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

 **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ДЕГТЯРЬОВА ОКСАНА ВАЛЕРІЇВНА**

**УДК : 616.127 – 005.8 – 085 - 07**

**Клініко-діагностичне значення неоптерину у хворих на гострий коронарний синдром**

14.01.11 – кардіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

 дисертації на здобуття наукового ступеня

 кандидата медичних наук

Харків – 2008рік

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут терапії імені .Л.Т.Малої АМН України»,

м. Харків.

**Науковий керівник**:

 Заслужений діяч науки и техніки України, директор ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», доктор медичних наук, професор **Бабак Олег Якович**

**Офіційні опоненти**:

доктор медичних наук, професор **Кравчун Павло Григорович,** завідувач кафедри госпітальної терапії , клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України;

доктор медичних наук, професор **Корж Олексій Миколайович**, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Захист відбудеться « » \_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 року о \_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4.

Автореферат розісланий **«\_\_»**\_\_\_\_\_\_\_\_2008 року.

**Учений секретар**

**спеціалізованої вченої ради,**

**доктор медичних наук, Фролова Т.В.**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Актуальність теми обумовлена тим, що, незважаючи на загальні патогенетичні механізми, подібність багатьох клінічних проявів і підходів до лікування ГКС, залишаються недостатньо визначеними питання прогнозу тяжкість перебігу та виникнення ускладнень ГКС з підйомом сегмента ST і без підйому ST(ЛутайМ.І., 2001, Пархоменко О.М., 2002, Арутюнов Г.П., 2001, Граціанский М.О,2007, Braunwald E. 2000).

Останнім часом велика увага приділяється ролі запалення в патогенезі розвитку ГКС, як загострення перебігу хронічного атеросклеротичного процесу. Морфологічним субстратом ГКС являється формування уразливої атеросклеротичної бляшки, що втрачає стабільність під дією активованих макрофагів унаслідок порушення цілісності фіброзної покришки з відкриттям детриту ліпідної серцевини і приєднанням тромбозу (Libbу P; 2002). Реальність запальної теорії ГКС підтверджується підвищенням концентрацій цитокінів та СРБ, як маркерів системної запальної відповіді. Результати декількох популяційних досліджень сприяли формуванню представлень про значення СРБ, як фактора ризику з тяжкості перебігу та несприятливості прогнозу ГКС (L.Biasucci., 2001; R.De Winter., 1999;). Прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6, ІЛ-8, стимулюють iNOS та надлишковий синтез оксиду азоту кардіоміоцитами та ендотеліальними клітинами, що надає пряму токсичну дію на самі кардіоміоцити, активують процеси інтерстиціального росту й фіброзу, потенціюють негативну інотропну дію ().

Дані, що стосуються ролі протизапальних цитокінів у розвитку серцево-судинної патології, досить суперечливі, але спільним для них є висновок, що при ГКС виникає дисбаланс продукції про- і протизапальних цитокінів. Протизапальний циткін, а саме ІЛ-10 інгібіруює багато клітинних процесів, які відіграють важливу роль у прогресії атеросклеротичної бляшці, її розриві, тромбозі, продукцію металопротеїназ, експресію тканинного фактору й клітинну смерть, інгібірують продукцію ФНП-α і оксиду азоту (Smith D.A., Irving S.D., et al., 2001; Esposito K., Pontillo A., Giugliano F., Marfella R., 2003). Подальше визначення взаємовідносин між концентраціями цитокінів і клінічним перебігом ГКС дозволить пояснити їх роль у розвитку ускладнень перебігу ГКС та обгрунтовати лікарські засоби для корекції виявленних порушень.

Провідна роль у розвитку запальної реакції належить моноцитарно-макрофагальної активації. Додаткові підтвердження ролі запалення в процесі дестабілізації атеросклеротичного процесу та виникнення ГКС були отримані при вивченні неоптерина – низькомолекулярної гетероциклічної стабільної молекули, що утворюється в моноцитах/макрофагах і ін. клітках у процесі біотрансформації гуазитрифосфата (D.Fuch, 1998; 1999). Існує думка, що неоптерин є маркером моноцитарно-макрофагальної системи, може виступати як предиктор тяжкості перебігу та раннього розвитку ускладнень ГКС (Paul L.,2003). Проспективне багатоцентрове дослідження SIESTA (2003) звертає увагу на збільшення сироваткового неоптерину в залежності від клінічної форми ГКС. Невирішеними залишаються питання стосовно ролі неоптерину при окремих клінічних формах ГКС та його місце в ланцюгу імунозапальних механізмів дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Не знайдено літературних даних що до зв’язку змін вмісту неоптерину з тяжкістю клінічного перебігу та виникненнями ускладнень ГКС.

Еволюція сучасних поглядів на терапію ГКС, а саме дії аторвастатину на рівень неоптерину, СРБ, ІЛ-6,8,10 на імунозапальний ланцюг його патогенезу довела, що за результатами багатьох багато центрових досліджень (4S, CARE, LIPID, HPS, SPARCL, PROVE IT-TIMI 22), особлива роль належить статинам. Спроможність статинів їх запобігати розриву та сприяти стабілізації атеросклеротичної бляшки досягається завдяки плейотропному ефекту одним з проявів якого є протизапальна дія (Бубнова М.Г., 2004, Волков В.І.,2006). Проте питання дії аторвастатину на рівень неоптерину, СРБ, ІЛ-6,8,10 та визначення оптимальної дозі і строків виявлення його плейотропного ефекту залишаються маловивченими.

Таким чином, всебічне визначення ролі імунозапальних механізмів, включаючи неоптерин, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, та їх взаємозв’язки в патогенезі клінічних форм ГКС та його ускладнень, обґрунтування оптимальної дози аторвастатину на основі вираженості його імуномодулючого ефекту має особливу цінність стосовно розуміння патогенетичних механізмів ГКС та уповільнення дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота «Клініко–діагностичне значення неоптерину у хворих на гострий коронарний синдром» виконана відповідно тематики наукової роботи відділу гострого інфаркту міокарда ДУ «Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України»: "Патогенетичне значення активації маркерів імунного запалення в розвитку різних клінічних форм гострого коронарного синдрому та фармакологічні підходи до її корекції" (номер державної реєстрації 0101U001830, 02.01-04.12). У рамках зазначеної теми дисертантом проведено обстеження хворих на різні форми ГКС, дослідження рівнів в крові неоптерину, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, а також вивчення дозазалежного ефекту впливу аторвастатину на їх вміст в сироватці крові.

