ECG-6353» за стандартною методикою. Ехокардіоскапія проводилася на ультразвуковому сканері «SONOS 100» (Hewlett Packard). 101 хворому проведена велоергометрія за допомогою велоергометричного комплексу «VKK-12-20» (Київське науково-дослідне конструкторське бюро «Ергометр»), за стандартним протоколом. Всім обстеженим хворим виконане спектрофотометричне дослідження рівня ліпідів з визначенням загального холестерину сироватки крові (ХСзаг), холестерину ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) та високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). Функцію судинного ендотелію оцінювали за концентрацією у сироватці крові кінцевих метаболітів оксиду азоту NO2 й NO3 та їх сумарному рівню (NO2+NO3). Для оцінки імунологічного статусу всім хворим визначена фагоцитарна активність моноцитів та активність неспецифічних естераз, проведено фенотипування лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+) та визначена концентрація циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові. Вміст у сироватці крові загальновизнаного маркеру запалення – С-реактивного білку визначали методом латексної аглютинації з використанням діагностикуму латексного для виявлення С-РБ у сироватці крові людини “СРП-латекс-тест” (ТОВ НВЛ “Гранум” м. Харків). Вміст у сироватці крові ІЛ-1β, ФНП-*б*, ІЛ-10, визначали імуноферментим методом з використанням стандартних наборів фірми “Diaclone”, за допомогою імуноферментного (ІФ) аналізатора Sunrise TS (c PC).

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою пакетів прикладних програм «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.), «SPSS 15.0 for Windows», «Microsoft® Excel 2003» (Microsoft®). Досліджувані величини представлені у вигляді: вибіркове середнє значення ± його середнє квадратичне відхилення. Розбіжності між порівнюваними величинами вважалися достовірними при досягнутому рівні значущості р<0,05. Для перевірки відповідності або невідповідності розподілу досліджуваної величини нормальному використали критерій Колмогорова-Смирнова й ч2. В залежності від характеру розподілу досліджуваних величин у подальшому використовували параметричні або непараметричні методи статистичної обробки даних. Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції P. Spearman.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Досліджуючи стан ліпідного обміну у обстежених нами хворих, було виявлено, що у пацієнтів з різними формами ІХС рівень загального холестерину був вищий, ніж у пацієнтів з гіпертонічною хворобою: у хворих IV групи рівень загального холестерину був достовірно нижчий, ніж у хворих I, II і III груп, в середньому на 22,13 %, 20,0 %, 25,05 % відповідно. В той же час в середньому по групах хворих на гострі форми ІХС, стабільну стенокардію напруги і поєднання стенокардії напруги і гіпертонічної хвороби рівень загального холестерину достовірно не розрізнявся (табл. 1).

Розглядаючи активність неспецифічних естераз у пацієнтів обстежених нами груп слід зазначити відсутність статистично значущих відмінностей по активності б-нафтил естерази і кислої естерази, і лише рівень активності нафтол AS-ацетат естерази в IV групі хворих був достовірно вищий, ніж у хворих I групи, на 47,0 %.

В той же час нами були відзначені істотні зміни рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту в сироватці крові у пацієнтів з різними формами ІХС та її поєднанням з гіпертонічною хворобою: пацієнти з ГКС характеризувалися мінімальним вмістом кінцевих метаболітів оксиду азоту, причому в більшій мірі був понижений вміст NO3 у сироватці крові, а пацієнти з поєднанням ГХ та ІХС достовірно не відрізнялися від хворих II групи за вмістом NO2, NO3 і сумарному вмісту NO2+NO3 у сироватці крові (табл. 1). Статистично значущих відмінностей між обстежуваними пацієнтами різного віку за показниками ліпідного обміну, активності неспецифічних естераз і за вмістом нітратів і нітритів в периферичній крові зареєстровано не було. При вивченні впливу ступеня АГ на вивчені нами показники ліпідного обміну, метаболізму оксиду азоту і активності неспецифічних естераз, була виявлена чітка тенденція до зменшення в сироватці крові концентрації кінцевих метаболітів оксиду азоту у пацієнтів з більшим ступенем АГ у всіх групах, що включали пацієнтів з АГ. Слід зазначити, що як в II, III, так і в IV групах пацієнтів статистично значущих відмінностей між підгрупам хворих залежно від ступеня АГ за показниками ліпідного обміну і активності неспецифічних естераз зареєстровано не було.

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну та метаболізму оксиду азоту в обстежених

хворих

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Група I  n=23 | Група II  n=29 | Група III  n=29 | Група IV  n=29 |
| Загальний ХС, ммоль/л | 6,29±1,51 | 6,18±1,26 | 6,44±1,72 | 5,15±0,91\*#$ |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,25±1,39 | 4,25±1,33 | 4,63±1,51 | 3,02±1,04\*#$ |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,02±0,14 | 1,13±0,14\* | 1,00±0,20# | 1,18±0,25\*$ |
| ТГ, ммоль/л | 1,87±0,57 | 2,02±0,34 | 2,07±0,44 | 1,73±0,56#$ |
| NO2, мкмоль/л | 2,74±0,47 | 2,25±0,49\* | 2,50±0,32# | 3,28±0,43\*#$ |
| NO3, мкмоль/л | 19,69±2,87 | 9,60±3,49\* | 14,32±3,42\*# | 26,46±5,71\*#$ |
| NO2+NO3, мкмоль/л | 22,43±3,07 | 11,86±3,64\* | 16,82±3,47\*# | 29,74±5,71\*#$ |

Примітки: 1. \* - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами І групи при р<0,05; 2. # - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами ІІ групи при р<0,05; 3. $ - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами ІІІ групи при р<0,05.

Вивчаючи стан клітинного імунітету у хворих на різні форми ІХС та її поєднання з ГХ, нами виявлено, що хворі на ГКС характеризувалися зменшенням вмісту в периферичній крові як загального числа Т-лімфоцитів, так і їх субпопуляцій - CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів. Зокрема, у хворих II групи нами було відмічене достовірне зниження рівня CD3+ лімфоцитів в порівнянні з пацієнтами I, III і IV груп в середньому на 47,87 %, 39,91 % і 53,62 % відповідно, а рівень CD4+ був достовірно нижчий, ніж у хворих I групи, в середньому на 31,21 %. В той же час, у хворих на ГХ відмічений достовірно більший рівень CD4+ Т-лімфоцитів в периферичній крові, ніж у хворих II і III групи, в середньому на 28,27 % і 21,72 % відповідно.

