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

# МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

**Дніпропетровська державна медична академія**

**ДУ «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

**АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**Соломатіна-Дакало Лариса Вікторівна**

**УДК: 616.12-008.331.1**

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА СУДИН**

**14.01.11. - кардіологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Дніпропетровськ - 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава)

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини №1 вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України **КУЛІШОВ Сергій Костянтинович**

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Курята Олександр Вікторович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної терапії № 1 та профпатології

доктор медичних наук, професор **Кравчун Павло Григорович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної терапії

Захист відбудеться «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України (пр. Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074)

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

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор М.Б. Щербиніна

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) - одна з актуальних медичних проблем сучасності. Це обумовлено не тільки її поширеністю, а й значною кількістю її ускладнень, які призводять до інвалідизації населення працездатного віку, та високим відсотком смертності. Кожний четвертий житель Землі після 40 років має підвищений артеріальний тиск (АТ). В Україні нараховують 11 340 580 людей із підвищеним АТ, причому поширеність ГХ за останнє десятиліття зросла майже вдвічі (Ю.А. Гайдаєва, 2007).

Клінічні та експериментальні дані свідчать, що імунні процеси поряд із протеолітичними ферментами виконують захисні функції від дії “агресивних” молекул білкової, ліпопротеїнової природи, гормонів, олігопептидів, цитокінів (К.В. Судаков, 2003). У хворих із ГХ утворення таких “агресивних” молекул на рівні мембран кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, нейронів, клітин ендокринної системи та нирок підсилюється (В.Н. Федорич, 2001; L.H. Sigal, 1994). Поєднання ГХ із запальною патологією панкреатобіліарної системи (ЗППБС) посилює такі негативні впливи.

Установлено, що високий АТ є причиною хронічного запалення (S. Manabe, 2005). Хворі на ГХ мають підвищений рівень прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ), ІЛ-8, адгезивні молекули, фактор некрозу пухлин-α (ФНП α), С-реактивний білок (СРБ) (M. Buemi, 2004). Визначають вплив цих факторів на стан мікроциркуляції, периферичну, каротидну гемодинаміку, розвиток атеросклерозу (S. Manabe, 2005). Підвищення рівня моноцитів, лімфоцитів периферичної крові, зокрема CD3+-, CD8+-клітин, виникає внаслідок гіперкатехоламінемії (P.J. Mills, 2002).

В останнє десятиліття переконливо доведено, що ризик серцево-судинних ускладнень при ГХ прямо пропорційний ступеню гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) (Є.П. Свіщенко, 2004; Г.В. Дзяк, 2006).

Визначення співвідношення ремоделювання судин і серця, змін цитокінового та імунного статусів, циркадних хронотропних та інотропних ритмів у хворих на ГХ - це актуальна проблема кардіології.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» на тему «Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболічних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування» (№ державної реєстрації 0106U001649). Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідної роботи.

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи - визначити взаємовідношення ремоделювання судин і серця, порушень імунної, цитокінової систем у хворих на ГХ та встановити критерії діагностики особливостей перебігу хвороби як передумови корекції лікування.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

1. Дослідити цитокіновий та імунний статуси у хворих на ГХ;
2. Розробити критерії діагностики дисфункції цитокінової та імунної систем у хворих на ГХ;
3. З’ясувати взаємозв’язок порушень клітинного, гуморального імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів, цитокінового обміну і типів ремоделювання судин і серця у хворих на ГХ;
4. Вивчити особливості імунного статусу та ремоделювання серця і судин у хворих на ГХ у поєднанні із ЗППБС;
5. Розробити алгоритми і математичні моделі діагностики порушень імунного статусу хворих на ГХ.

*Об’єкт дослідження:* хворі на гіпертонічну хворобу з переважним ураженням серця (І11) із (застійною) серцевою недостатністю (І11.0 за міжнародною статистичною класифікацією хвороб МКХ-10, 1998), зокрема в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) та ЗППБС.

*Предмет дослідження:* структурно-функціональні зміни серцево-судинної та імунної систем, цитокінового статусу при ГХ.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, лабораторно-біохімічні, імунологічні (фенотипування лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл; визначення функціонального стану нейтрофілів за фагоцитарним індексом (ФІ) та фагоцитарним числом (ФЧ); дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом Digeon; вивчення рівня цитокінів (ІЛ-1β, -6, -8, -10, ФНПα, СРБ) та імуноглобулінів A, M, G імуноферментним методом; інструментальні (ехокардіоскопія, дуплексне ультразвукове дослідження сонних і периферичних артерій, холтерівське електрокардіографічне та добове моніторування АТ); статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше визначені критерії діагностики синдрому споживання проремоделяційних та протиремоделяційних факторів, прозапальних і протизапальних цитокінів, що характеризується поєднанням дисбалансу цитокінів та ступеня ремоделювання загальних сонних, периферичних артерій і серця, та доведено його значення в прогресуючому перебігу ГХ. Уперше показана стадійність перебігу ремоделяційних і запальних процесів серцево-судинної системи. На початковій стадії характерне підвищення рівня як прозапальних, так і протизапальних цитокінів із мінімальною кількістю уражених артерій, прогресування хвороби на наступній стадії характеризується переважним підвищенням рівня прозапальних і зниженням рівня протизапальних цитокінів та ремоделюванням 3-4 артерій і більше з потовщенням товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) від 1 до 1,29 мм; подальше потовщення останнього в максимальній кількості артерій на фоні зниження як прозапальних, так і протизапальних цитокінів характеризує генералізовану стадію ураження серця та судин.

Уперше розроблені критерії діагностики різних типів ремоделювання артерій та серця на тлі активації клітинного і гуморального імунітету, цитокінової активності у хворих із ізольованою ГХ та в поєднанні із ЗППБС.

Уперше встановлені особливості порушень імунної системи, ремоделювання серця і судин при поєднанні ГХ із ЗППБС.

Уперше сформульовані алгоритми, символьно-комп’ютерно-математичні моделі діагностики ремоделювання серця, порушень імунної системи та їхній вплив на перебіг ГХ.

Практичне значення одержаних результатів. **Практичне значення результатів проведеного дослідження підтверджується деклараційним патентом України на корисну модель: «Спосіб діагностики потенціювання ремоделяційних та запальних ефектів гіпертонічної хвороби» Патент № 13884 UA, А61В5/00. Визначені алгоритми діагностики синдрому споживання проремоделяційних і протиремоделяційних факторів, прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на ГХ, що є приводом до призначення модуляторів цих процесів, зокрема протизапальних, антицитокінових препаратів, модуляторів ремоделювання серця. Отримані наукові положення мають значення для діагностики прозапальних механізмів, серцево-судинного ремоделювання у хворих на ГХ як передумова корекції лікування.**

**Результати дисертаційного дослідження впроваджені в роботу кардіологічного (акт упровадження від 11.09.07), гастроентерологічного відділень Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського (акт упровадження від 11.09.07), терапевтичного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні відновлювального лікування (акт упровадження від 14.09.07). Основні положення дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях кафедр терапевтичного профілю вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (акт упровадження від 14.10.07).**