**Мета та завдання дослідження :** підвищення ефективності ранньої діагностики та лікування ГКС у хворих ИХС шляхом вивчення ролі неоптерину та імунозапальних маркерів ( ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10,СРБ) як ранніх предикторів тяжкості перебігу, виникнення ускладнень, обґрунтування доцільності використання статинів при ГКС та вибір їх доз з позиції плейотропних протизапальних дій і динаміка зазначених показників на фоні лікування статинами.

Згідно з поставленою метою необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Визначити рівень неоптерину при ГКС з та без підйому ST ( НС, ГКСБПST та ГКСЗПST).
2. Встановити рівень маркерів імунозапалення (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) при клінічних формах ГКС ( НС, ГКСБПST та ГКСЗПST).
3. Оцінити взаємозв’язок між неоптерином, маркерами імунозапалення (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10)у хворих на різні форми ГКС.
4. Встановити взаємозв’язок між динамікою концентрацій неоптерину та маркерами імунозапалення і тяжкістю клінічного перебігу гострого коронарного синдрому та його ускладненнями.
5. Оцінити ефекти різних доз (20 та 40 мг/добу) аторвастатину на рівень неоптерину, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та клінічний перебіг ГКС.

*Об`єкт дослідження*: різні форми ГКС ( НС, ГКСБПST та ГКСЗПST).

*Предмет дослідження*: неоптерин, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, взаємозв’язок показників, що вивчаються, між собою та клінічним перебігом захворювання, вплив терапії статинами на рівні неоптерину та маркерів імунозапалення маркерів.

*Методи дослідження:*загальноклінічні, імуноферментні, інструментальні дослідження, статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Уперше показано, що ГКС, зумовлений процесом дестабілізації ІХС, супроводжується змінами механізмів моноцітарно-макрофагальної активації в поєднанні з активацією маркерів імунозапалення, прояви яких прямо пов’язані зі клінічним варіантом ГКС та важкістю перебігу. Встановлено, що рівень неоптерину збільшується у всіх хворих ГКС пропорціонально тяжкості його ускладнень. Виявлено, що активація прозапальних цітокінових процесів характеризується підвищенням вмісту в крові ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ, що наростала від НС до ГКСЗПST. Компенсаторне посилення активності протизапальних цітокінових механізмів, про що свідчить збільшення вмісту ІЛ-10 в крові, відбувається при НС, ГКСБПST і змінюється їх пригніченням, при ГКСЗПST та при виникненні тяжких ускладнень. Обґрунтовано, що дисбаланс між посиланням прозапальних процесів та зниженням активності протизапальних, що має місце при ГКСЗПST та ускладнених його варіантах, відображає зв'язок між інтенсивністю имунозапальних механізмів та тяжкістю ГКС.

Уперше запропоноване визначення рівня неоптерину та СРБ у якості раннього маркеру виникнення серцевої недостатності у хворих на ГКС. За результатами роботи отримано деклараційний патент України на винахід: «Процес прогнозування виникнення серцевої недостатності у хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому» (№ 26793 UA, МПК (2006) А61В 8/02; G01N30/00; G01 N33/49).

Встановлено, що корекція імунозапальних порушень у хворих на ГКС досягається використанням аторвастатину в дозі 20 та 40 мг/добу, про що свідчить зниження рівня неоптерину, прозапальних цітокинів та СРБ, підвищення протизапального цітокину ІЛ-10. Отримані результати поповнили існуючи данні про доцільність раннього призначення при ГКС аторвастатину в оптимальній дозі 40 мг/добу для корекції імунозапальних порушень. Знайдено що плейотропна імуномоделююча дія розвивається через 28 днів терапії аторвастатином.

**Практичне значення отриманих результатів**. Обґрунтована необхідність визначення рівнів неоптерину , про- і протизапальних цитокінів у хворих з ГКС для покращення якості діагностики. Вивчення змін концентрацій неоптерину ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та СРБ дозволяють поліпшити оцінку важкості перебігу ГКС та ранню діагностику виникнення ускладнень перебігу ГКС. Визначення показників імунітету у хворих з ГКС дозволяє контролювати стан імунної системи під впливом дозазалежної терапії аторвастатином, оптимально підібрати дозу та строки призначення у хворих на ГКС. Терапія аторвастатином у дозі 40 мг на добу позитивно впливає на імунологічні показники хворих і сприяє підвищенню ефективності лікування і скороченню терміну одужання, профілактиці розвитку ускладнень у хворих на ГКС, що доводить доцільність раннього призначення статинив у хворих з ГКС для розвитку плейотропних ефектів.

Результати досліджень впровадженні в практику роботи відділення реанімації ДУ «Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України», кардіологічних та терапевтичних відділеннях м. Харкова, ОКЛ м. Дергачів.

За результатами проведеного дослідження було розроблено спосіб діагностики виникнення ускладнень перебігу ГКС по даним визначення вмісту в сироватці крові хворих неоптерину та СРБ, та отримано патент України на винахід (№ 26793 UA, МПК (2006) А61В 8/02; G01N30/00; G01 N33/49) «Процес прогнозування виникнення серцевої недостатності у хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому».

**Особистий внесок дисертанта в розробку наукових результатів.** Здобувачемсамостійно обґрунтовано актуальність теми, мета та задачі дослідження. Автор

 особисто проводила відбір тематичних хворих на ГКС, що знаходилися на лікуванні у відділенні реанімації ДУ «Інститут терапії імені .Л.Т.Малої АМН України». Автор приймала безпосередню участь у клінічному та лабораторно-інструментальному обстеженні хворих, оформила первинну документацію, самостійно проводила забір матеріалу для досліджень, приймала участь в проведені імуноферментного аналізу сироватці крові для визначення рівнів неоптерину і про- та протизапальних цитокінів. Автор проводила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Доведена участь неоптерину, СРБ, ІЛ-8, ІЛ-6 та ІЛ-10 в розвитку ускладнень перебігу ГКС, та прогресуванні атеросклеротичного процесу у хворих на ішемічну хворобу серця, визначена залежність їх рівнів від ступеню важкості перебігу ГКС, на основі цього було отримано патент України на винахід. Автор самостійно проводила призначення аторвастатину у дозі 20 и 40 мг/добу терапії та динамічне спостереження за хворими, в результаті чого зробила висновки про високу ефективність раннього призначення статинів, а саме аторвастатину у дозі 40 мг , в лікуванні хворих на ГКС, що обумовлено його плейотропним ефектом. Висновки, практичні рекомендації сформульовані автором самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації доповідалися на конференціях молодих вчених „медицина третього тисячоріччя” (Харків,2004 р), на Всеукраїнської науково-практичної конференції” Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб” (Харків ,2004 р), на. Всеукраїнської науково-практичної конференції« Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики» ( Харків ,2005 р), на Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів з міжнародною участю „ Від фундаментальних досліджень до медичної практики» (Харків,2005р), на науково-практичної конференції (присвячена пам’яті академіка Л.Т.Малої) « Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішення проблем внутрішніх хвороб»(Харків, 2007),

на науково-практичної конференції «Внутрішні хвороби. Нові аспекти» (Харків,2007), на науково-практичної конференції « Внутрішні хвороби. Нові аспекти»(Харків, 2007).