Таблиця 2

Показники клітинного імунітету у обстежених хворих

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Група I  n=23 | Група II  n=29 | Група III  n=29 | Група IV  n=29 |
| CD3+, % | 56,09±16,33 | 37,93±11,33\* | 53,07±17,59# | 58,27±15,54# |
| CD4+,% | 44,65±12,63 | 34,03±17,84\* | 35,86±14,42 | 43,65±9,36#$ |
| CD8+,% | 35,09±19,30 | 24,03±10,10\* | 28,89±16,04 | 30,96±16,25 |
| CD4+/CD8+ | 1,48±0,52 | 1,52±0,64 | 1,50±0,83 | 1,73±0,75 |

**Примітка: 1. \* - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами І групи при р<0,05; 2. # - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами ІІ групи при р<0,05; 3. $ - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами ІІІ групи при р<0,05.**

**Заслуговує уваги і той факт, що у всіх обстежених групах вміст CD8+ Т-лімфоцитів був практично однаковим (за винятком невеликого збільшення у хворих зі стенокардією напруги), не спостерігалося також і достовірних відмінностей по співвідношенню між вмістом CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів між пацієнтами обстежених нами груп. Крім того, слід зазначити, що рівень CD4+ Т-лімфоцитів у пацієнтів II і III груп достовірно не відрізнявся і був істотно нижчий, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ або ІХС.**

**Значні відмінності між групами були зареєстровані і з активності фагоцитозу моноцитів (табл. 3): як на 30-й, так і на 120-й хвилинах фагоцитозу у хворих на ГКС були відмічені істотно менші значення числа клітин, що фагоцитують, і активності фагоцитозу в порівнянні з пацієнтами інших обстежених груп. На 30-й хвилині фагоцитозу аналогічні зміни спостерігалися і в групі пацієнтів з поєднанням ГХ та ІХС. Якнайкращі показники числа клітин, що фагоцитують, і активності фагоцитозу, були відмічені нами у хворих з ізольованим перебігом ГХ.**

**Таблиця 3**

**Показники фагоцитарної активності моноцитів в обстежених хворих**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Група I  n=23 | Група II  n=29 | Група III  n=29 | Група IV  n=29 |
| ФЧм30, % | 55,48±17,01 | 37,10±16,73\* | 42,20±18,70\* | 52,48±13,49#$ |
| ФІм30 | 2,96±1,14 | 2,18±1,22\* | 2,43±1,58 | 3,90±2,04#$ |
| ФЧм120,% | 59,69±19,56 | 46,86±14,12\* | 50,03±18,86 | 62,24±13,43#$ |
| ФІм120 | 3,59±1,63 | 2,74±1,09 | 2,82±1,43 | 5,03±2,29\*#$ |

Примітка: 1. \* - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами І групи при р<0,05; 2. # - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами ІІ групи при р<0,05; 3. $ - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами ІІІ групи при р<0,05.

Слід зазначити, що, не дивлячись на відсутність статистично значущих відмінностей за вмістом ЦІК в сироватці крові у пацієнтів обстежених нами груп, був встановлений виразний вплив ступеня АГ на даний показник у пацієнтів, що страждали на АГ. Причому, якщо в II і IV групах цей вплив носив однозначний характер – у хворих з більшим ступенем АГ реєструвалися більші величини вмісту ЦІК в сироватці крові, зокрема в II групі у хворих з 2 і 3 ступенем АГ рівень ЦІК був достовірно вищий, ніж у хворих з 1 ступенем АГ в середньому на 100,37 % і 170,85 % відповідно, то у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ІХС максимальний рівень ЦІК реєструвався у хворих з 2 ступенем АГ.

Вік пацієнтів істотним чином не впливав на стан клітинного і гуморального імунітету у хворих обстежених нами груп, тільки у пацієнтів найбільш старшої вікової підгрупи (55 років і більше) нами було виявлене незначне зниження фагоцитарної активності моноцитів (у пацієнтів ІІІ групи) і загального рівня лімфоцитів (у пацієнтів IV групи).

Розглядаючи активність запального процесу у обстежених нами осіб, оцінка якого була проведена на підставі вивчення вмісту в сироватці крові С-РБ, ІЛ-1в, ІЛ-10 і ФНП-б (табл. 4), було виявлено, що максимальний рівень С-РБ реєструвався у пацієнтів з ГКС, а мінімальний – у пацієнтів, що страждали на ГХ. При цьому поєднання ГХ та ІХС супроводжувалося істотним підвищенням рівня С-РБ в порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом як ІХС, так і ГХ. Що стосується вмісту ІЛ-1в в сироватці крові, то його рівень був достовірно вищий в II і III групах хворих, у порівнянні з пацієнтами I групи, в середньому на 76,13 % і 66,63 % відповідно, а в IV групі - достовірно нижче, у порівнянні з хворими I, II і III груп, в середньому на 56,42 %, 175,5 % і 160,64 % відповідно.

Таблиця 4

Показники цитокінової активності та рівень С-реактивного білку у обстежених хворих

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Група I  n=23 | Група II  n=29 | Група III  n=29 | Група IV  n=29 |
| С-РБ, Ме/мл | 4,93±2,26 | 13,69±6,60\* | 8,66±3,34\*# | 4,09±1,45#$ |
| ІЛ-1в, пг/мл | 18,52±3,14 | 32,62±13,39\* | 30,86±10,86\* | 11,84±4,29\*#$ |
| ІЛ-10, пг/мл | 5,37±1,58 | 4,14±1,17\* | 4,85±1,24 | 6,92±1,69#$ |
| ІЛ-10/ІЛ-1в | 0,30±0,11 | 0,16±0,10\* | 0,21±0,20\* | 0,66±0,32\*#$ |
| ФНП-б, пг/мл | 12,32±4,69 | 34,13±8,09\* | 19,74±5,65\*# | 8,66±2,54\*#$ |