**Особистий внесок дисертанта.** Подані в роботі наукові матеріали і фактичні дані є особистим внеском авторки в розроблену тему. Самостійно здійснено інформаційно-патентний пошук, на підставі чого дисертантка особисто розробила план і методологію дослідження. Самостійно проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними, виконані імуноферментні методи визначення цитокінів, фенотипування лімфоцитів, імунологічні та інструментальні методики. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз отриманого первинного матеріалу, математичне моделювання алгоритмів діагностики дисфункції імунної системи у хворих на ГХ, сформульовані основні положення дисертації, висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження отриманих результатів. Текст роботи повністю написаний авторкою особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та були обговорені на ІХ Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 2005), на VІІІ з’їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Івано-Франківськ, 2005), на конференції лікарів-інтернів, магістрів, клінічних ординаторів “Актуальні питання клінічної медицини” (Полтава, 2005), на республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Неотложные состояния в кардиоревматологии в практике терапевта и педиатра” (Феодосія, 2005), на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Варіабельність артеріального тиску і серцевого ритму як фактори серцево-судинних ускладнень” (Полтава, 2005), на підсумковій науковій конференції молодих учених “Медична наука – 2005” (Полтава, 2005), на ІV Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Ужгород, 2006), на XІ конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Полтава, 2006), на конференції лікарів-інтернів, магістрів, клінічних ординаторів “Актуальні питання клінічної медицини” (Полтава, 2006).

Апробація дисертаційної роботи була проведена на засіданні апробаційної ради № 1 вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (протокол № 19 від 25.06.08).

Публікації. **Матеріали, які ввійшли до дисертаційної роботи, були опубліковані в 32 наукових працях, серед яких 10 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 деклараційний патент України на корисну модель та 21 теза доповідей у матеріалах наукових з’їздів, конгресів і науково-практичних конференцій.**

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 103 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями, 13 рисунками. Список використаної літератури містить 170 джерел, з них 59 на російській та українській мові, та 111 джерел закордонних авторів.

##### *Основний зміст роботи*

**Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань було обстежено 214 осіб. З метою визначення змін цитокінового, імунного статусів, ремоделювання серця та судин дослідили 80 хворих на ГХ ІІ стадії (основна група), в тому числі 28 - у поєднанні із ЗППБС. Групи порівняння: 72 хворих на ГХ ІІ-ІІІ стадій у поєднанні з ІХС, в тому числі 59 - у поєднанні із ЗППБС; 16 хворих на ЗППБС; 46 здорових осіб контрольної групи.

Хворих із ГХ розподіляли на підгрупи на підставі наявності факторів ризику прогресуючого, ускладненого пребігу, зокрема за станом ремоделювання сонних і периферичних артерій, тобто за потовщенням товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ>0,9 мм) (за даними Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського кардіологічного товариства (ESC) 2007 р. (Д. Манчиа, 2007).

Обстеження виконували до призначення лікування; у разі вживання хворим препаратів - у кінці 7-10- денного безмедикаментозного періоду.

Діагноз ГХ ІІ стадії визначали відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського кардіологічного товариства (ESC) з лікування артеріальної гіпертензії 2007 р. та відповідно до стандартів надання допомоги кардіологічним хворим за наказом № 436 Міністерства охорони здоров’я України від 03.07.06.

Для диференціювання змін імунного статусу, ремоделювання серця дослідили 43 хворих на ГХ (основна група), в тому числі 28 - у поєднанні із ЗППБС. Клінічна характеристика хворих на ГХ: 43 хворих мали ГХ ІІ стадії. Усі хворі мали гіпертензивне серце із різною вираженістю хронічної серцевої недостатності (ХСН). ХСН визначали за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів: у 42 (98 %) хворих спостерігалася ХСН I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком II функціонального класу (ФК) за NYHA; у 1 (2 %) - IIA ст., II ФК за NYHA. Основну групу хворих на ГХ поділили на 2 підгрупи: перша підгрупа – хворі на ГХ, друга підгрупа - хворі на ГХ у поєднанні із ЗППБС, зокрема хронічним холециститом та хронічним панкреатитом. Вік досліджених основної групи – 38-58 років. За статтю в першу основну підгрупу входило 9 (60 %) чоловіків та 6 (40 %) жінок, у другу - 14 (50 %) чоловіків та 14 (50 %) жінок.

Досліджено 3 групи порівняння: перша група – хворі на ГХ у поєднанні з ІХС, друга група – хворі на ГХ у поєднанні з ІХС та ЗППБС, третя – хворі із ЗППБС.

Контрольна група складалась із 24 практично здорових осіб 32-55 років.

Для диференціювання змін цитокінового, імунного статусів, ремоделювання серця і судин дослідили 37 хворих на ГХ (основна група), серед них 25 (68 %) чоловіків та 12 (32 %) жінок. Клінічна характеристика основної групи хворих: 37 хворих мали ГХ ІІ стадії. Усі хворі мали гіпертензивне серце із різною вираженістю ХСН. ХСН визначали за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів: у 23 (62 %) хворих спостерігалась ХСН I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком, II ФК за NYHA; у 14 (38 %) - IIA ст., III ФК за NYHA. Вік досліджених – 43-58 років.

Група порівняння хворих на ІХС, зокрема стабільну стенокардію напруження II-IV класів або кардіосклероз атеросклеротичний із СН у поєднанні з ГХ II-III ст. (група 3) охоплювала 20 хворих, у тому числі 14 (70 %) чоловіків та 6 (30 %) жінок віком – 50-81 рік.

Контрольна група (група 4) складалась із 22 практично здорових осіб 38-54 років, серед них 7 (32 %) чоловіків та 15 (68 %) жінок.

Для диференціювання змін співвідношення ремоделювання сонних, плечових артерій та серця, цитокінового обміну групу хворих на ГХ поділили на 4 підгрупи: перша підгрупа – з двобічним збільшенням ТІМ сонних артерій, друга – зі збільшенням діаметра однієї з сонних артерій, третя – зі зменшенням діаметра однієї з сонних артерій, четверта - без ураження сонних та плечових артерій. У першу підгрупу входили 8 (22 %) хворих із 37 із двобічним ураженням сонних артерій у вигляді збільшення ТІМ (за межу норми значення ТІМ приймали його товщину до 0,9 мм, потовщенню ТІМ відповідало значення між 1-1,29 мм, критерій бляшки – ТІМ≥1,3 мм).

Для диференціювання змін співвідношення ремоделювання артерій нижніх кінцівок і серця, цитокінового обміну групу хворих на ГХ поділили на 3 підгрупи за рівнем поширеності та вираженості уражень артерій нижніх кінцівок: перша підгрупа – з максимальним рівнем, друга – з помірним, третя – з мінімальним.

Для диференціювання змін співвідношення ремоделювання серця, судин та цитокінового обміну основну групу хворих на ГХ поділили на 2 підгрупи: перша підгрупа – зі збільшенням ТІМ артерій, друга – зі збільшенням або зменшенням діаметра артерій.