**Публікації.** За результатами досліджень опубліковано 16 робіт: 3 наукових статті у виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 із яких написані самостійно; 12 тез в матеріалах науково-практичних конференцій; 1 патент України на винахід.

**Об’єм та структура дисертації.** Текст дисертації викладений на 137 сторінках машинописного тексту, фактичні дані розміщені в 32 таблицях (обсяг 4 сторінки) та 3 малюнках. Дисертаційна робота складається з вступу, 3 глав огляду літератури, 4 глав результатів особистих спостережень, обговорення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Список літератури містить 311 джерел: 85 – кирилицею, 226 - латиницею (що складає 31 сторінку).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження.** Привиконанні роботи булообстежено 122 хворих (30 (24,8%) жінок та 92 (75,2%) чоловіків) на ГКС : 36(29,5%) пацієнтів з нестабільною стенокардією прогресуючого перебігу (НС), 31(25,4%) пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому ST (ГКСБПST), 35(28,7%) пацієнтів з гострим коронарним синдромом з підйомом ST (ГКСЗПST), які знаходилися на лікуванні в ДУ «Інститут терапії імені .Л.Т.Малої АМН України». Середній вік пацієнтів складав 65,9±5,4 років. Контрольну групу склали 20 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги ІІ ФК.

Діагноз ГКС встановлювали на підставі клінічних, біохімічних та електрокардіографічних характеристик згідно з критеріями клінічної класифікації ІХС, запропонованої Українським товариством кардіологів (1999), викладених у Рекомендаціях з ведення пацієнтів з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без елевації сегмента ST Американської асоціації серця та Американської кардіологічної колегії (1999) та Європейським товариством кардіологів (2002) Загальне обстеження включало(наказ МОЗ України № 436 від 3.07.2006 р):збір скарг та анамнезу; клінічний огляд; вимірювання АТ; ЕКГ у спокої 12 відведеннях в динаміці (у момент виникнення симптомів і у момент, коли симптоми зникнуть); лабораторне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, КФК в динаміці 3 рази, бажано МВ-КФК чи тропонін Т або І у разі необхідності в динаміці 2 рази, АЛТ, АСТ, калій, натрій, білірубін, креатинін, загальний холестерин, тригліцериди, глюкоза крові); ЕхоКГ; навантажувальний тест (ВЕМ або тредміл) за умови стабілізації стану та відсутності протипоказань; КВГ: відсутність стабілізації стану хворого під час проведення адекватної медикаментозної терапії протягом 48 годин або наявність протипоказань до проведення навантажувальних тестів; ЧАТЧ (при лікуванні нефракціонованим гепарином); коагулограма; рентгенографія ОГК.

Критеріями включення хворих у дослідження були: раптове підвищення частоти, підсилення важкості та тривалості нападів стенокардії у відповідь на звичайне для даного хворого навантаження протягом останнього місяця, строк дестабілізації перебігу захворіння не більше 3 діб у вигляді підсилення або збільшення кількості ангінозних нападів з депресією сегменту ST на 1 мм і більше і/або інверсією зубця Т на 2мм і більше щонайменш у двох відведеннях на ЕКГ, враховували наявність та відсутність змін кардіоспецифічних ферментів (рівень тропоніну Т нижче 0,1 нг/мл, КФК-МВ вище 25 МЕ/л) та наявність транзиторних ішемічних змін у сегменті ST - Т

До критеріїв виключення відносили наявність елевації сегмента ST на електрокардіограмі та новопосталої блокади лівої ніжки пучка Гіса, ознаки хронічної серцевої недостатності ІІІ - ІV функціонального класу за класифікацією NYHA, гострого порушення мозкового кровообігу, злоякісної та симптоматичної артеріальної гіпертензії (АГ), некоронарогенних захворювань міокарда, системних захворювань сполученої тканини, онкологічних захворювань, декомпенсованих метаболічних станів, тяжких розладів функцій печінки та нирок, патології системи гемостазу, гострих та хронічних запальних захворювань, декомпенсованих супутніх захворювань.

Вибір стратегії ведення пацієнтів із встановленим діагнозом ГКС визначався ризиком прогресування захворювання та розвитку ускладнень. Так, Європейське товариство кардіологів зі стратифікації ризику виділяє дві категорії:- група високого ризику розвитку ускладнень;- група низького ризику. До групи високого ризику розвитку кардіальних подій належали:- пацієнти з двома або більше факторами несприятливого прогнозу, такими як повторна ішемія міокарда на фоні проведення антиангінальної терапії, розвиток ранньої постінфарктної нестабільної стенокардії, підвищений рівень тропоніну, нестабільність гемодинаміки протягом періоду спостереження, складні порушення ритму, цукровий діабет, ЕКГ графіки, що не дозволяла оцінити зміни сегмента ST. До групи низького ризику належали: пацієнти без повторних епізодів болю в грудній клітині протягом періоду спостереження, без депресії або елевації сегмента ST, але з негативними зубцями Т, плоскими зубцями Т або нормальною картиною ЕКГ, без підвищення рівня кардіального тропоніну або інших біохімічних маркерів пошкодження міокарда при початковому та повторному вимірюванні (проведеному в період 6–12 годин).

Усі хворі були рандомізовані в групи спостереження в залежності від клінічного перебігу ГКС та аналізувались з точку зору виникнення ускладнень (рання післяінфарктна стенокардія, гостра лівошлуночкова недостатність, кардіоваскулярна смерть, рецідів інфаркту міокарда): 1 група (n=58) –неускладнений перебіг ГКС, 2 група (n=64) –ускладнений перебіг ГКС.