**Примітка: 1. \* - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами І групи при р<0,05; 2. # - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами ІІ групи при р<0,05; 3. $ - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами ІІІ групи при р<0,05.**

**Важливим медіатором запалення є також ФНП-б, що викликало інтерес до вивчення змін його вмісту в сироватці крові у обстежених нами хворих. У II і III групах рівень ФНП-б в сироватці крові був достовірно вищий, ніж у хворих I групи в середньому на 177,03 % і 60,23 % відповідно, а в IV групі - достовірно нижче, ніж у хворих I, II і III груп, в середньому на 42,26 %, 294,11 %, і 127,94 % відповідно. На відміну від вмісту ІЛ-1в в сироватці крові, рівень ФНП-б у хворих на ГКС і поєднаним перебігом ГХ та ІХС не можна було порівняти – у пацієнтів з гострим коронарним синдромом він був достовірно вищий на 72,90 %.**

**В той же час, рівень ІЛ-10 в сироватці крові пацієнтів II групи був достовірно нижчий, ніж у хворих I і IV груп в середньому на 29,71 % і 67,15 % відповідно. Статистично значущі відмінності були зареєстровані також між пацієнтами III і IV груп: у останніх рівень ІЛ-10 був достовірно вищий в середньому на 42,68 %.**

**Істотні відмінності між групами були зареєстровані і по співвідношенню концентрацій ІЛ-10 і ІЛ-1в в сироватці крові. Так, в II і III групах ІЛ-10/ІЛ-1в було достовірне менше, ніж у хворих I групи в середньому на 87,5 % і 42,86 % відповідно, а у пацієнтів IV групи - вірогідно вище, ніж у хворих I, II і III груп, в середньому на 120,0 %, 312,5 % і 214,28 % відповідно.**

**Розглядаючи вплив віку на активність запального процесу: рівень С-РБ, ІЛ-1в, ІЛ-10 і ФНП-б в сироватці крові обстежених хворих, нами не було зареєстровано статистично значущих відмінностей між пацієнтами різних вікових підгруп.**

**Вивчаючи показники активності запального процесу у обстежених нами осіб залежно від ступеня АГ, було встановлено, що у пацієнтів II, III і IV груп вміст С-РБ в сироватці крові збільшувався у міру збільшення ступеня АГ, у пацієнтів II і III груп така ж тенденція спостерігалася для концентрації ФНП-б в сироватці крові, а у хворих з поєднанням ГХ та ІХС також відносно концентрації ІЛ-1в в сироватці крові. Крім того, у хворих даної групи збільшення ступеня АГ супроводжувалося також достовірним зменшенням вмісту в сироватці крові ІЛ-10 і співвідношення концентрацій ІЛ-10/ІЛ-1в. В цілому це свідчить про активацію імунно-запальних процесів у міру прогресування АГ і пригніченні продукції протизапальних чинників, зокрема ІЛ-10.**

**При аналізі взаємозв'язку між основними показниками імунологічних змін, рівнем ліпідів та метаболітів оксиду азоту в сироватці крові у хворих на різні форми ІХС з есенціальною гіпертензією встановлено, що у пацієнтів ІІ групи, такий загальновідомий важливий фактор дестабілізації атеросклеротичної бляшки, як підвищений рівень системного АТ, супроводжувався не тільки істотним підвищенням вмісту в сироватці крові ІЛ-1в, ФНП-б, ЦІК та С-РБ, але й суттєвим зменшенням концентрації ІЛ-10 та кінцевих метаболітів оксиду азоту. Цей факт є цілком пояснюваним з тих позицій, що прозапальна активація, проявами якої і є власне підвищення вмісту в сироватці крові ІЛ-1в, ФНП-б, ЦІК та С-РБ на тлі підвищеного рівня системного АТ обумовлює дестабілізацію атеросклеротичного процесу з розвитком гострих форм ІХС, а пригнічення з іншого боку захисних функцій судинного ендотелію, проявом чого саме є зменшення концентрації в сироватці крові кінцевих метаболітів оксиду азоту, тільки сприяє такому розвитку подій в організмі хворих на поєднання ГКС та ГХ.**

**Слід відзначити, що чим більшою була тривалість АГ у хворих, тим більшим був вміст в сироватці крові С-РБ, ЦІК, ІЛ-1в та меншою – концентрація ІЛ-10. Таким чином, АГ є безсумнівним чинником, що спричиняє дестабілізацію атеросклеротичного процесу, причому важливими є не тільки сам рівень системного АТ, але й тривалість АГ у хворого.**

**Також цілком прогнозованими у ІІ групі хворих виявилися взаємозв’язки між показниками запальної активації з одного боку та показниками, що характеризували функціональний стан судинного ендотелію, з іншого боку. Так, підвищення концентрації в сироватці крові ЦІК та С-РБ не тільки супроводжувалося більшою концентрацією ІЛ-1в та ФНП-б, а також меншою концентрацією ІЛ-10, але й суттєвим зменшенням вмісту в сироватці крові кінцевих метаболітів оксиду азоту. В цьому контексті також цілком логічним виглядає позитивний взаємозв’язок між концентрацією в сироватці крові ІЛ-10 з одного боку та рівнем кінцевих метаболітів оксиду азоту з іншого, який доводить, що нормальна функція судинного ендотелію супроводжується протизапальною спрямованістю функціонування імунної системи хворих.**

**Розглядаючи імунний статус хворих ІІ групи слід відзначити, що фагоцитарна активність моноцитів була негативно пов’язана з активністю CD8+ лімфоцитів. Це виявлялось тим, що у хворих з більшим значенням ФІм120 спостерігалось не тільки менша кількість CD8+ лімфоцитів, але й більш висока величина співвідношення CD4+/CD8+. Скоріш за все це можна пояснити саме зменшенням активності CD8+ лімфоцитів та підвищенням продукції CD4+ лімфоцитами прозапальних цитокінів та підвищенням таким чином активності макрофагів та інших фагоцитуючих клітин.**