Для встановлення діагнозу використовували загальноклінічні, лабораторно-біохімічні й інструментальні методи. Для визначення стану прозапальних процесів проводили фенотипування лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл (В.В. Меньшикова, 1973), визначали функціональний стан нейтрофілів за фагоцитарним індексом та числом (К.А. Лебедев, 1990; Л.В. Беркало, 2003), рівень циркулюючих імунних комплексів методом Digeon (Дж.Б. Забрисски, 1984; Л.В. Беркало, 2003), імуноглобулінів A, M, G імуноферментним методом (Л.В. Беркало, 2003; К.А. Лебедев, 2003). Твердофазним імуноферментним методом досліджували рівень ІЛ-1β, -6, -8, -10, СРБ, ФНП α.

Ехокардіоскопічно визначали морфофункціональні зміни серця.

Дуплексне доплер-ехографічне сканування периферичних і загальних сонних артерій із визначенням ТІМ та діаметра судин проводили в B-режимі на апараті “LOGIQ 400” (США). Це дослідження дозволило оцінити ступінь ремоделювання судин, зокрема за ТІМ, діаметром артерій; внутрішньостінкове судинне напруження.

За даними холтерівського електрокардіографічного та добового моніторування АТ (система “Кардіотехніка 4000АТ”) визначали циркадний індекс частоти серцевих скорочень, середню частоту серцевих скорочень удень і вночі, денний та нічний хронотропні резерви, середній діастолічний денний та нічний АТ, середній систолічний денний та нічний АТ, зміни сегмента ST удень та вночі, співвідношення частоти серцевих скорочень та АТ, денний і нічний інотропні резерви; добові особливості та коливання АТ (non-dipper, dipper, over dipper, night-peaker).

Статистичний аналіз отриманих результатів охоплював параметричні (двовибірковий t критерій Ст’юдента для 2-х незалежних вибірок варіабельностей, дисперсійний аналіз ANOVA, методи множинних порівнянь груп за Tukey HSD, Bonferroni якщо відхилення були гомогенними за тестом Levene, а в разі відсутності гомогенності - за критеріями Tamhane’s T2, Games-Howell, кореляція за Pearson) та непараметричні (тести Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, критерій знаків, кореляція за Spearman) методи (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004). Обчислювали значення середньої арифметичної величини (М), стандартної помилки середньої величини (SEM), стандартне відхилення (SD), 95% довірчі інтервали для середньої (95% СІ), медіану (Med), нижні та верхні квартилі (Q). Отримані дані аналізували також методом системного моделювання (А.Е. Ades, 2003; S.I. Bernad, 2003) із використанням символьної комп’ютерної математики (за програмою Mathematica, version 4.1. for Windows Release, Wolfram Research Inc., 1988-2000; Maple 7.00, Waterloo Maple Inc., 1981- 2001).

**Результати дослiдження та їх обговорення.** В результаті обстеження хворих на ГХ були виявлені певні зміни цитокінового й імунного статусів, ремоделювання серця та судин, що представлено статистичними даними в такій послідовності: M±SEM; SD; 95% СІ; Med; Q.

Для хворих на ГХ ІІ стадії було характерним підвищення рівня лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, тоді як при поєднанні ГХ ІІ стадії із ЗППБС остання сприяла підвищенню рівнів CD3+-, CD16+-, CD22+-клітин, імуноглобуліну А, фагоцитарного індексу та числа нейтрофілів. У хворих на ГХ у поєднанні з ІХС співвідношення CD4+-клітин/CD8+-клітин було найменшим. Отже, ГХ характеризується прозапальними змінами клітинного та гуморального імунітету, про що свідчить підвищення рівня лімфоцитів, зокрема CD3+-, CD16+-, CD22+-клітини, циркулюючих імунних комплексів, імуноглобуліну А. Супутня ЗППБС, особливо в поєднанні із ІХС, потенціює ці негативні зрушення, сприяє розвитку імунодефіцитного стану, про що свідчить зниження значення співвідношення CD4+/CD8+-клітин. Отримані результати обстеження хворих на ГХ ІІ стадії можна представити відповідними статистичними даними, а саме: лімфоцити - 41,00±4,71 %; 12,45; (29,20-37,05); 44,00; (33,00-49,00) Рmw=0,04; циркулюючі імунні комплекси - 90,14±2,55 %; 6,74; (83,91-96,38); 92,00; (90,00-92,00) PANOVA=0,001, а у хворих на ГХ у поєднанні із ЗППБС такими даними: CD3+-клітини - 33,12±2,04 %; 10,39; (28,92-37,31); 29,00; (25,00-41,00) Рmw=0,021; CD16+-клітини - 27,46±2,03 %; 10,75; (23,30-31,63); 25,50; (19,00-33,00) Рmw=0,014; CD22+-клітини - (24,15±2,34 %; 12,15; (19,34-28,95); 20,00; (16,00-32,00) Рmw=0,016; імуноглобулін А - 2,53±0,17 мг/мл; 0,85; (2,17-2,88); 2,45; (2,00-3,14) Рmw=0,016; фагоцитарний індекс нейтрофілів через 30 хв. після інкубації - 67,74±4,32 %; 22,46; (58,86-76,63); 74,00; (50,00-88,00) Рkw=0,009, PANOVA=0,007, Рmw=0,001; фагоцитарне число нейтрофілів через 30 хв. після інкубації - (4,50±0,58; 3,02; (3,31-5,69); 4,10; (2,20-6,00) Рkw=0,035, PANOVA=0,020.

У хворих на ГХ ІІ стадії, зокрема в поєднанні із ЗППБС, ІХС виявляли різні рівні вираженості ремоделювання серця, зокрема за рівнем потовщення товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки ЛШ (ТЗС ЛШ), маси міокарда (ММ ЛШ) та індексу маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ), що призводило до збільшення кінцево-діастолічного розміру (КДР ЛШ) та об’єму ЛШ (КДО ЛШ), кінцево-систолічного розміру (КСР ЛШ) та об’єму ЛШ (КСО ЛШ). Отримані результати обстеження хворих на ГХ ІІ стадії можна представити відповідними статистичними даними, а саме: МШП - 1,28±0,11 см; 0,30; (1,03-1,53); 1,20; (1,10-1,35) Рkw=0,045, Рmw=0,006; у хворих на ГХ та ІХС із ЗППБС такими даними: КДР ЛШ - 5,91±0,08 см; 0,70; (5,75-6,08); 5,90; (5,60-6,40) Рmw=0,017; КСР ЛШ - 4,33±0,08 см; 0,66; (4,17-4,49); 4,20; (3,90-4,63) Рmw=0,025; КДО ЛШ - 176,60±5,42 мл; 45,64; (165,80-187,40); 173,21; (153,66-208,52) Рmw=0,019; КСО ЛШ - 87,21±3,90 мл; 32,83; (79,44-94,98); 78,58; (65,91-97,34) Рmw=0,024; ММ ЛШ - 291,83±8,12 г; 68,46; (275,63-308,03); 292,00; (240,00-333,00) Рmw=0,050.

Згідно з ехокардіоскопічним дослідженням у групи хворих на ГХ ексцентричну гіпертрофію ЛШ діагностували у 73 %, концентричну гіпертрофію – у 27 %. Інші геометричні типи ЛШ, зокрема нормальна геометрія та концентричне ремоделювання в цій групі хворих не виявлені. У групи хворих на ГХ у поєднанні із ЗППБС виявлено нормальну геометрію ЛШ у 4 % хворих, ексцентричну гіпертрофію ЛШ – у 68 %, концентричну гіпертрофію – у 29 %.