Усі хворі проходили курс лікування, ефективність терапії оцінювали через 28 діб від первинного огляду. В кожній групі спостереження в залежності від варіанта отриманої терапії хворі були розділені на дві підгрупи : підгрупу (n=65) склали пацієнти, які одержували базову терапію, а саме аспірин і/або клопідогрель, нітрати, бета-адреноблокатори, ІАПФ, низькомолекулярний гепарин і призначався аторвастатин («Аторіс», фірма Крка, Словенія) в дозі 20 мг/добу; підгрупу (n=57) - хворі, яким крім базової терапії призначався аторвастатин ( «Аторіс», фірма Крка, Словенія) в дозі 40 мг/добу. Хворі, що складали групу контролю зі СС отримували аспірин, бета-блокатори, ІАПФ, нітрати, аторвастатин ( «Аторіс», фірма Крка, Словенія) у дозі 20 мг/добу

Усім хворим проводився контроль безпеки терапії аторвастатином шляхом визначення у сироватці крові АсАТ, АлАТ на 7 та 14 добу прийому препарату. Побічним ефектом вважалось підвищення рівня трансаміназ сироватки крові в 3 та більше разів від верхньої позначки норми та/або КФК – більше ніж в 5 разів від вихідних значень, скарги хворого на біль у м’язах, диспепсичні розлади, алергійні реакції.

Визначення сироваткових концентрацій неоптерину, цітокинів та СРП проводили твердофазовим імуноферментним методом з використанням спеціальних наборів реагентів для неоптерину (IBL, Германия), IL-8, IL-6 («Протеиновый контур», Росія), IL-10 ILISA (IBL, Hamburg, Німеччина), CRP EIA KIT (Eucardio, USA) на 1,7,28 доби після виникнення ГКС.

Статистичну обробку даних проводили непараметричними методами статистики з використовуванням пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0. Отриманні результати обробленні методами варіаційно статистики з оцінкою достовірності за t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали достовірною при р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Встановлено наявність активності процесів запалення у хворих на ГКС. У загальній групі спостереження(таблиця 1) рівень СРБ був підвищеним в 99% хворих, неоптерин - в 91%, ІЛ-10 - в 59%, ІЛ-8 - в усіх і ІЛ-6 - в 96% пацієнтів.

 Таблиця 1

Вміст неоптерину та маркерів імунозапалення у хворих на ГКС (Ме (Мен-Мев)) в дінамиці лікування.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники  | Контрольна група (n=20) |  Хворі на ГКС, n=122 | р |
| До лікування | Після лікування |
| СРБ, мг/л | 1,15(0,49-1,72) | 4,5(3,46-6,51) | 3,35(2,55-4,32) | р=0,0047 |
| НП нмоль/л | 6,51(2,73-9,66) | 13,35(2,2-21,7) | 6,9(3,67-10,4) | р=0,0002 |
| ИЛ-8, пг/мл | 34,34(31,71-6,67) | 56,7(10-75,45) | 22,43(14,75-,83) | р=0,0004 |
| ИЛ-6, пг/мл | 17,24(14,75-0,42) | 97(68,65-149,75) | 79,02(55,6-18,2) | р=0,0584 |
| ИЛ-10,пг/мл | 13,4(8,6-21,34) | 23,4(9,6-41,34) | 24,4(9,9-44,54) | р=0,0098 |

Примітка: - вірогідність відмінності показника після проведеного лікування (р<0,05).

При аналізі динаміки неоптерину, про- та протизапальних цітокинів і СРБ в залежності від клінічного варіанту перебігу ГКС встановлено (таблиця 2), що при розвитку ГКС було виявлено чітку тенденцію до підвищення концентрацій неоптерину, прозапальних цитокінів і СРБ паралельно зростанню важкості перебігу ГКС. Відзначено вірогідне збільшення рівнів неоптерину, СРБ, ІЛ-8 і ІЛ-6 у сироватці хворих з НС з найменшими значеннями при ГКСЗПST.

Мінімальні значення для неоптерину, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8 були відзначені у хворих з НС, але вони були вище в порівнянні з групою контролю. На фоні проведеного лікування концентрації неоптерину, СРП, ІЛ-8 і ІЛ-6 вірогідно (р<0,05) стали нижче на 26%, 45%, 48% й 19% відповідно за вихідними даними, хоча й залишалися вище, ніж у групі контролю.

У хворих з НС рівень неоптерину вірогідно зменшувався на фоні терапії до його рівня в групі контролю з 13,35(2,2-21,7) нмоль/л до 6,9(3,67-10,4) нмоль/л або на 51,67% від попередніх даних. Концентрація ІЛ-10 у пацієнтів з НС була вірогідно (р<0,05) вище за контрольну, та на фоні терапії його рівень вірогідно збільшувався (на 22%, р=0,046854). Рівень ІЛ-10 збільшився на 4,27% і мав вірогідні відмінності (р=0002218) від такого до лікування.

При ГКСБПST рівні неоптерину, ІЛ-6, ІЛ-8 стали вище при порівнянні з групою контролю та хворих НС, але вірогідних відмінностей не мали, хоча була встановлена тенденція к їх зниженню після проведеної терапії: так рівень неоптерину зменшився з 19,4(8,15-23,85) нмоль/л до 12,9(4,81-17,7) нмоль/л або на 48,73%, ІЛ-8 – з 160,5(110-287,2) пг/мл до 94,65(45,4-116,7) пг/мл або на 41,03%, ІЛ-6 – с 128,5(94,54-194,34) пг/мл до 89,96(47-114,33) пг/мл або на 29,99%. Вміст СРБ в сироватці крові у хворих даної групи спостереження після лікування зменшився на 31,26%, але вірогідних відмінностей не мав. При ГКСБПST рівень ІЛ-10 збільшився в порівнянні з контрольною групою на 18,3%, та вірогідно збільшився в порівнянні з хворими НС на 5,71% (р=0,656642).