**Привертають до себе увагу і взаємозв’язки між ступенем виразності стенокардії напруги (що реєструвалась у хворих до загострення ІХС) та тривалістю стенокардії в анамнезі з одного боку та іншими показниками, що вивчалися у дослідженні, з іншого. Так, більший функціональний клас стенокардії до початку ГКС супроводжувався більшими значеннями ФЧм на 30 та 120 хвилинах інкубації, в той час як більша тривалість стенокардії напруги в анамнезі була асоційована з меншими значеннями ФЧм120.**

**Пацієнти, які мали більший функціональний клас стенокардії до початку ГКС, з більшою стадією ГХ, або з більш тривалим анамнезом ГХ рівень NO2 сироватки крові був вірогідно менше. Крім того, пацієнти з тривалим анамнезом ГХ характеризувались також меншою концентрацією в сироватці крові NO2 та сумарним вмістом NO2+NO3, при цьому ж вони характеризувались значним підвищенням концентрації ФНП-б в сироватці крові.**

**У пацієнтів з більш тривалим анамнезом ГХ реєструвався більший рівень ХС ЛПВЩ в сироватці крові, при цьому більший вміст ХС ЛПВЩ був асоційований зі зменшенням концентрації в сироватці крові NO3 та NO2+NO3. Таким чином роль ХС ЛПВЩ в розвитку дисфункції судинного ендотелію при тривалому перебігу ГХ потребує подальшого вивчення.**

**Аналізуючи кореляційні взаємозв’язки між різними показниками, що вивчалися в ІІІ групі хворих, був виявлений факт впливу віку пацієнтів на показники імунного статусу, зокрема по мірі старіння у хворих спостерігалось зменшення рівня Т-лімфоцитів та фагоцитарної активності на 30 та 120 хвилинах інкубації, що в цілому відповідає спостереженням інших авторів стосовно вікових змін імунної системи. З огляду на наведені вище дані щодо пацієнтів ІІ групи цілком логічним є спостереження, що у хворих ІІІ групи з більшим ступенем АГ спостерігався більш високий рівень CD4+ лімфоцитів та співвідношення CD4+/CD8+ лімфоцитів, а також вища активність б-нафтил та кислої естераз, тобто більша прозапальна направленість імунітету з підвищеною активністю CD4+ лімфоцитів. В цьому зв’язку цілком логічним є той факт, що пацієнти ІІІ групи з більш високим рівнем системного АТ характеризувались не тільки більш високим рівнем ЦІК та С-РБ, не тільки більшою концентрацією в сироватці крові ІЛ-1в, ФНП-б, але й одночасно меншим вмістом в сироватці крові кінцевих метаболітів оксиду азоту (NO2, NO3 та NO2+NO3) та меншою концентрацією ІЛ-10 і співвідношенням ІЛ-10/ІЛ-1в.**

**Що стосується імунного статусу хворих даної груп слід також відзначити, що висока фагоцитарна активність у них була асоційована з високим рівнем як CD3+, так і CD4+ лімфоцитів, причому кількість останніх переважала над кількістю CD8+ лімфоцитів. Цей факт добре пояснюється з позицій прозапальної активації у даних хворих, крім того з цієї позиції також логічним є спостереження, що більше співвідношення між CD4+ та CD8+ лімфоцитами асоціювалось з більшою активністю б-нафтил та нафтол AS-естерази. Окрім того знайдено взаємозв’язок між фагоцитарною активністю моноцитів з одного боку та активністю нафтол AS-естерази. Підвищення рівня CD3+ та CD4+ лімфоцитів супроводжувалось у хворих даної групи також підвищенням концентрації в сироватці крові ІЛ-1в і зменшенням співвідношення між концентраціями ІЛ-10 та ІЛ-1в. В цей же час між показниками прозапальної активації були встановлені складні взаємозв’язки. Так, хворі з більш високим рівнем ФНП-б в сироватці крові характеризувались також підвищенням вмісту ІЛ-1в і, водночас, зменшенням вмісту ІЛ-10 та співвідношення концентрацій ІЛ-10/ІЛ-1в. Закономірно, підвищення концентрації ІЛ-1в в сироватці крові даних хворих супроводжувалось зменшенням рівня ІЛ-10, а підвищення вмісту в сироватці крові ЦІК та С-РБ не тільки асоціювалось з високим рівнем ФНП-б в сироватці крові, але й з низьким рівнем ІЛ-10 та зменшенням співвідношення концентрацій ІЛ-10/ІЛ-1в.**

**Були встановлені взаємозв’язки між показниками запальної активації та показниками, що характеризують метаболізм оксиду азоту. Як і у хворих II групи, підвищення вмісту в сироватці крові ЦІК, С-РБ, ФНП-б та ІЛ-1в супроводжувалось значним порушенням функції судинного ендотелію, зокрема значним зменшенням концентрації в сироватці крові кінцевих метаболітів оксиду азоту (NO2, NO3 та NO2+NO3). Також показовим було підвищення концентрації в сироватці крові ЦІК та ХС ЛПНЩ у пацієнтів даної групи по мірі збільшення тривалості АГ в анамнезі. Ці спостереження наглядно демонструють, наскільки активація прозапальних факторів та порушення функції судинного ендотелію взаємодоповнюють одне одного при поєднаному перебігу ГХ та ІХС.**

**Зазначені факти свідчать про важливу роль вищезгаданих процесів при прогресуванні ГХ та ІХС. Було виявлено, що пацієнти з більш високим функціональним класом стенокардії напруги характеризуються підвищенням активності CD4+ лімфоцитів (про що свідчило збільшення співвідношення CD4+/CD8+), а більш тривалий перебіг стенокардії в анамнезі також супроводжувався не тільки збільшенням загального числа Т-лімфоцитів, але, що головне, переважанням CD4+ лімфоцитів.**

**Обстеживши пацієнтів I, II і III груп через 6 місяців терапії, що включала у якості одного з основних компонентів інгібітор 3-гидрокси-3-метил глутарил коензим-А-редуктази аторвастатин, нами було відмічено у всіх трьох групах істотне зниження рівня загального ХС, а також ХС ЛПНЩ й ТГ. Одночасно з цим концентрація кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту в сироватці крові пацієнтів I, II і III груп збільшилася в порівнянні з хворими до лікування. Зокрема, в I групі хворих рівень NO2, NO3 і сумарний вміст NO2+NO3 достовірно збільшилися в середньому на 16,42 %, 14,52 % і 14,8 % відповідно; у II групі хворих NO2, NO3 і сумарний вміст NO2+NO3 достовірно збільшилися в середньому на 15,11 %, 11,56 % і 12,22 % відповідно; у III групі хворих концентрація в сироватці крові NO2, NO3 і сумарний вміст NO2+NO3 були достовірно вищі, ніж аналогічні показники до початку терапії, в середньому на 14,8 %, 20,11 % і 19,38 % відповідно (табл. 5).**