Параметричний і непараметричний кореляційні аналізи показників імунологічної реактивності (відносний та абсолютний рівні лімфоцитів, CD3+-, CD4+-клітин, відносний рівень CD8+-, CD16+-, CD22+-клітин, фагоцитарний індекс та число нейтрофілів після 30 хв. інкубації, рівень циркулюючих імунних комплексів, імуноглобуліну А) та ехокардіоскопічних ознак ремоделювання серця (розмір аорти на рівні клапанів, діаметр аорти, товщина МШП, ТЗС ЛШ, відносна товщина стінки ЛШ (ВТС ЛШ), КДР та КДО ЛШ, КДР правого шлуночка (ПШ), КДР лівого передсердя (ЛП), фракція викиду (ФВ), ІММ ЛШ) дозволили виявити між ними певні зв’язки. У групи хворих на ГХ ІІ стадії кореляція за Пірсоном коливалася в межах від 0,954 до 0,999, Р - від 0,001 по 0,046. У групи хворих на ГХ у поєднанні із ЗППБС кореляція за Пірсоном коливалася в межах від 0,525 по 0,643, Р - від 0,002 по 0,015; кореляція за Спірменом коливалася в межах від 0,501 по 0,767, Р - від 0,005 по 0,041.

Отже, за даними виконаного дослідження з’ясовано, що у хворих на ГХ у поєднанні із ЗППБС імунологічні зрушення, вираженість запального процесу є важливою ланкою індивідуальних механізмів патогенезу, предиктором прогресування ГХ (В.О. Бобров, 2004), приєднання атеросклерозу, ІХС (О.В. Коркушко, 2003), ремоделювання серця (Г.В. Дзяк, 2006; В.Е. Strauer, 2003).

У хворих з ізольованою ГХ та в поєднанні з ІХС виявили різні ступені ремоделювання серця, сонних і периферичних артерій, дисбаланс між прозапальними (ІЛ-1β, -6, -8, СРБ, ФНПα) та протизапальними (ІЛ-10) цитокінами.

У хворих на ГХ із максимальним рівнем поширеності та вираженості уражень артерій нижніх кінцівок були збільшені діаметр аорти, ТЗС ЛШ (1,19±0,05 см; 0,16; (1,08-1,30); 1,20; (1,09-1,26) Рmw=0,019), КСР ЛШ, КСО ЛШ (96,18±9,09 мл; 28,74; (75,62-116,74); 92,45; (77,49-104,97) Рkw=0,001, Рmw=0,032, Рmw=0,001) та зменшена ФВ (45,1±3,18 %; 10,05; (37,91-52,29); 45,50; (35,50-53,25) Рkw=0,001, Рmw=0,032, Рmw=0,001).

За даними холтерівського моніторування у підгрупи хворих із помірним рівнем поширеності та вираженості уражень артерій нижніх кінцівок хронотропний резерв удень був зменшеним (54,56±3,38; 10,15; (46,75-62,36); 51,00; (49,50-64,00) у порівнянні з підгрупою хворих із мінімальним рівнем ураження судин (72,14±8,92; 23,68; (50,24-94,04); 68,00; (55,00-73,00) Рmw=0,020).

У хворих на ГХ СРБ був найбільшим у групах із мінімальним (0,08±0,02 мг/л; 0,05; (0,04-0,08); 0,06; (0,04-0,11) і помірним (0,07±0,006 мг/л; 0,02; (0,06-0,08); 0,07; (0,05-0,09) рівнями поширеності та вираженості уражень артерій нижніх кінцівок у порівнянні з максимальними процесами (0,05±0,01 мг/л; 0,05; (0,02-0,08); 0,03; (0,02-0,08) Рkw=0,039, Рmw=0,034, Рmw=0,034). Такі зміни рівня СРБ у хворих на ГХ із мінімальним і помірним рівнями поширеності та вираженості уражень артерій нижніх кінцівок у порівнянні з хворими з максимальним рівнем можна пояснити більшим значенням СРБ на початковому етапі ураження.

Виявляли паралельність між ремоделюванням артерій нижніх кінцівок та змінами КСР ЛШ і КСО ЛШ, КДР ЛП, а також аорти з відповідним зниженням функціональних можливостей міокарда, інотропного і хронотропного резервів: чим більше було ремоделювання артерій нижніх кінцівок, тим більшими були зміни цих показників.

Найнижчий рівень ІЛ-10 був у хворих на ГХ зі збільшенням ТІМ (141,47±141,47 пг/мл; 547,90; (161,95-444,88); 0,00; (0,00-0,00) Рmw=0,027). Рівень ІЛ-10 у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС (332,75±214,98 пг/мл; 961,44; (117,22-782,72); 0,00; (0,00-0,00) наближався до рівня ІЛ-10 у попередній групі, що свідчить про близькість цих груп. Якщо для хворих на ГХ зі збільшенням ТІМ рівень потовщення був від 1 мм до 1,29 мм, то у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС – від 1,3 мм і більше, тобто межа між ними незначна. Група хворих на ГХ зі збільшенням ТІМ найбільш наближена до групи хворих на ГХ у поєднанні з ІХС. Подальше потовщення ТІМ призводить до утворення атеросклеротичної бляшки. ІЛ-10 уповільнює перехід до збільшення ТІМ. Найвищий рівень ІЛ-8 був у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС (37,83±15,86 пг/мл; 70,94; (4,63-71,03); 12,00; (7,50-30,25) Рmw=0,033), а у хворих на ГХ – дещо нижчий (22,30±7,12 пг/мл; 27,56; (7,04-37,56); 9,00; (6,00-27,00). У хворих на ГХ у поєднанні з ІХС запалення сприяє переходу атеросклеротичної бляшки зі стабільного стану в нестабільний. Рівень ІЛ-6 був найнижчим у хворих на ГХ зі збільшенням або зменшенням діаметра артерій (6,64±3,89 пкг/мл; 18,26; (1,46-14,73); 0,00; (0,00-1,00) Рmw=0,035) у порівнянні з хворими на ГХ зі збільшенням ТІМ (12,13±3,45 пкг/мл; 13,36; (4,74-19,53); 10,00; (0,00-24,00) та хворими на ГХ у поєднанні з ІХС (8,70±2,68 пкг/мл; 12,00; (3,08-14,32); 0,02; (0,00-17,50). Найвищий рівень СРБ був у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС (0,09±0,01 мг/л; 0,07; (0,05-0,12); 0,09; (0,02-0,13) Рmw=0,035), дещо нижчий - у хворих на ГХ (0,07±0,01 мг/л; 0,05; (0,04-0,10); 0,06; (0,03-0,09). Рівень ФНПα був найвищим у хворих на ГХ зі збільшенням або зменшенням діаметра артерій (186,96±115,09; 539,80; (52,37-426,30); 0,00; (0,00-12,25) у порівнянні з хворими на ГХ зі збільшенням ТІМ та хворими на ГХ у поєднанні з ІХС (24,65±22,94; 102,61; (23,37-72,67); 0,00; (0,00-0,01) Рmw=0,017).

Хворі на ГХ ІІ стадії мали різні типи поєднання ремоделювання сонних, плечових, стегнових, гомілкових артерій за рівнем поширеності та вираженості уражень артерій (рис. 1).