 Таблиця 2

Вміст неоптерину та маркерів імунозапалення в залежності від клінічного перебігу ГКС (Ме (Мен-Мев)) на 1 та 28 добу від розвитку ГКС.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | НС (n=36) | ГКСБПST(n=31) | ГКСЗПST(n=35) |
| СРБ, мг/л | 1 доба | 3,4(2,09-3,74) | 4,96(3,46-8,17) | 5,95(4,01-6,96) |
| 28 доба | 2,87(1,75-5,18) | 2,85(1,77-3,76) | 4,09(3,06-5,31) |
| р | 0,24 | 0,40 | 0,12 |
| НП,нмоль/л | 1 доба | 14,7(9,2-15,7) | 19,4(8,15-23,85) | 25,41(10,8-40) |
| 28 доба | 6,1(3-8,9) | 12,9(4,81-17,7) | 18,7(13,84-27) |
| р | 0,04995 | 0,093 | 0,027 |
| ІЛ-8,пг/мл | 1 доба | 53,05(44-150,4) | 65,7(22,93-92) | 70,5(50-87,2) |
| 28 доба | 82,43(53,28-100,04) | 43,84(24,3-68,35) | 54,65(45,4-116,7) |
| р | 0,176 | 0,091 | 0,0077 |
| ІЛ-6,пг/мл | 1 доба | 87,6(51,4-111,65) | 92(71,7-114,53) | 128,5(94,54-194,34) |
| 28 доба | 83,15(70,81-129,84) | 79,02(65,37-12,37) | 89,96(47-114,33) |
| р | 0,612 | 0,13 | 0,05 |
| ІЛ-10,пг/мл | 1 доба | 30,77(21,2-41,13) | 41,34(21,2-48,37) | 15,65(2,5-39,95) |
| 28 доба | 31,76(22,05-44,54) | 43,7(2,2-49,5) | 26,55(11,1-42,25) |
| р | р=0,046854 | р=0,656642 | р=0,002218 |

У хворих з ГКСЗПST рівні неоптерину, СРБ, ІЛ-8, ІЛ-6 були максимальними й вірогідно (р<0,05) відрізнялися від групи контролю і групою НС (р<0,05). ІЛ-10 при ГКСЗПST став зменшуватися в порівнянні зі групами спостереження пропорційно від тяжкості клінічного варіанту ГКС від НС до ГКСБПST , хоча залишився вище групи контролю (р<0,05).

В 1 групі хворих з ГКС з неускладненим перебігом ісходні показники імунозапального процесу були підвищени та вірогідно відрізнялись від контрольної групи: неоптерина на 14 %, СРБ на 23 %, ІЛ-6 на 27 %, ІЛ-8 на 11 %. В динаміці терапії порушення загального стану супроводжувалось зниженням рівня неоптерина на 4 %, СРБ на 8 %, ІЛ-6 на 15 %, ІЛ-8 на 7 %, що свідчить про гальмування імунозапальної активності та усунення дисбалансу між про- та протизапальними цітокинами.

 2 група хворих ГКС ускладнений перебігу (рання післяінфарктна стенокардія, гостра лівошлуночкова недостатність, кардіоваскулярна смерть, рецидів інфаркту міокарда) відрізнялась від першої не тількі більш важким клінічним станом, але й сутевим підвищенням неоптерину на 17 %, СРБ на 27 %, ІЛ-6 на 32 %, ІЛ-8 на 18 %, менш вираженим підвищенням значення протизапального ІЛ-10 (на 15%) в порівняння з групою неускладненного перебігу ГКС. Звертає увагу, що при обстеженні на 28 Добу від ГКС рівень неоптерину знижувався на 3 % ,СРБ на 6%, ІЛ-6 на 10 %, ІЛ-8 на 5 %, ІЛ-10 збільшився на 10%. Відсутність нормалізації імунозапальних показників, та співвідношення про- та протизапальних субстанцій відображає продовження ендотеліальних та запальних маркерів атерогенезу, в поєднані з коронарогенними міокардіальними порушеннями.

 Прогресуюче збільшення прозапальних цитокінів в 2 групі, носить патологічний характер і може свідчити про прогресування атеросклеротичного процесу та подальшого розвитку дестабілізації перебігу ІХС. Відомо, що цитокіни взаємодіють один з іншим по агоністичному й антагоністичному принципам (Ковальчук Л.В., 1997), тому підвищені рівні прозапальних цитокінів могли стимулювати секрецію протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих з НС. З іншого боку зниження ІЛ-10 у хворих може виступати як несприятлива ознака перебігу ГКС (Potteaux S., Esposito B., van Oostrom O. et al., 2004).

Відзначені прямі кореляційні зв'язки в кожному клінічному варіанті ГКС між рівнями неоптерину, цитокінів і СРБ. А також в групах спостереження в залежності від тяжкості перебігу. Рівень неоптерину корелював з СРБ (rНС=+0,58, при р<0,50), ІЛ-8 (rНС=+0,87, р<0,50), ІЛ-6 (rНС=+0,72,; r2гр=+0,71, р<0,50) та ІЛ-10 (rГКССПST =+0,89, р<0,50). Знайдено залежності між неоптерином та ІЛ-8 (rНС =+0,60, rГКСБПST =+0,59, rГКССПST=+0,49, р<0,50), неоптерин та ІЛ-6 (rГКССПST =+0,70, р<0,50), між неоптерином та ІЛ-10 (rНС=+0,51, r2гр=+0,91), ІЛ-8 й ІЛ-6 ( rГКСБПST =+0,52, р<0,50), а також ІЛ-10 корелював з рівнями ІЛ-8 (rГКСБПST=+0,62, р<0,50) та ІЛ-6 (rГКСБПST=+0,73).

Вивчення дозазалежного ефекту аторвастатину на рівень неоптерину, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та СРБ, було проведенно у хворих з неускладненним перебігом ГКС. показників. У пацієнтів ГКС, що одержували базову терапію та аторвастатин у дозі 20 мг/добу, рівні неоптерину, прозапальних цитокінів та СРБ знизилися, на 45 %, на 36% , на 36%, та вірогідно відрізнялися від вихідних даних. У пацієнтів, що одержували базову терапію та аторвастатин у дозі 40 мг/добу спостерігалось значне й вірогіднє зменшення концентрацій неоптерину - на 56% (р=0,005) СРБ на 42% (р=0,046), і ІЛ-6 - на 58% (р=0,002), рівень же ІЛ-8 у даній групі спостереження недостовірно (р=0,10) відрізнявся від вихідних даних, хоча й знизився на 24%.

Існують докази антіішемічної дії статинів, що не залежить від вихідного рівня ліпідів та ,можливо, пов’язана з покращанням єндотеліальної функції ( Аронов Д.М., 2002; Auer J., 2002), протизапальними та антиагрегаційними властивостями статинів (Rizos E., 2003).