**Таблиця 5**

**Динаміка показників ліпідного обміну та метаболізму оксиду азоту у хворих на стенокардію напруги, поєднання гіпертонічної хвороби з гострим коронарним синдромом та стенокардією напруги на тлі терапії аторвастатином**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Група I  n=23 | | Група II  n=29 | | Група III  n=29 | |
| до лікування | через 6 місяців терапії | до лікування | через 6 місяців терапії | до лікування | через 6 місяців терапії |
| ХСзаг, ммоль/л | 6,29±  1,51 | 4,97±  0,64\* | 6,18±  1,26 | 5,12±  0,52\* | 6,44±  1,72 | 5,17±  0,62\* |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,25±  1,39 | 3,18±  0,67\* | 4,25±  1,33 | 3,47±  0,53\* | 4,63±  1,51 | 3,54±  0,57\* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,02±  0,14 | 1,11±  0,15\* | 1,13±  0,14 | 1,11±  0,15 | 1,00±  0,20 | 1,12±  0,15\* |
| ТГ, ммоль/л | 1,87±  0,57 | 1,49±  0,36\* | 2,02±  0,34 | 1,18±  0,27\* | 2,07±  0,44 | 1,10±  0,25\* |
| NO2, мкмоль/л | 2,74±  0,47 | 3,19±  0,74\* | 2,25±  0,49 | 2,59±  0,62\* | 2,50±  0,32 | 2,87±  0,55\* |
| NO3, мкмоль/л | 19,69±  2,87 | 22,55±  5,37\* | 9,6±  3,39 | 10,71±  4,23\* | 14,32±  3,42 | 17,20±  5,58\* |
| NO2+NO3, мкмоль/л | 22,43±  3,07 | 25,75±  5,69\* | 11,86±  3,64 | 13,31±  4,37\* | 16,82±  5,69 | 20,08±  5,69\* |

**Примітка: \* - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами до лікування при р<0,05.**

**Також, виявлено, що адекватна регулярна протигіпертензивна та/або антиангінальна терапія з обов'язковим включенням інгібітора ГМГ-КоА-редуктази (у нашому дослідженні – аторвастатину) протягом 6 місяців здатна істотно вплинути на стан клітинного імунітету, зокрема, збільшити рівень лімфоцитів, головним чином за рахунок Т-лімфоцитів хелперів, і підвищити фагоцитарну активність моноцитів та зменшити продукцію імунних комплексів і вміст в сироватці крові ЦІК (табл. 6).**

**Також було виявлене істотне зменшення імуно-запальної активації, що виражалося в достовірному зниженні концентрацій в сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1в та ФНП-б) з одного боку і статистично значущому підвищенні концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10, при цьому збільшувалося також співвідношення концентрацій ІЛ-10/ІЛ-1в (табл. 7).**

**Таблиця 6**

**Динаміка показників клітинного імунітету та рівня циркулюючих імунних комплексів у хворих I, II та III груп через 6 місяців терапії**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Група I  n=23 | | Група II  n=29 | | Група III  n=29 | |
| до лікування | через 6 місяців терапії | до лікування | через 6 місяців терапії | до лікування | через 6 місяців терапії |
| CD3+, % | 56,09±  16,33 | 64,09±  17,26\* | 37,93±  11,33 | 44,79±  13,97\* | 53,07±  17,59 | 60,38±  20,38\* |
| CD4+, % | 44,65±  12,63 | 49,91±  15,18 | 34,03±  17,84 | 51,17±  14,34\* | 35,86±  14,42 | 52,83±  12,86\* |
| CD8+, % | 35,09±  19,30 | 43,13±  21,65\* | 24,03±  10,10 | 29,52±  0,64\* | 28,89±  16,04 | 35,62±  22,27\* |
| CD4+/CD8+ | 1,48±  0,52 | 1,37±  0,65 | 1,52±  0,64 | 2,18±  1,17\* | 1,50±  0,83 | 2,10±  1,43\* |
| ЦІК, г/л | 4,99±  3,59 | 1,78±  2,02\* | 4,16±  2,92 | 1,64±  1,67\* | 6,07±  5,85 | 1,91±  2,18\* |

**Примітка: \* - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами до лікування при р<0,05.**

**Таблиця 7**

**Динаміка показників цитокінової активності та рівня С-реактивного білку у хворих на стенокардію напруги, поєднання гіпертонічної хвороби з гострим коронарним синдромом та стенокардією напруги на тлі терапії аторвастатином**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Група I  n=23 | | Група II  n=29 | | Група III  n=29 | |
| до лікування | через 6 місяців терапії | до лікування | через 6 місяців терапії | до лікування | через 6 місяців терапії |
| С-РБ, Ме/мл | 4,93±  2,26 | 4,01±  1,22\* | 13,69±  6,60 | 6,73±  3,00\* | 8,66±  3,34 | 5,39±  2,29\* |
| ІЛ-1в, пг/мл | 18,52±  3,14 | 14,62±  3,43\* | 32,62±  13,39 | 23,30±  10,59\* | 30,86±  10,86 | 21,69±  8,15\* |
| ІЛ-10, пг/мл | 5,37±  1,58 | 6,30±  1,98\* | 4,14±  1,17 | 4,81±  1,52\* | 4,85±  1,24 | 5,66±  1,43\* |
| ІЛ-10/ІЛ-1в | 0,30±  0,11 | 0,45±  0,17\* | 0,16±  0,10 | 0,26±  0,18\* | 0,21±  0,20 | 0,36±  0,39\* |
| ФНП-б, пг/мл | 12,32±  4,69 | 8,27±  3,79\* | 34,13±  8,09 | 23,31±  7,55\* | 19,74±  5,65 | 13,03±  4,83\* |