Рис. 1. Типи співвідношення ремоделювання сонних, плечових і стегнових, гомілкових артерій у хворих на гіпертонічну хворобу

У хворих на ГХ залежно від рівня вираженості та поширеності уражень сонних, плечових, стегнових, гомілкових артерій визначили певні відхилення морфофункціональних показників серця. Розмір аорти на рівні клапанів (1,84±0,07 см; 0,29; (1,69-2,00); 1,80; (1,80-2,00) Рmw=0,027, Рkw=0,006) та ФВ (56,68±2,14 %; 9,32; (52,19-61,17); 59,00; (53,00-63,00) Рmw=0,025) були найбільшими у хворих на ГХ зі збільшенням або зменшенням діаметра артерій у порівнянні з хворими на ГХ у поєднанні з ІХС, хворими на ГХ зі збільшенням ТІМ. КДР і КДО ЛШ, ММ ЛШ були найбільшими у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС у порівнянні з хворими на ГХ зі збільшенням ТІМ, хворими на ГХ зі збільшенням або зменшенням діаметра артерій. КСР та КСО ЛШ були найменшими у хворих на ГХ зі збільшенням або зменшенням діаметра артерій у порівнянні з хворими на ГХ зі збільшенням ТІМ, хворими на ГХ у поєднанні з ІХС. Значення ВТС ЛШ було найменшим у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС у порівнянні з хворими на ГХ зі збільшенням або зменшенням діаметра артерій. Згідно з ехокардіоскопічним дослідженням у групи хворих на ГХ виявлено нормальну геометрію ЛШ у 3 % хворих, ексцентричну гіпертрофію ЛШ – у 76 %, концентричну гіпертрофію – у 22 %.

За даними холтерівського моніторування хронотропний резерв уночі був найбільшим у хворих на ГХ зі збільшенням ТІМ (47,25±8,30; 23,47; (27,63-66,87); 39,50; (28,00-70,25) у порівнянні з хворими на ГХ у поєднанні з ІХС (36,73±3,61; 12,00; (28,67-44,79); 40,00; (24,00-50,00) Рmw=0,033). Систолічний тиск уночі був найвищим у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС (126,00±3,03 мм рт. ст.; 10,06; (119,24-132,76); 125,00; (117,00-130,00) у порівнянні з хворими на ГХ зі збільшенням або зменшенням діаметра артерій (120,00±3,71 мм рт. ст.; 12,84; (111,84-128,16); 117,50; (112,75-122,25) та хворими на ГХ зі збільшенням ТІМ (110,38±5,43 мм рт. ст.; 15,35; Рkw=0,027; PANOVA=0,042).

Зіставлення індивідуальної цитокінової активності з вираженістю ремоделювання судин дозволило діагностувати на початковій стадії підвищення рівня як прозапальних (ІЛ-1β - понад 50 пкг/мл та/або ІЛ-6 - понад 5 пкг/мл та/або ІЛ-8 - понад 30 пг/мл та/або СРБ - понад 8,2 мг/л та/або ФНПα - понад 50 пкг/мл), так і протизапальних (ІЛ-10 - понад 70 пг/мл) цитокінів із мінімальною кількістю уражених артерій (1-2 артерії), з подальшим переважним підвищенням рівня прозапальних цитокінів та зниженням рівня протизапального ІЛ-10 (ІЛ-10 - нижче 3 пг/мл) в поєднанні з ремоделюванням 3-4 артерій з потовщенням ТІМ від 1 до 1,29 мм; у разі зниження рівня як прозапальних, так і протизапальних цитокінів у поєднанні з потовщенням ТІМ у максимальній кількості артерій (понад 4 артерії) діагностували ремоделювання серцево-судинної системи внаслідок синдрому споживання проремоделяційних та протиремоделяційних факторів, прозапальних і протизапальних цитокінів (рис. 2).

Численні вогнища активації протизапальних цитокінів у відповідь на прозапальні процеси внаслідок ураження інтими судин механічними, прооксидантними факторами

Споживання чинників протизапального захисту (протизапальних цитокінів, антиоксидантів)

Дифузна активація прооксидантних, прозапальних факторів, зокрема таких цитокінів як ІЛ-1β та/або ІЛ-6, та/або ІЛ-8, та/або СРБ, та/або ФНП α, дифузне ушкодження мембран клітин органів-мішеней

Вторинна дезактивація протизапальних цитокінів

Рис. 2. Синдром запалення споживання у хворих на гіпертонічну хворобу

**ВИСНОВКИ**

У дисертації встановлені особливості ремоделювання загальних сонних, периферичних артерій і серця, стан цитокінового обміну у хворих на гіпертонічну хворобу, зокрема в поєднанні з хронічною запальною патологією панкреатобіліарної системи, як передумови корекції лікування, призначення протизапальних, антицитокінових препаратів, модуляторів ремоделювання серцево-судинної системи.

1. У хворих на гіпертонічну хворобу виявлено 4 типи ремоделювання загальних сонних та периферичних артерій: збільшення товщини комплексу інтима-медіа від 1 до 1,29 мм (3 %), дилатація внутрішнього діаметра артерій (8 %), зменшення діаметра артерій (16 %), змішаний тип (73 %).
2. У хворих на гіпертонічну хворобу наявні такі типи геометрії лівого шлуночка: нормальна геометрія (3 %), ексцентрична (76 %) та концентрична гіпертрофія (22 %).
3. Установлено поєднання впливу надмірної активності прозапальних (інтерлейкін-1β - понад 50 пкг/мл, та/або інтерлейкін-6 - понад 5 пкг/мл, та/або інтерлейкін-8 - понад 30 пг/мл, та/або С-реактивний білок - понад 8,2 мг/л, та/або фактор некрозу пухлин α – понад 50 пкг/мл) і зниження активності протизапальних цитокінів (інтерлейкін-10 - нижче 3 пг/мл) на процеси ремоделювання міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу.
4. Діагностика прогресуючого ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби ІІ стадії із застійною серцевою недостатністю ґрунтується на наявності ремоделювання сонних та периферичних артерій, серця з проявами міокардіальної, а в деяких хворих - відносної вінцевої недостатності в поєднанні з дисбалансом прозапальних і протизапальних цитокінів. Системний характер уражень серцево-судинної системи провокується синдромом споживання проремоделяційних і протиремоделяційних факторів, прозапальних та протизапальних цитокінів. На початковій стадії цього синдрому визначаємо підвищення рівня як прозапальних, так і протизапальних цитокінів із мінімальною кількістю уражених артерій із подальшим переважним підвищенням рівня прозапальних та зниженням рівня протизапальних цитокінів і ремоделюванням 3-4 артерій і більше з потовщенням комплексу інтима-медіа від 1 до 1,29 мм, прогресування потовщення останнього в максимальній кількості артерій на фоні зниження рівня як прозапальних, так і протизапальних цитокінів.
5. **Для хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із запальною патологією панкреатобіліарної системи характерними є підвищення рівня CD3+- (33,12±2,04 % і 28,29±1,44 %, Р=0,025), CD16+- (27,46±2,03 % і 20,67±1,47 %, Р=0,025), CD22+-клітин (медіана – 20,00 %; нижні та верхні квартилі: (16,00 %-32,00 %) і 15,50 %; (12,00 %-22,25 %); Р за Mann-Whitney=0,016), фагоцитарної реактивності нейтрофілів, про що свідчить підвищений рівень фагоцитарного індексу (67,74±4,32 % і 46,96±3,35 %, Р=0,007) та фагоцитарного числа (4,50±0,58 і 2,32±0,18, Р=0,020) нейтрофілів після 30 хв. інкубації.**
6. **Математичне моделювання алгоритмів діагностики синдрому запалення споживання в ускладненому перебігу гіпертонічної хвороби дозволяє представити патогномонічні показники у вигляді функцій, аргументів, систем рівнянь.**

