

О. Н. Сулаєва, В. Ю. Делій
Запорожський державний медичний університет, с. Запорожжє

РОЛЬ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В РАЗВИТИИ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Цель работы – оценка выраженности острого воспалительного ответа при первичных и повторных кровотечениях у пациентов с пептическими язвами гастродуоденальной зоны. Проведена оценка гемограмм и биоптатов краевой зоны язв у пациентов с острым кровотечением из язв желудка или двенадцатиперстной кишки при эффективном гемостазе (1 группа, n=35) и при развитии рецидива кровотечения (2 группа, n=30). Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий количества эритроцитов и тромбоцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Выявлено существенное увеличение концентрации фибриногена и усиление рекрутирования нейтрофилов в краевую зону язв на фоне статистически значимого увеличения количества макрофагов. Реакция неспецифического иммунитета в ответ на повреждение и развитие острого кровотечения сопровождалась снижением ответа тромбоцитов на АДФ и коллаген, при этом агрегационный ответ тромбоцитов на коллаген снижался при коинкубации с лейкоцитами. Таким образом, развитие язвенных кровотечений ассоциировано с выраженной локальной воспалительной реакцией, проявляющейся активацией макрофагов и усилением рекрутирования нейтрофилов в краевую зону язв.

Ключевые слова: пептические язвы, острое кровотечение, воспаление, нейтрофилы, макрофаги.

Несмотря на многолетнее изучение вопросов патогенеза, диагностики и лечения гастродуоденальной патологии, механизмы ulcerogenesis и факторы определяющие гастропротекцию остаются предметом острых дискуссий [1, 8, 14, 17]. На сегодня признано, что помимо действия пептических факторов (ферменты, желчь, соляная кислота), стресса и *H. Pylori*, важную роль в детерминации развития пептических язв играет собственная иммунная система организма человека [3, 6, 13]. Как известно воспаление является стереотипной реакцией на повреждение и неотъемлемым компонентом *H. Pylori*-ассоциированной патологии, включая пептические язвы [5, 16]. Показано, что именно воспаление является причиной прогрессирующей деструкции стенки ГДЗ при обострении и связующим патогенетическим фактором, объединяющим нарушение гемостаза и заживление язв [4, 8, 9, 15]. На основании этого мы предположили, что риск развития повторных кровотечений определяется выраженностью острой воспалительной реакции.

Целью работы было проверка данного предположения, и выяснение механизмов, определяющих прогрессирующую альтерацию и нарушение гемостаза у пациентов с острыми язвенными кровотечениями.

Материал и методы исследования. Проведена оценка гемограмм и биоптатов краевой зоны язв у пациентов с острым кровотечением из язв желудка или двенадцатиперстной кишки с учетом исхода кровотечения: при эффективном гемостазе (1 группа, n=35) и при развитии рецидива кровотечения (2 группа, n=30). При анализе полученных данных учитывали влияние вмешивающихся факторов, включая пол, возраст, локализацию язвенных дефектов, давность кровотечения, язвенный анамнез, наличие эпизодов кровотечения в анамнезе, а также тяжесть кровопотери, оцениваемую по комплексу гемодинамических параметров, включая АД и ЧСС, и показатели гемограммы (количество эритроцитов, концентрация гемоглобина в крови, гематокрит). Кроме того в работе учитывали эндоскопическую картину, оцениваемую по классификации Forrest [4].

При изучении гемограммы учитывали количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, концентрацию фибриногена в плазме крови на момент госпитализации. Параллельно проводили морфологическую оценку биоптатов краевой зоны язв. Биопсийный материал после дегидратации заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-AllanScientific, США) при температуре 56° С. Общеморфологическую оценку срезов толщиной 5-6 мкм проводили при окраске гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по методу Ван Гизона. При морфологическом анализе оценивали состояние сосудов и выраженность ишемии, лейкоцитарную инфильтрацию оценивали по удельной плотности нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, плазматических клеток и лимфоцитов [8]. Для визуализации макрофагов использовали моноклональные антитела к CD68 (DAKO). Оценку количества клеток проводили в 3 разных полях зрения каждого биоптата при увеличении ×200 (окуляр 10, объектив 20). Кроме того, в работе проведен *in vitro* анализ индуцированной агрегации тромбоцитов. Получение богатой и бедной тромбоцитами плазмы осуществлялось стандартным методом [9]. Концентрация тромбоцитов в