**Примітка: \* - розходження достовірні в порівнянні з пацієнтами до лікування при р<0,05.**

###### ВИСНОВКИ

**У дисертаційній роботі вирішене конкретне наукове завдання - встановлені особливості імунологічного статусу у взаємозв'язку зі змінами ліпідного спектру й дисфункцією судинного ендотелію та їх залежність від ступеня виразності коронарної недостатності, рівня артеріального тиску, а також вплив на досліджувані показники комплексної терапії із застосуванням аторвастатина у хворих на різні форми ішемічної хвороби серця в поєднанні з есенціальною гіпертензією.**

**1. Імунологічний стан хворих з ізольованим перебігом стенокардії напруги та гіпертонічної хвороби характеризувався відсутністю залежності показників цитокінової активності (вмісту в сироватці крові ІЛ-1в, ФНП-б, ІЛ-10), концентрації С-реактивного білку та ЦІК, показників фагоцитарної активності моноцитів від віку пацієнтів, в той час як у хворих на гіпертонічну хворобу збільшення ступеня АГ супроводжувалось збільшенням вмісту у сироватці крові ЦІК (на 226,7 % та 115,35 % у хворих з 3 ступенем АГ у порівнянні з пацієнтами з 1 та 2 ступенем АГ).**

**2. Імунологічний статус хворих при поєднанні ішемічної хвороби серця з есенціальною гіпертензією характеризувався зменшенням загального числа Т-лімфоцитів (на 47,87 % й 53,62 % у порівнянні з контрольними I та IV групами), CD4+ лімфоцитів (на 31,21 % й 28,87 % відповідно). Вік пацієнтів не впливав значним чином на імунологічний статус хворих, у той час як у хворих з більшим ступенем АГ продемонстроване збільшення вмісту ЦІК у сироватці крові (на 146,88 % при 2 ступені АГ у порівнянні з 1 ступенем АГ).**

**3. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ (ІІ й ІІІ групи) встановлена виражена запальна активація, що виражалася в достовірному збільшенні вмісту в сироватці крові С-РБ (на 177,68 % й 75,66 % у порівнянні з контрольною I групою), а також збільшенням вмісту ІЛ-1в (на 76,13 % та 66,63 % у порівнянні із хворими I групи та на 175,50 % й 160,64 % у порівнянні з контрольною IV групою), ФНП-б (на 177,03 % й 60,23 % у порівнянні з I групою та на 294,11 % й 127,94 % у порівнянні з IV групою), на фоні достовірного пригнічення протизапального цитокіну ІЛ-10; вік пацієнтів не впливав на ступінь запальної активації, тоді як по мірі прогресування артеріальної гіпертензії відзначалося достовірне підвищення вмісту в сироватці крові С-РБ, ІЛ-1в і ФНП-б при одночасному зменшенні концентрації ІЛ-10.**

**4. Зміни ліпідного обміну у хворих на різні форми ішемічної хвороби серця характеризувалися достовірним підвищенням вмісту рівня загального холестерину (на 22,13 %, 20,00 % й 25,05 %) та холестерину ЛПНЩ (на 40,73 %, 40,73 % й 53,31 %) відповідно у пацієнтів І, ІІ, ІІІ груп в порівнянні з контрольною групою хворих на гіпертонічну хворобу. Порушення ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця супроводжувалися достовірним зниженням рівня NO2 (на 19,71 %, 45,78 % й 31,20 %), NO3 (на 34,38 %, 175,62 % й 84,77 %) та сумарного вмісту NO2+NO3 (на 32,59 %, 150,76 % й 76,81 %) у порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу.**

**5. Імунологічні зміни у хворих на різні форми ІХС в поєднанні з ГХ були взаємопов’язані з порушеннями ліпідного обміну й виразністю ендотеліальної дисфункції, яка була оцінена по концентрації кінцевих метаболітів NO у сироватці крові, зокрема у хворих II групи достовірний зворотний кореляційний взаємозв'язок реєструвався між вмістом ЦІК, С-РБ, ІЛ-1в і ФНП-б з одного боку й концентраціями NO2, NO3 й NO2+NO3 з іншого (найбільш сильний між ІЛ-1в та NO2, NO3 – R=-0,648 й -0,782 відповідно, а також між ЦІК та NO3, NO2+NO3 – R=-0,657 й -0,693 відповідно). У хворих ІІІ групи виявлені міцні взаємозв'язки між показниками ЦІК-NO3 та ЦІК-NO2+NO3 (R=-0,731 та -0,732 відповідно), ІЛ-1в-NO3 та ІЛ-1в-NO2+NO3 (R=0,655 й -0,636 відповідно) та ФНП-б-NO3 і ФНП-б-NO2+NO3 (R=-0,673 й -0,681 відповідно).**

**6. Шестимісячна комплексна терапія з включенням аторвастатину у хворих на різні форми ішемічної хвороби серця в поєднанні з есенціальною гіпертензією разом із стабілізацією ліпідного обміну, приводили до позитивних змін імунного статусу пацієнтів, який проявлявся в збільшенні рівня CD3+ лімфоцитів (на 18,08 % й 13,77 % у ІІ та ІІІ групах відповідно), CD8+ лімфоцитів (на 50,37 % й 23,29 % в ІІ та ІІІ групах відповідно), підвищення фагоцитарної активності моноцитів, зниження рівня ЦІК у сироватці крові (на 152,66 % й 217,80 % відповідно), ІЛ-1в і ФНП-б (на 40,00 % й 46,42 % в ІІ групі й на 42,28 % й 51,49 % в ІІІ групі) та підвищення концентрації ІЛ-10 (на 16,18 % й 16,70 % в ІІ та ІІІ групах відповідно). Разом з цим виявлена тенденція до нормалізації функції судинного ендотелію, яка виражалася в збільшенні концентрації в сироватці крові NO2, NO3 й NO2+NO3 на 15,11 %, 11,56 % й 12,22 % відповідно у хворих ІІ групи та на 14,80 %, 20,11 % й 19,38 % відповідно у хворих ІІІ групи.**

#### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

**1. Дослідження вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1в і ФНП-б) доцільно використовувати для ранньої діагностики дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів як на ізольовану ішемічну хворобу серця, так і у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою для подальшої її корекції.**