Таким чином, на фоні терапії у рівні маркерів запалення знижувалися. Але слід відзначити більш позитивну динамику неоптерину, СРБ, ІЛ-6 , у хворих ГКС, що получали аторвастатин в дозі 40 мг/добу, що відображує дозазалежну імуномодулюючу дію препарату.Висока ефективність аторвастатину щодо корекції імунозапального процесу при ГКС, обумовлена його плеотропними ефектами. Враховуючи роль неоптерину, інтерлейкінів-6,8,10 та СРБ у дестабілізації атеросклеротичного процесу і саме виникнення ГКС, вплив аторвастатину на зниження цих показників являється суттевим механизмом цілоспрямованим механизмом патогенетичної терапії.

**Висновки**

1. В дисертації подано теоретичне обґрунтування і досягнуто вирішення наукової задачі – підвищення ефективності ранньої діагностики та лікування ГКС у хворих ИБС шляхом вивчення ролі неоптерину та імунозапальних маркерів ( ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10,СРП) як ранніх предікторів тяжкості перебігу і виникнення ускладнень ГКС, визначення ролі зазначених показників у виборі дози статинів для лікування ГКС.

2.Розвиток ГКС супроводжується збільшенням концентрації неоптерину, нарастаючи від НС до більш важкої кліничної форми - ГКСЗПST, що свідчить про активацію моноцитарно-макрофагальної системи та участь неоптерину в дестабілізації атеросклерозу.

 3.Зростання концентрації ІЛ-6, ІЛ-8 і СРБ у сироватці крові спостерігалось у всіх хворих з ГКС в порівнянні з хронічнім перебігом ІХС (стабільна стенокардія напруги ІІ ФК) і було достовірним. Ступень підвищення зростала в залежності від важкості клінічного варіанту від НС до ГКСЗПST, що свідчить про участь прозапальних цитокінів у процесах розвитку дестабілізації перебігу ІХС. Поряд з активацією прозапальних механізмів, ГКСЗПST характеризується прогресуючим зниженням рівня протизапального цитокіна ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ГКС на фоні підвищених концентрацій прозапальних цитокінів, що може свідчити про несприятливий перебіг захворювання.

4.Зниження загального рівня неоптерину та інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10), СРБ у хворих з ускладненим перебігом на 1 добу після виникнення ГКС на противагу його значному підвищенню в хворих з неускладненим перебігом, указує на несприятливий прогноз. За результатами спостереження тяжкість перебігу ГКС (виникнення ранньої післяінфарктної стенокардії, гострої лівошлункової недостатністі, кардіоваскулярної смерті, рецидіва інфаркту міокарду) поряд зі загальноприйнятими факторами ризику залежать від маркерів запалення та прихильності до прийому аторвастатину.

5. Завдяки плейотропним ефектам аторвастатин має власну протизапальну активність, про що свідчать дані про зниження рівня неоптерину, інтерлейкінів та СРБ після місячного прийому препарату. Але достовірне зниження рівня неоптерину, інтерлейкінів та СРБ спостерігалось в групі хворих, що отримували аторвастатин в дозі 40 мг/добу, що обґрунтовує доцільність раннього ( з першої доби госпіталізації ) призначення аторвастатину хворим з гострим коронарним синдромом саме в цій дозі.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оцінки важкості перебігу ГКС і прогнозу виникнення ускладнень ( ранньої післяінфарктної стенокардії, гострої лівошлуночкової недостатності, кардіоваскулярної смерті, повторного інфаркту міокарду) захворювання рекомендується визначення рівнів неоптерину, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8 й ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ГКС.
2. Рівень сироваткового неоптерину та СРБ доцільно використовувати для прогнозування виникнення серцевої недостатності у хворих на різні клінічні варіанти гострого коронарного синдрому (Деклараційний патент України № 26793 UA, МПК (2006) А61В 8/02; G01N30/00; G01 N33/49).
3. Для поліпшення показників клінічного перебігу захворювання ( зменшення випадків виникнення ранньої післяінфарктної стенокардії, гострої лівошлуночкової недостатністі, кардіоваскулярної смерті, повторного інфаркту міокарду) доцільне призначення аторвастатину усім хворим з гострим коронарним синдромом в стартовій дозі 40 мг на добу.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