богатой тромбоцитами плазме составляла 200-250 тыс/мкл. Измерение агрегации тромбоцитов осуществляли спектрофотометрическим методом на агрегометре Chrono-log (США). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ (50 мкМ/л) и коллаген (20 мг/мл). Для оценки влияния лейкоцитов на тромбогенез, проводили коинкубацию лейкоцитов с тромбоцитами с последующей оценкой агрегации. Для выделения лейкоцитов из крови использовалась стандартная методика центрифугирования на двойном градиенте плотности фикол-урографина ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3/\rho = 1,119 \text{ г/см}^3$) [6]. При оценке модулирующего влияния лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и коллагеном, взвесь лейкоцитов (25 мкл) добавляли к богатой тромбоцитами плазме и преинкубировали в течение 5 минут, до введения индуктора агрегации, при температуре 37°C. Контрольную группу составили 30 волонтеров аналогичного возраста, не страдающие язвенной болезнью. Данные были проанализированы в пакете MedCalc версии 12.3 статистического программного обеспечения (MedCalcSoftwareInc, Broekstraat, Бельгия) [12].

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты обеих исследуемых групп не различались по гендерному и возрастным признакам. Показатели, отражающие тяжесть кровопотери (ЧСС, АД, гематокрит, количество эритроцитов и концентрация гемоглобина) не имели статистически значимых различий в 1-й и 2-й группах. При оценке гемограммы не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий количества эритроцитов и тромбоцитов, концентрации гемоглобина и уровня гематокрита. Данный факт свидетельствует о том, что пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по степени тяжести кровотечения. При этом количество лейкоцитов широко варьировало у пациентов с разным исходом. Это было связано с развитием у большинства больных 2-й группы лейкоцитоза ($p=0,031$) за счет нейтрофилии со сдвигом влево при подъеме концентрации фибриногена в крови до $4,6 \pm 0,3$ ($p=0,01$). Это позволяет предположить роль острой воспалительной реакции в развитии рецидива кровотечений. Тем более, что в периферической крови пациентов 1-й и 2-й групп было выявлено значимое изменение показателя отношения количества нейтрофилов к лимфоцитам. Однако при этом не было зарегистрировано статистически значимых различий показателей лейкоцитарной формулы между 1-й и 2-й группами. Тем не менее, на основании анализа гемограммы можно утверждать, что у пациентов с острыми кровотечениями имеет место активация неспецифического звена иммунитета. Вероятно, именно неспецифический ответ иммунной системы на повреждение и кровопотерю, проявляющийся мобилизацией гранулоцитов из красного костного мозга, играет ведущую роль в детерминации эффективности гемостаза и может быть фактором, способствующим развитию повторного кровотечения. Отсутствие статистически значимых различий количества нейтрофилов и лимфо-гранулоцитарного отношения между пациентами 1-й и 2-й групп, стимулировало к анализу локальных проявлений активации неспецифического иммунитета – оценке рекрутирования лейкоцитов в зону повреждения.

Морфологическое изучение биоптатов показало наличие в краевой зоне язв признаков ишемии (альтерация, вазодилатация и отек) и воспаления (диффузная лейкоцитарная инфильтрация). В 1-й группе преобладали проявления отека и умеренной нейтрофильной инфильтрации, причем последняя доминировала в поверхностных зонах слизистой оболочки краевой зоны язвы. В отличие от этого во 2-й группе нейтрофильная инфильтрация обнаруживалась в глубине слизистой, в зоне мышечной пластинки, где часто регистрировали картины активной миграции лейкоцитов, ведущие к деструкции тканей слизистой (рисунок). В краевой зоне язв у пациентов 2-й группы выявлено существенное увеличение количества макрофагов ($p<0,001$). В 1-й группе CD68-положительные клетки преобладали в субэпителиальной области, тогда как во 2-й группе количество макрофагов было существенно выше вблизи перешейка желез желудка и в перикрипальном регионе двенадцатиперстной кишки, где расположены эпителиальные стволовые клетки. Многочисленные макрофаги выявлялись также в области поврежденной мышечной пластинки слизистой оболочки. Количество макрофагов коррелировало с численностью нейтрофилов ($r=0,702$; $p<0,001$), интенсивностью отека ($r=0,421$; $p<0,01$) и выраженностью альтерации краевой зоны язвы ($r=0,428$; $p<0,01$). При этом количество макрофагов не было связано с эндоскопическими характеристиками гемостаза по Forrest, но влияло на риск повторного кровотечения ($p=0,027$).