**2. Для корекції імунологічних порушень у пацієнтів з ізольованим перебігом ішемічної хвороби серця та її поєднанням з гіпертонічною хворобою доцільно використовувати тривалу терапію інгібіторами 3-гідроксі-3-метилглутаріл коензім-А редуктази (аторвастатином) в добовій дозі 20-40 мг.**

**3. Для підвищення біодоступності оксиду азоту й зворотного розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця і гіпертонічну хворобу доцільне включення в комплексну антіангинальну й протигіпертензивну терапію статинів.**

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Ратушняк Н.П. Антиатерогенные и антиишемические эффекты ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутаргил-коэнзим А-редуктазы // Збірник наукових праць. Актуальні питання медичної науки та практики. – Випуск 70. – Книга 1. – Запоріжжя, 2006. – С. 59-66.**
2. **Ратушняк Н.П. Влияние аторвастатина на иммунологический статус больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью // Запорожский медицинский журнал. – 2008. - № 4. – С. 36-39.**
3. **Ратушняк Н.П. Иммунологические изменения у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с эссенциальной гипертензией // Збірник наукових праць. Актуальні питання медичної науки та практики. – Випуск 74. – Книга 1. – Запоріжжя, 2008. – С. 111-120.**
4. **Фуштей И. М., Ратушняк Н.П. Иммунологические аспекты атерогенеза у больных ишемической болезнью сердца в сочетание с артериальной гипертензией и современные подходы к их коррекции // Збірник наукових праць. Актуальні питання медичної науки та практики. – Випуск 68. – Книга 2. - Запоріжжя, 2005. – С. 395-403.(Дисертантом проведен аналіз літературних джерел, підготовлен текст статті).**
5. **Фуштей И.М., Ратушняк Н.П. Воспаление как патофизиологический механизм прогрессирования атеросклероза у больных гипертонической болезнью // Збірник наукових праць. Актуальні питання медичної науки та практики. – Випуск 70. – Книга 2. – Запоріжжя, 2006. – С. 296-301 (Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, дослідження рівня С-РБ та ліпідів в сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовлен текст статті).**
6. **Фуштей И.М., Ратушняк Н.П. Иммунный статус и липидный обмен у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Збірник наукових праць. Актуальні питання медичної науки та практики. – Випуск 71. – Книга 1. - Запоріжжя, 2007. – С. 306-312. *(*Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, дослідження рівня ЦІК, С-РБ, CD3+, CD4+, CD8+ та фагоцитарної активності моноцитів крові обстежених, статистичний аналіз отриманих даних, сформульовані висновки роботи).**
7. **Фуштей И. М., Ратушняк Н.П., Паламарчук А.И. Аторвастатин в комплексной программе лечения больных ишемической болезнью, стенокардией напряжения в сочетании с гипертонической болезнью // Запорожский медицинский журнал.. – 2006. - №4. – С. 135-138. (Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів*,* біохімічні аналізи, призначенна терапія та проаналізована її ефективність).**
8. **Фуштей І.М., Подсевахіна С.Л., Ратушняк Н.П., Ткаченко О.В. Патогенетичне і прогностичне значення про- та протизапальних цитокінів при ішемічній хворобі серця // Одеський медичний журнал. - 2006. – № 2 (94). – С. 105-108. (Дисертантом проведен аналіз літературних джерел за темою публікації, підготовлен текст статті).**
9. **Фуштей И.М., Подсевахина С.Л., Ратушняк Н.П., Ткаченко О.В. Патогенетическое и прогностическое значение маркера воспаления С-реактивного протеина при ишемической болезни сердца // Український медичний альманах. – 2006. – Том 9. - № 2. – С. 220-223. (Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз літературних джерел, сформульовані висновки роботи).**
10. **Фуштей И.М., Подсевахина С.Л., Ткаченко О.В., Ратушняк Н.П. Изменения показателей неспецифических и специфических маркеров воспаления у больных с разными клиническими формами острого коронарного синдрома // Український медичний альманах. – 2007. – Том 10. - № 1. – С. 153-156. (Дисертантом проведенаналіз літературних джерел за темою публікації*,* статистичний аналіз одержаних даних обстеження хворих, підготовлен текст статті).**

АНОТАЦІЯ

Ратушняк Н. П. „Імунологічні зміни у хворих на ішемічну хворобу серця з есенціальною гіпертензією та їх корекція аторвастатином”. – Рукопис.

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія. *–* Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2009.**

**Дисертація присвячена визначенню особливостей імунологічних змін у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з есенціальною гіпертензією на підставі вивчення рівня ФНП-б, ІЛ-1β, ІЛ-10, CD3+, CD4+, CD8+, ФЧм30, ФЧм120, ФІм30, ФІм120, ЦІК, С-РБ у сироватці крові обстежених, а також встановленню впливу на них комплексної терапії із залученням інгібітору 3-гідроксі-3-метилглутаріл коензім-А редуктази аторвастатину.**

**При обстежені 110 хворих встановлено, що запальна активація в пацієнтів на гострий коронарний синдром в поєднанні з ГХ та у хворих зі сполученням ГХ і стенокардії напруги значно вища, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом стенокардії напруги або гіпертонічної хвороби, що асоціюється з прогностично несприятливим перебігом даних захворювань. У той час, як адекватна регулярна противогіпертензивна й/або антіангінальна терапія з обов'язковим включенням аторвастатину протягом 6 місяців здатна істотно вплинути на стан клітинного імунітету (збільшити рівень лімфоцитів, головним чином за рахунок Т-лімфоцитів хелперів, підвищити фагоцитарну активність моноцитів), а також істотно знизити рівень ЦІК, прозапальних цитокінів (ІЛ-1в, ФНП-б) і збільшити вміст протизапальних цитокінів (ІЛ -10) у сироватці крові хворих.**

**Ключові слова: ішемічна хвороба серця, есенціальна гіпертензія, імунний статус, цитокіни, аторвастатин.**

АННОТАЦИЯ

Ратушняк Н. П. “Иммунологические изменения у больных ишемической болезнью сердца с эссенциальной гипертензией и их коррекция аторвастатином”. – Рукопись.