1. Дегтярева О.В., Петюнина О.В. Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных различными клиническими вариантами острого коронарного синдрома // Український терапевтичний журнал. – 2008. – №1 – С.41-44 (*автор здійснила* *відбір тематичних хворих, статистичну обробку та тлумачення отриманих результатів, написала та підготувала статтю до друку).*
2. Дегтярева О.В. Маркеры иммунного воспаления сывороточныйнеоптерин у больных с острым коронарным синдромом // Український терапевтичний журнал. – 2007. – №3. – С. 89-96.
3. Школьник В.В., Волненко Н.Б., Дегтярева О.В. Систолічна функція лівого шлуночка та активність цитокінів у хворих на гострий інфаркт міокарда / Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика, Київ, 2004. – С. 392-396. *(автором здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).*
4. Дегтярева О.В. Влияние повышения неоптерина и С-реактивного белка на характер течения острого коронарного синдрома // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої пам’яті академіка Л.Т.Малої : «Щорічні терапевтичні читання: теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб».-Харків.-2008. – С. 66.
5. Копиця М.П., Дегтярьова О.В., Петюніна О.В., Петєньова Л.Л., Використання маркера системного запалення неоптерину у виборі тактики попередження хронічної серцевоїнедостатністі у хворих на гострий інфаркт міокарду // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої пам’яті академіка Л.Т.Малої : «Щорічні терапевтичні читання: теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб».-Харків.-2008. – С. 92(*автор здійснив* *відбір тематичних хворих, надав статистичну обробку та тлумачення отриманих результатів, написав текст тез та підготував їх до друку).*.
6. Дегтярева О.В. Клиническая роль неоптерина и С-реактивного белка при развитии осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. // Матеріали науково-практичної конференції : «Внутрішні хвороби. Нові аспекти»: Харків.- 2007. – С. 44.
7. Дегтярева О.В. Динамика маркеров воспаления у больных острым коронарным синдромом // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої пам’яті академіка Л.Т.Малої : «Терапевтичні читання: алгоритм сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб».-Харків.-2005. – С. 59.
8. Дегтярева О.В. Роль противовоспалительных цитокинов в нестабильности атеросклеротического процесса у пациентов с острым коронарным синдромом // Матеріали науково-практичної конференції : «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики».- Харків. - 2005. – С. 48.
9. Дегтярева О.В., Петенева Л.Л. Уровень С-реактивного протеина у пациентов с острым коронарным синдромом, как предиктор развития инфаркта миокарда без зубца Q // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів з міжнародною участю : «Від фундаментальних досліджень до медичної практики».- Харків. - 2005. – С. 46 (*автор здійснила клініко-інструментальне обстеження, статистичну обробку матеріалів, написання тез).*
10. Дегтярева О.В. Динамика формирования очага поражения миокарда при остром коронарном синдроме // Материалы всероссийской научной конференции молодых ученых – кардиологов : «Достижения отечественной кардиологии».- Москва.- 2005. – С. 78.
11. Волненко Н.Б., Школьник В.В., Дегтярьова О.В. Вплив терапії інгібіторами АПФ на рівень цитокінів та С-реактивного протеїну при гострому інфаркті міокарду // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції ”Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. - Харків. -2004. – С. 18(*автор здійснила відбір тематичних хворих, статистичну обробку та тлумачення отриманих результатів, написала текст тез та підготувала їх до друку).*
12. Волненко Н.Б., Дегтярева О.В., Школьник В.В. Особенности применения кверцетина на показатели иммуновоспаления и характер течения острого коронарного синдрома // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції : ”Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. – Харків. - 2004. – С. 17(*автором здійснено підбір хворих, статистичну обробку та клінічне тлумачення отриманих результатів, написання тез та підготовка їх до друку).*
13. Дегтярева О.В., Школьник В.В., Волненко Н.Б. Состояние нейрогуморальной регуляции и экспрессии цитокинов при остром инфаркте миокарда // Матеріали Міжнародного медичного конгресу : « 8-й Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих учених, приурочений до 150-ліття від дня народження І.Я. Горбачовського». – Тернопіль. -2004. – С. 15(*автором здійснено підбір хворих, статистичну обробку та клінічне тлумачення отриманих результатів, написання тез та підготовка їх до друку).*
14. Волненко Н.Б., Школьник В.В., Дегтярева О.В. Состояние нейрогуморальной регуляции у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующей артериальной гипертензией // Матеріали української науково-практичної конференції: ”Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні”:- Київ. - 2004. – С. 45(*автором* *був проведений підбір хворих, здійснено статистичну обробку та надано клінічне тлумачення отриманих результатів, написанні тези та підготовлено їх до друку).*
15. Школьник В.В., Волненко Н.Б., Дегтярьова О.В. Активність цитокінів та систолічна функція лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда // Матеріали науково-практичної конференції: «Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т. Малої».- Харків. - 2004. – С. 262(*автор здійснив* *відбір тематичних хворих, надав статистичну обробку та тлумачення отриманих результатів, написав текст тез та підготував їх до друку).*
16. Деклараційний патент України № 26793 UA, МПК51 (2006) А61В 8/02; G01N30/00; G01 N33/49 Копиця М.П., Петюніна О.В., Літвін О.І., Дегтярьова О.В.; заявник ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України» Копиця М.П., Петюніна О.В., Літвін О.І., Дегтярьова О.В.- заява № u200704812; заявлено 28.04.2007р.; опубліковано 10.10.2007; Бюл.№16 «Процес прогнозування виникнення серцевої недостатності у хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому»(*автору належать підготовка клінічних прикладів, оформлення заявки до друку).*

**АНОТАЦІЯ**

 **Дегтярьова О.В. Клініко-діагностичне значення неоптерину у хворих на гострий коронарний синдром. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія. – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2008.

 Дисертацію присвячено вивченню динаміки рівнів неоптерину, цитокінів і СРБ, їх участі у дестабілізації ІХС у хворих на різні клінічні варіанти ГКС, прогнозування тяжкості перебігу та виникнення ускладнень у цій категорії хворих, впливу на ці показники та виникнення ускладнень аторвастатину у дозі 20 та 40 мг/добу.

 Для хворих на ГКС характерними є підвищення активності моноцітарно-макрофагальної і цитокінової ланок імунної системи. Показано, що гіперсекреція неоптерину, СРП, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 спостерігається у хворих зі усіма клінічними варіантами гострого коронарного синдрому. По мірі зростання ступеня важкості ГКС рівні неоптерину, СРБ, ІЛ-8 і ІЛ-6 збільшувалися від НС до ГКСЗПST. Відмічено, що при НС вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 різко збільшувався, при НС зменшувався, при ГКСЗПST був нижче за рівень групи контролю. Показано підвищення активності неоптерину, ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ в групі спостереження з ускладненим перебігом ГКС (виникнення ранньої післяінфарктної стенокардії, гострої лівошлуночкової недостатності, кардіоваскулярної смерті, розвиток повторного інфаркту міокарда) при порівнянні з групою неускладненого перебігу ГКС та групою контролю. Рівень прозапального інтерлейкіну-10 в групі ускладненого перебігу був мінімальним й достовірно нижче за контрольну групу , та групу спостереження з неускладненим перебігом ГКС. Відзначені кореляційні зв'язки різної сили при кожним клінічним варіанті ГКС між рівнями неоптерину, цитокінів і СРБ. А також в групах спостереження в залежності від виникнення ускладнень. Отримані дані свідчать, що навіть на фоні терапії аторвастатином в дозі 20 мг/добу рівні неоптерину і маркерів запалення знижувалися. Але висока ефективність аторвастатину що до імунозапального процесу обумовлена не гіполіпідемічною дією а плеотропними ефектами, власною протизапальною дією. Достовірне же зниження рівня неоптерину, інтерлейкінів та СРБ спостерігалось в групі хворих, що отримували аторвастатин в дозі 40 мг/добу, що обґрунтовує доцільність раннього ( з першої доби госпіталізації ) призначення аторвастатину хворим з гострим коронарним синдромом саме в цій дозі Враховуючи роль неоптерину, інтерлейкінів та СРБ у дестабілізації атеросклеротичного процесу і саме виникнення ГКС, то вплив аторвастатину на зниження цих показників треба використовувати як патогенетичний компонент лікування. За результатами дослідження встановлено, що протизапальний ефект аторвастатину розвивався вже через 28 днів спостереження та виникнення ускладнень перебігу ГКС ( випадків ранньої післяінфарктної стенокардії, гострої лівошлункової недостатністі, кардіоваскулярної смерті, повторного інфаркту міокарду ) в группі зі стартовою дозою аторвастатину 40 мг/добу було достовірно менше

**Ключові слова**: ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія, маркери запалення, інтерлейкіни, неоптерин, С-реактивний білок, статини.