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для підвищення точності та своєчасної діагностики прогресуючого ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби ІІ стадії із застійною серцевою недостатністю доцільно проводити комплексне обстеження, яке охоплює ехокардіоскопію, дуплексне ультразвукове дослідження сонних і периферичних артерій, холтерівське електрокардіографічне та добове моніторування артеріального тиску, а також оцінювати рівень прозапальних і протизапальних цитокінів.
2. З метою оцінки прогнозу перебігу як передумови диференційованого лікування хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії із застійною серцевою недостатністю рекомендується визначати типи ремоделювання серцево-судинної системи та їх співвідношення з дисбалансом цитокінів, наявністю синдрому запалення споживання протизапальних факторів.
3. Синдром запалення споживання протизапальних факторів характеризується стадійністю перебігу. Так, на початковій стадії цього синдрому визначається підвищення рівня як прозапальних, так і протизапальних цитокінів із мінімальною кількістю уражених артерій з подальшим переважним підвищенням рівня прозапальних та зниженням рівня протизапальних цитокінів і ремоделюванням 3-4 артерій і більше з потовщенням комплексу інтима-медіа від 1 до 1,29 мм, прогресування у вигляді збільшення кількості артерій з вищезгаданим потовщенням комплексу інтима-медіа на фоні зниження як прозапальних, так і протизапальних цитокінів.
4. Хворим на гіпертонічну хворобу, особливо в поєднанні з супутньою запальною патологією панкреатобіліарної системи рекомендується призначати протизапальні, антицитокінові препарати, модулятори ремоделювання серцево-судинної системи на фоні вживання антагоністів кальцію, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, сартанів, діуретиків.

**СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Соломатіна Л.В. Особливості фагоцитарної реактивності нейтрофілів у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2005. – Т. 5, Вип. 4 (12). – С. 42-44.
2. Соломатіна Л.В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2005. – Вип. 4. – С. 98-104.
3. Соломатіна Л.В. Клітинна імунологічна реактивність у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Одеський медичний журнал. – 2006. - № 1 (93). – С. 57-59.
4. Соломатіна Л.В. Особливості клітинної та гуморальної імунологічної реактивності у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із запальною патологією внутрішніх органів // Медичні перспективи. – 2006. – Т. ХІ, № 1. – С. 28-32.
5. Соломатіна Л.В. Гуморальна імунологічна реактивність у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Запорожский медицинский журнал. – 2006. - № 3. – С. 71-73.
6. Соломатіна Л.В. Особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою // Кровообіг та гемостаз. – 2006. - № 4. – С. 35-38.
7. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби // Український медичний часопис. – 2007. - № 4/60. – С. 53-55. *Автором самостійно проведено збір матеріалу та його аналіз. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
8. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В., Запорожська Н.М. Прозапальні фактори у хворих на гіпертонічну хворобу як об’єкт медикаментозного втручання // Український медичний часопис. – 2008. - № 2/64. – С. 51-53. *Автором самостійно проведено збір матеріалу та його аналіз. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
9. Соломатіна-Дакало Л.В. Cпіввідношення ремоделювання артерій нижніх кінцівок та серця, особливості цитокінового статусу у хворих на гіпертонічну хворобу // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2008. – Вип. 2. – С. 115-120.
10. Соломатіна-Дакало Л.В. Cпіввідношення ремоделювання сонних, плечових артерій та серця, особливості цитокінового статусу у хворих на гіпертонічну хворобу // Проблеми екології та медицини. – Полтава, 2008. – Т. 12, № 1-2. – С. 25-29.
11. Пат. № 13884 UA, МПК А61В5/00 Спосіб діагностики потенціювання ремоделяційних та запальних ефектів гіпертонічної хвороби / Л.В. Соломатіна-Дакало (UA). - № 200808551; Заяв. 27.06.08; Опубл. 15.09.08, Бюл. № 8.
12. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Третяк Н.Г., Шевченко Т.І., Ровинська А.І., Соломатіна Л.В. Діагностика адаптаційних ішемічних і реперфузійних синдромів у хворих на ішемічну хворобу серця // Метаболічний синдром – вектор сумісних зусиль у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань: тези конференції. – Одеса, 2004. – С. 49-50. *Автором самостійно проведено збір матеріалу, виконано клінічне обстеження хворих, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку.*
13. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Третяк Н.Г., Шевченко Т.І., Ровинська А.І., Соломатіна Л.В. Системна гемодинамічна реакція на периферичну ішемію-реперфузію як передумова індивідуалізації лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією // Метаболічний синдром – вектор сумісних зусиль у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань: тези конференції. – Одеса, 2004. – С. 51-52. *Автором самостійно проведено збір матеріалу, виконано клінічне обстеження хворих, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку.*
14. Воробйов Є.О., Кулішов С.К., Соломатіна Л.В., Третяк Н.Г., Шевченко Т.І., Петренко В.О., Савченко О.Г., Черевко О.А. Стрес-гемодинамічні та імунологічні аспекти діагностики і лікування хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Наука і освіта 2005: матеріали VІІІ міжнародної науково-практичної конференції. – Дніпропетровськ, 2005. – С. 4-8. *Автором самостійно проведено збір матеріалу. Самостійно проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними, виконані фенотипування лімфоцитів та імунологічні методики. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз результатів. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
15. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В., Третяк Н.Г., Вакуленко К.Є. Моделювання патологічних станів у хворих на серцево-судинну патологію як передумова якісної діагностики та лікування у світлі доказової медицини // Ювілейний VІІІ з’їзд Всеукраїнського Лікарського товариства: тези стендових доповідей. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 11. *Самостійно проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними, виконані імунологічні методики. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз результатів, математичне моделювання алгоритмів діагностики дисфункції імунної системи. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
16. Соломатіна Л.В. Імунні зрушення у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів як передумова корекції лікування // ІХ Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих учених: Матеріали конгресу. – Тернопіль, 2005. – С. 30.
17. Соломатіна Л.В., Черевко О.А. Імунна та системно-гемодинамічна реактивність у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // ІІІ Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених: матеріали конференції. – Ужгород, 2005. – С. 155-156. *Автором самостійно проведено збір матеріалу. Самостійно проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними, виконані фенотипування лімфоцитів та імунологічні методики. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз результатів. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
18. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В., Третяк Н.Г., Вакуленко К.Є., Черевко О.А. Символьне комп’ютерно-математичне моделювання гуморальної імунологічної реактивності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична інформатика 2005»: Матеріали конференції. – Тернопіль, 2005. – С. 31-33. *Автором самостійно проведено збір матеріалу. Самостійно проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними, виконані фенотипування лімфоцитів та імунологічні методики. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз результатів. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
19. Соломатіна Л.В. Артеріальна гіпертензія в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів як фактор ризику потенціювання погіршення імунологічної реактивності // Зб. наукових праць І національного конгресу лікарів внутрішньої медицини: додаток “Ліки України”. – К., 2005. – С. 86.
20. Соломатіна Л.В. Імунологічні аспекти діагностики та лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Актуальні питання клінічної медицини: Тези доповідей. – Полтава, 2005. – С. 73.
21. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В., Третяк Н.Г., Сорокіна С.І. Символьне комп’ютерно-математичне моделювання фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // The science: theory and practice. Materials of international scientifical-practical conference. – Prague, Dnepropetrovsk, Belgorod, 2005. – P. 35-37. *Самостійно проведено відбір хворих і клінічне спостереження за ними, виконані фенотипування лімфоцитів та імунологічні методики. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз результатів. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
22. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Третяк Н.Г., Соломатіна Л.В., Сорокіна С.І. Особливості діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда, ускладненого синдромом пероксидації споживання // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2005. - С. 115-116. *Автором самостійно проведено збір матеріалу та підготовку роботи до друку.*
23. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Вакуленко К.Є., Соломатіна Л.В. Бінодальна хвороба з сінкопальними проявами: механізми патогенезу, критерії діагностики, принципи лікування // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2005. - С. 116. *Автором самостійно проведено збір матеріалу та підготовку роботи до друку.*
24. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В., Третяк Н.Г., Вакуленко К.Є. Імунологічна реактивність у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів як об’єкт символьного комп’ютерного математичного аналізу та моделювання // Клиническая информатика и телемедицина: Материалы научно-практической конференции «Компьютерная медицина’2005». – Харьков, 2005. – С. 121. *Самостійно проведено відбір хворих і клінічне спостереження за ними, виконані фенотипування лімфоцитів та імунологічні методики. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз результатів. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
25. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Вакуленко К.Є., Соломатіна Л.В., Третяк Н.Г., Кудря І.П. Діагностика аритмій з мебіусподібною просторовою спрямованістю у хворих на бімодальну хворобу // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2005. – Т. 5, Вип. 3 (11). – С. 59. *Автором самостійно проведено збір матеріалу та підготовку роботи до друку.*
26. Вакуленко К.Є., Кулішов С.К., Кудря І.П., Соломатіна Л.В., Третяк Н.Г. Особливості циркадної хронотропної та інотропної реактивності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2005. – Т. 5, Вип. 3 (11). – С. 50. *Автором самостійно проведено збір матеріалу, виконані клінічне обстеження хворих, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку.*
27. Соломатіна Л.В. Кореляція між імунологічним статусом та ремоделюванням серця у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2005. – Т. 5, Вип. 4 (12). – С. 76.
28. Соломатіна Л.В. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від типу ремоделювання серця та імунного статусу // Матеріали ІV міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених: Тези доповідей. – Ужгород, 2006. – С. 74-75.
29. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В., Вакуленко К.Є., Кудря І.П., Латоха І.О. Топологія і теорія катастроф в аналізі порушень ритму і провідності // XІ конгрес світової федерації українських лікарських товариств: тези доповідей. – Полтава, Київ, Чикаго, 2006. – С. 290-291. *Автором самостійно проведено збір матеріалу, виконані клінічне обстеження хворих, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку.*
30. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В. Синергетичні принципи символьно-комп’ютерного аналізу та моделювання механізмів патогенезу ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби // XІ конгрес світової федерації українських лікарських товариств: тези доповідей. – Полтава, Київ, Чикаго, 2006. – С. 291. *Автором проведено збір матеріалу. Самостійно проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз результатів, математичне моделювання алгоритмів діагностики. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
31. Соломатіна Л.В., Шевченко Т.І., Запорожська Н.М., Сорокіна С.І. Типи ремоделювання серця, імунної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу як передумова до корекції лікування // XІ конгрес світової федерації українських лікарських товариств: тези доповідей. – Полтава, Київ, Чикаго, 2006. – С. 309. *Автором проведено збір матеріалу. Самостійно проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними. Особисто проведено статистичну обробку і аналіз результатів. Текст повністю підготовлений до друку особисто.*
32. Соломатіна-Дакало Л.В. Детермінанти ремоделювання серця, імунної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу як передумова до корекції лікування // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2006. – Т. 6, Вип. 4 (16). – С. 142-143.