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. – кардиология. Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2009.**

**Диссертация посвящена определению особенностей иммунологических изменений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с эссенциальной гипертензией на основе изучения уровня ФНО-б, ІЛ-1β, ІЛ-10, CD3+, CD4+, CD8+, ФЧм30, ФЧм120, ФИм30, ФИм120, ЦИК, С-РБ в сыворотке крови обследованных, а так же изучению влияния на них комплексной терапии с включением ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил коензим-А редуктазы аторвастатина.**

**Обследовано 110 пациентов в возрасте от 23 до 69 лет. Основную группу составили 29 больных стенокардией напряжения в сочетании с эссенциальной гипертензией и 29 больных острым коронарным синдромом в сочетании с эссенциальной гипертензией, контрольную группу составили 23 больных стенокардией напряжения и 29 больных с гипертонической болезнью. Среди обследованных было 90 мужчин (81,82 %) и 20 женщин (18,18 %).**

**Установлено, что больные разными формами ишемической болезни сердца в сочетании с эссенциальной гипертензией характеризуются не только выраженными нарушениями липидного обмена (повышением уровня общего холестерина и ХС ЛПНП), но и существенными изменениями иммунного статуса, в первую очередь воспалительной активацией и повышением сывороточных концентраций С-реактивного белка, ИЛ-1в, ФНО-б на фоне снижения содержания в сыворотке крови ИЛ-10 и уменьшения биодоступности оксида азота. Установлено также уменьшение количества CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов крови у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и эссенциальной гипертензии в сравнении с пациентами контрольных групп.**

**Доказано, что воспалительная активация у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с эссенциальной гипертензией и у больных с сочетанием гипертонической болезни и стенокардии напряжения значительно превышает таковую у пациентов с изолированным течением стенокардии напряжения или гипертонической болезни, что выражается в достоверном повышение содержания в сыворотке крови С-реактивного белка, ИЛ-1в и ФНО-б на фоне существенного уменьшения содержания ИЛ-10. Выявлено также, что изменения иммунологического статуса у больных с сочетанием эссенциальной гипертензии и разных форм ишемической болезни сердца прогрессируют по мере увеличения продолжительности и степени тяжести артериальной гипертензии.**

**Установлено, что изменение иммунного статуса ассоциируются с прогностически неблагоприятным течением ишемической болезни сердца в сочетании с эссенциальной гипертензией, так как воспалительная активация является важным фактором, способствующим прогрессированию дисфункции сосудистого эндотелия (у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и эссенциальной гипертензии выявлено существенное уменьшение концентрации конечных метаболитов оксид азота в сыворотке крови) и нарушению липидного обмена.**

**Результаты исследования продемонстрировали, что адекватная регулярная противогипертензивная и/или антиангинальная терапия с обязательным включением ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил коензим-А редуктазы аторвастатина в течение 6 месяцев способна увеличить биодоступность оксида азота и уменьшить эндотелиальную дисфункцию, существенно повлиять на состояние клеточного иммунитета (увеличить уровень лимфоцитов, главным образом за счет CD4+ Т-лимфоцитов, снизить активность неспецифических эстераз, повысить фагоцитарную активность моноцитов), а также существенно снизить уровень циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1в, ФНО-б) и увеличить содержание противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) в сыворотке крови.**

**Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эссенциальная гипертензия, иммунный статус, цитокины, аторвастатин.**

ANNOTATION

Ratushnyak N. “Immunologic chsnges in patients with ischemic heart desease and essential hypertension and their correction by atorvastatin.” – Manuscript.

**Thesis for scientific degree of candidate of medical sciences on specialty 14.01.11. – Cardiology - Zaporozhye State Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Zaporozhye, 2009.**

**The dissertation is devoted to assessment of the features of immune status in patients with ischemic heart disease and essential hypertension. TNF-б, ІL-1β, ІL-10, CD3+, CD4+, CD8+, monocytes phagocyte index (30 and 120), circulating immune complexes and C-reactive protein blood levels were determined. Another purpose of the study was to establish atorvastatin influence on immune status in patients with ischemic heart disease accompanied by essential hypertension. After examination of 110 patients were detected that pro-inflammatory cytokines serum levels were significantly higher in patients with hypertension combined with ischemic heart disease (acute coronary syndrome or angina pectoris). It was established that adequate antihypertensive and antianginal treatment with atorvastatin during 6 months significantly influence cellular immunity (increasing lymphocytes level, predominantly CD4+ T- lymphocytes, and phagocytes activity), decreases serum blood level of circulating immune complexes, pro-inflammatory cytokines (IL-1в, TNF-б) and increases serum blood level of anti-inflammatory cytokines (IL-10).**

**Key words: ischemic heart disease, essential hypertension, immune status, cytokines, atorvastatin*.***

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| **АГ** | - артеріальна гіпертензія |
| **ГКС** | - гострий коронарний синдром |
| **ГМГ-КоА-редуктаза** | - 3-гідроксі-3-метилглутаріл коензім-А редуктаза |
| **ГХ** | - гіпертонічна хвороба |
| **ІХС** | - ішемічна хвороба серця |
| **ІЛ** | - інтерлейкін |
| **мЛПНЩ** | - модифіковані ліпопротеїни низької щільності |
| **С-РБ** | - С-реактивний білок |
| **ТГ** | - тригліцеріди |
| **ФІм30** | - фагоцитарний індекс моноцитів через 30 хвилин інкубації |
| **ФІм120** | - фагоцитарний індекс моноцитів через 120 хвилин |
| **ФК** | - функціональний клас |
| **ФНП- б** | - фактор некрозу пухлин-б |
| **ФЧм30** | - фагоцитарне число моноцитів через 30 хвилин інкубації |
| **ФЧм120** | - фагоцитарне число моноцитів через 120 хвилин інкубації |
| **ХСзаг** | - холестерин загальний |
| **ХС ЛПВЩ** | - холестерин ліпопротеїнів високої щільності |
| **ХС ЛПНЩ** | - холестерин ліпопротеїнів низької щільності |
| **ЦІК** | - циркулюючі імунні комплекси |
| **NO** | - оксид азоту |
| **NO2** | - нітрит |
| **NO3** | - нітрат |

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