**АННОТАЦИЯ**

**Дегтярева О.В. Клинико-диагностическое значение неоптерина у больных острым коронарным синдромом.– Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Харьковский национальний медицинский университет МОЗ Украины, 2008.

Диссертация посвящена изучению роли неоптерина, про- и противовоспалительных цитокинов, СРБ, их участию в дестабилизации ИБС у больных различными клиническими вариантами острого коронарного синдрома, и влиянию на эти показатели препаратов и возникновение осложнений аторвастатина в дозе 20 и 40 мг/сут.

Обследовано 122 больных ОКС: 36 пациентов с нестабильной стенокардией прогрессирующего течения, 31 – с ОКС без подъема ST, 35 – с ОКС с подъемом ST. Контрольную группу составили 20 пациентов со стабильной стенокардией напряжения ІІ-ІІІ ФК, сопоставимых по полу и возрасту с группой наблюдения.

Сывороточные уровни неоптерина, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 определяли иммуноферментным методом. Диагноз устанавливали на основании данных клинических, электрокардиографических и биохимических исследований в соответствии с классификацией, утвержденной в 2001 году VІ Национальным конгрессом кардиологов. Критериями включения больных в исследования были: срок дестабилизации течения ИБС не большее 3 дней, в виде усиления или увеличение количества ангинозных приступов, депрессия сегмента ST на 1 мм и большее, и/или инверсия зубца Т на 2мм и больше, не менее чем в двух отведениях на ЭКГ. Установлено, что возникновение ОКС у больных ИБС характеризуется повышением активности моноцитарно-макрофагальной системы и цитокинового звена иммунной системы в виде гиперсекреции неоптерина, ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ и ИЛ-10. По мере нарастания степени тяжести ОКС уровни неоптерина, СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8 увеличивались от НС до ОКС с подъемом ST. Отмечено, что при НС содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 резко увеличивалось, начиная с ОКС без подъема ST уменьшалось, при ОКС с подъемом ST было ниже уровня контрольной группы.

В работе показано повышения активности неоптерина, ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ в группе наблюдения с осложненным течением ОКС (возникновение ранней послеинфарктной стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности, кардиоваскулярной смерти, развитие повторного инфаркта миокарда) в сравнении с группой наблюдения с неосложненным течением ОКС и группой контроля. Уровень провоспалительного интерлейкина-10 в группе с осложненным течением был минимальным и достоверно ниже, чем в контрольной группе, и группе наблюдения с неосложненным течением ОКС. Отмечены корреляционные связи разной силы при каждом клиническом варианте течения ОКС между уровнями неоптерина, цитокинов и СРБ. А также в группах наблюдения в зависимости от возникновения осложнений. Полученные данные свидетельствуют, что даже на фоне терапии аторвастатином в дозе 20 мг/сутки уровни неоптерина и маркеров воспаления снижались. Но высокая эффективность аторвастатина на иммуновоспалительный процесс обусловлен не гиполипидемичным действием, а плеотропным эффектом, собственным противовоспалительным действием. Достоверное же снижение уровня неоптерина, интерлейкинов и СРБ наблюдалось в группе больных, которые получали аторвастатин в дозе 40 мг/сутки, что обосновывает целесообразность раннего ( с первых суток госпитализации ) назначение аторвастатина больным с острым коронарным синдромом именно в этой дозе. Учитывая роль неоптерина, интерлейкинов и СРБ в дестабилизации атеросклеротического процесса и в возникновении ОКС, доказано, что влияние аторвастатина на снижение этих показателей надо использовать как патогенетический компонент лечения. По результатам исследования установлено, что противовоспалительный эффект аторвастатина развивался уже через 28 дней наблюдения и возникновение осложнений течения ОКС (случаев ранней послеинфарктной стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности, кардиоваскулярной смерти, повторного инфаркта миокарда) в группе со стартовой дозой аторвастатина 40 мг/сутки было достоверно меньше.

**Ключевые слова :** ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, маркеры воспаления, интерлейкины, неоптерин, С-реактивный белок, статини.

**SUMMARY**

**Degtyareva O.V. The clinical-diagnostic importance of neopterin in patients with acute coronary syndrome.** **- The manuscript**.

Thesis on obtains of scientific degree of candidate of medical sciences in the speciality 14.01.11 – cardiology. – Kharkov national medical university, Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, 2008.

The thesis is devoted to the study of neopterin, cytokines parts of immune system in their participation in the destabilization of ischemic heart disease in patients with acute coronary syndrome, to development of the complications connected to progressing of atherosclerosis process and to influence on these indexes of atorvastatin in dose 20 and 40 mg.

The 122 patients with acute coronary syndrome (ACS) and 20 patients with stable angina included in our study. Standard laboratory and imaging tests were made to all patients

Acute coronary syndrome (ACS) is characterized by an increase of activity immune system and cytokines. The results have demonstrated an elevation of secretion neopterin, C-reactive protein (CRP), interleukin (IL) 8, IL-6 and IL-10 in patients with ACS. Levels of CRP, neopterіn and IL-6 were increased from unstable angina (UA) to STEACS. It is marked, that concentration of IL-10 is increased at UA, then it is decreased, its level in patients with NSTEACS was lower than in control group. An antiinflammation effect of atorvastatin was developed due to pleotropic effects. The 28 days follow-up showed that inflammation markers and compliance to the therapy with atorvastatin could predict outcomes (cardiovascular death, cardiovascular destabilization). Also, the positive effect on the prognosis was shown for early prescription of atorvastatin in dose 40 mg.

**Key words**: acute coronary syndrome, cytokines, interleukin, unstable angina, neopterin, C-reactive protein, non ST evolution acute coronary syndrome, atorvastatin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ – аланін амінотрансфераза

АсАТ – аспартат-амінотрансфераза

ГКС – гострий коронарний синдром

ГКСБПST – гострий коронарний синдром без підйому ST

ГКСЗПST– гострий коронарний синдром з підйомом ST

ІАПФ – інгібітор ангіотензін перетворюючого ферменту

ІЛ – інтерлейкін

ІХС – ішемічна хвороба серця

КФК – креатинфосфокіназа

НП – неоптерин

НС – нестабільна стенокардія

СРБ – С-реактивний білок

СС – стабільна стенокардія

СН – серцева недостатність

ФК – функціональний клас

ФНП-α – фактор некрозу пухлин альфа

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