**АНОТАЦІЯ**

Соломатіна-Дакало Л.В. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від типів ремоделювання серця і судин. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія. – Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», Дніпропетровськ, 2008.

Дисертаційна робота присвячена визначенню впливу ремоделювання судин і серця, змін імунної та цитокінової систем на перебіг гіпертонічної хвороби, встановленню критеріїв діагностики індивідуальних механізмів патогенезу як передумови корекції лікування.

Визначені критерії діагностики синдрому споживання проремоделяційних та протиремоделяційних факторів, прозапальних і протизапальних цитокінів та його значення в ускладненому перебігу гіпертонічної хвороби. Цей синдром характеризується поєднанням дисбалансу цитокінів і різними ступенями ремоделювання загальних сонних, периферичних артерій та серця. Уперше показана стадійність перебігу ремоделяційних та запальних процесів серцево-судинної системи. На початковій стадії характерне підвищення рівня як прозапальних, так і протизапальних цитокінів із мінімальною кількістю уражених артерій із подальшим переважним підвищенням рівня прозапальних та зниженням рівня протизапальних цитокінів і ремоделюванням 3-4 артерій і більше з потовщенням комплексу інтима-медіа від 1 до 1,29 мм, прогресування потовщення останнього в максимальній кількості артерій на фоні зниження як прозапальних, так і протизапальних цитокінів.

Розроблені критерії діагностики різних типів ремоделювання артерій, змін геометрії серця, активації клітинного та гуморального імунітету, цитокінової активності у хворих з ізольованою гіпертонічною хворобою та в поєднанні з запальною патологією панкреатобіліарної системи.

Установлені фактори погіршення імунної реактивності, вираженості ремоделювання серця внаслідок поєднання гіпертонічної хвороби із запальною патологією панкреатобіліарної системи.

Сформульовані алгоритми, символьно-комп’ютерно-математичні моделі діагностики ремоделювання серця, імунної дисфункції та їхніх впливів на перебіг гіпертонічної хвороби.

*Ключові слова*: гіпертонічна хвороба, синдром запалення споживання протизапальних цитокінів, ремоделювання серця, судин.

**АННОТАЦИЯ**

Соломатина-Дакало Л.В. Особености течения гипертонической болезни в зависимости от типов ремоделирования сердца и сосудов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. – кардиология. – Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины, ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», Днепропетровск, 2008.

Диссертационная работа посвящена определению влияния ремоделирования сосудов и сердца, изменений иммунной и цитокиновой систем на течение гипертонической болезни, критериев диагностики индивидуальных механизмов патогенеза как предпосылки коррекции лечения.

Работа основана на результатах исследований 214 лиц. С целью определения изменений цитокинового, иммунного статусов, ремоделирования сердца и сосудов исследовали 80 больных гипертонической болезнью ІІ стадии (основная группа), в том числе 28 - в сочетании с воспалительной патологией панкреатобилиарной системы. Группы сравнения: 72 больных гипертонической болезнью ІІ-ІІІ стадий в сочетании с ишемической болезнью сердца, в том числе 59 - в сочетании с воспалительной патологией панкреатобилиарной системы; 16 больных с воспалительной патологией панкреатобилиарной системы; 46 здоровых лиц контрольной группы. Распределение больных с гипертонической болезнью на подгруппы проводили на основании наличия факторов риска прогрессирующего, осложненного течения, в частности по состоянию ремоделирования сонных и периферических артерий.

Всем больным наряду с общепринятыми клинико-лабораторными исследованиями проводили фенотипирование лимфоцитов с использованием моноклональных антител, определяли функциональное состояние нейтрофилов по фагоцитарному индексу и фагоцитарному числу, уровень циркулирующих иммунных комплексов методом Digeon, иммуноглобулинов A, M, G, интерлейкинов-1β, -6, -8, -10, С-реактивного белка, фактора некроза опухолей α иммуноферментным методом; проводили эхокардиоскопическое исследование сердца, дуплексное допплерэхографическое сканирование периферических и общих сонных артерий, холтеровское электрокардиографическое и суточное мониторирование артериального давления.

В диссертации определены особенности ремоделирования общих сонных, периферических артерий и сердца, состояние цитокинового обмена у больных гипертонической болезнью, в том числе в сочетании с хронической воспалительной патологией панкреатобилиарной системы, как предпосылки коррекции лечения, назначения противовоспалительных, антицитокиновых препаратов, модуляторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы. У больных гипертонической болезнью обнаружены 4 типа ремоделирования общих сонных и периферических артерий: увеличение толщины комплекса интима-медиа от 1 до 1,29 мм (3 %), дилатация внутреннего диаметра артерий (8 %), уменьшение диаметра артерий (16 %), смешанный тип (73 %). У больных гипертонической болезнью установили такие типы геометрии левого желудочка: нормальная геометрия (3 %), эксцентрическая (76 %) и концентрическая гипертрофия (22 %). Выявлено сочетание влияния избыточной активности провоспалительных (интерлейкин-1β - свыше 50 пкг/мл и/или интерлейкин-6 - свыше 5 пкг/мл, и/или интерлейкин-8 - свыше 30 пг/мл, и/или С-реактивный белок - свыше 8,2 мг/л, и/или фактор некроза опухолей α – свыше 50 пкг/мл) и снижение активности противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10 – ниже 3 пг/мл) на процессы ремоделирования миокарда у больных гипертонической болезнью. Диагностика прогрессирующего осложненного течения гипертонической болезни ІІ стадии с застойной сердечной недостаточностью базируется на наличии ремоделирования сонных и периферических артерий, сердца с проявлениями миокардиальной, а у некоторых больных - относительной коронарной недостаточности в сочетании с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Системный характер поражений сердечно-сосудистой системы провоцируется синдромом потребления проремоделяционных и противоремоделяционных факторов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Начальная стадия этого синдрома характеризуется повышением уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов с минимальным количеством пораженных артерий с последующим повышением уровня провоспалительных и снижением уровня противовоспалительных цитокинов и ремоделированием 3-4 артерий и больше с утолщением комплекса интима-медиа от 1 до 1,29 мм, прогрессирование последнего в максимальном количестве артерий на фоне снижения уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Для больных гипертонической болезнью в сочетании с воспалительной патологией панкреатобилиарной системы характерным является повышение уровней CD3+-, CD16+-, CD22+-клеток, фагоцитарной реактивности нейтрофилов, о чем свидетельствуют повышенные уровни фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа нейтрофилов после 30 мин. инкубации. Математическое моделирование алгоритмов диагностики синдрома воспаления потребления в осложненном течении гипертонической болезни позволяет представить наиболее значимые показатели в виде функций, аргументов, систем уравнений.

*Ключевые слова:* гипертоническая болезнь, синдром воспаления потребления противовоспалительных цитокинов, ремоделирование сердца, сосудов.

**ANNOTATION**

Solomatina-Dakalo L.V. - The peculiarities of the course of hypertension depending on the types of remodeling of heart and vessels. – Manuscript.

Dissertation for a Candidate’s of Medical Sciences degree by speciality 14.01.11 – Cardiology. – Dnipropetrovsk State Medical Academy Ministry of Health of Ukraine, SI “Institute of Gastroenterology of AMS of Ukraine”, Dnipropetrovsk, 2008.

Dissertation is devoted to determination of remodeling of vessels and heart, changes of immune and cytokine systems, their influence on the course of essential hypertension, establishing diagnostic criterions of individual mechanisms of pathogenesis as the pre-condition to correction of treatment.

The diagnostic criterions of consumption syndrome of proremodeling and anti-remodeling factors, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and its importance in complicated course of essential hypertension were indicated. This syndrome is characterized by the combination of cytokine imbalance and different levels of remodeling of common carotid and peripheral arteries and heart. The stages of course of remodeling and inflammatory process of cardiovascular system were showed at first. The first stage is characterized by the elevation of the level as proinflammatory so as anti-inflammatory cytokines with the minimal quantity of affected arteries, with following rise of proinflammatory and drop of anti-inflammatory cytokines and remodeling three-four arteries and more with thickening of intimae-media complex from 1 to 1,29 mm., progression of thickening the last one in maximum quantity of arteries, drop as proinflammatory so as anti-inflammatory cytokines.

The diagnostic criterions of different types of remodeling of arteries, changes of heart geometry, activation of cell-bound and humoral immunity, cytokine activity in patients with essential hypertension and in combination with inflammatory pathology of pancreatobiliary system were elaborated.

The factors of worsening immune reactivity, expression of heart remodeling because of combination of essential hypertension with inflammatory pathology of pancreatobiliary system were indicated.

The algorithms, symbol-computer-mathematic diagnostic models of heart remodeling, immune dysfunction and their influence on the course of essential hypertension were formulated.

*Key words:* essential hypertension, inflammatory consumption syndrome of anti-inflammatory cytokines, remodeling of heart, vessels.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АТ – артеріальний тиск

ВТС ЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ЗППБС – запальна патологія панкреатобіліарної системи

ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ІЛ – інтерлейкін

ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО ЛШ– кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка

КДР ЛШ– кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка

КСО ЛШ– кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка

КСР ЛШ– кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММ ЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

МШП – товщина міжшлуночкової перегородки

СРБ – С-реактивний білок

ТІМ – товщина комплексу інтима-медіа

ФВ – фракція викиду

ФНПα – фактор некрозу пухлин α

ХСН – хронічна серцева недостатність

Pkw – різниця між групами за даними тесту Kruskal-Wallis (kw)

Pmw – різниця між групами за даними тесту Mann-Whitney (mw)

РANOVA – різниця між групами за даними дисперсійного аналізу варіабельностей

із лінійним характером розподілу (ANOVA)

Соломатіна-Дакало Лариса Вікторівна

Особливості перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від типів

ремоделювання серця та судин

(Автореферат)

Здано 07.10.2008 р. Підписано до друку 30.09.2008 р.

Формат 60х84/16. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman.

Друк офсетний. Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 120 прим. Зам. № 581

Надруковано ДП «Друкарня»

м. Полтава, вул. Фрунзе, 164

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