Для выяснения механизмов данного феномена была проведена *in vitro* оценка влияния лейкоцитов на агрегационную активность тромбоцитов. Оценка реактивности тромбоцитов у пациентов с язвенными кровотечениями продемонстрировала снижение агрегации при действии индукторов адгезии и агрегации. Так, ответ тромбоцитов на коллаген и АДФ составлял $34,8 \pm 5,0$

(95% ДИ 14,2-78,5%) и $27,2 \pm 4,4$ (95% ДИ 11,6-42,6%) соответственно, что было существенно ниже показателя в контроле (соответственно $67,0 \pm 8,4$ и $62,3 \pm 5,5\%$; $p < 0,01$). При этом не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий между ответом тромбоцитов на коллаген и АДФ. Более интересные результаты были получены при оценке тромбоцитарно-лейкоцитарных отношений в условиях язвенного кровотечения. Так, преинкубация лейкоцитов с тромбоцитами существенно ограничивала агрегационный ответ тромбоцитов на коллаген ($p = 0,008$) у пациентов обеих групп. Но изучение эффекта лейкоцитов на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов показало несколько иной результат. У части пациентов с язвенными кровотечениями коинкубация с лейкоцитами вела к повышению агрегационного ответа тромбоцитов на АДФ. В то же время у других больных присутствие в суспензии лейкоцитов ограничивало ответ тромбоцитов на АДФ. Такой вариант был чаще ассоциирован с развитием повторных кровотечений ($p = 0,02$). Установленные факты свидетельствуют о том, что лейкоциты могут модулировать функциональный ответ тромбоцитов на агонисты, изменяя, таким образом, ответ системы гемостаза на повреждение при развитии острых кровотечений из язв гастродуоденальной зоны.

Выявленная в работе дисфункция тромбоцитов может быть одним из факторов нарушения гемостаза в зоне язвенного дефекта и развития первичных и вторичных кровотечений из пептических язв [2, 9]. Не менее важным, а вероятно, и ведущим фактором, предопределяющим прогрессирующую альтерацию в области язвенного дефекта и нарушение гемостаза, является избыточная активация неспецифического иммунитета, проявляющееся увеличением рекрутирования нейтрофилов в зону повреждения на фоне усиленной макрофагальной реакции [8, 16]. Поскольку нейтрофилы периферической крови у пациентов с острыми кровотечениями находятся в состоянии провоспалительной активации [6], можно предположить, что выраженность острой воспалительной реакции при кровотечении не только способствует прогрессирующей альтерации зоны язвы, но и снижает вероятность стабильного гемостаза, детерминируя развитие повторного кровотечения. Последнее может быть связано с секрецией широкого спектра ферментов, способных в частности вызывать слушивание рецепторов с поверхности тромбоцитов, что ограничивает их способность к адгезии и агрегации [2]. Вероятно, именно данный механизм может объяснить, зарегистрированный в работе у части пациентов, ингибирующий эффект лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном и АДФ. Однако, без ответа остается вопрос, какие факторы определяют усиление мобилизации и рекрутирования нейтрофилов у пациентов одинакового пола и возраста при сходных локализации и размере язвенных дефектов. Для ответа на данный вопрос стоит вернуться к теории механизмов репарации в ГДЗ. По сути, заживление язвы – это генетически запрограммированный репаративный процесс, который индуцируется после повреждения и сопровождается сосудистой реакцией, воспалением, формированием грануляционной ткани и реэпителизацией [15], контролируемых цитокинами и факторами роста (EGF, PDGF, hsc , HGF, TGF β , VEGF, ангиопоэтины), нейромедиаторами и многочисленными гормонами и биологически активными веществами [1, 3, 8, 15]. Одним из ключевых участников и «дирижером» процесса заживления являются макрофаги [11], количество которых, по данным проведенного морфологического анализа, значительно отличались в 1-й и 2-й группах. Данный факт сам по себе подтверждает роль макрофагов в развитии повторных кровотечений. Однако в трактовке полученных результатов нельзя не оговорить и гетерогенность самих макрофагов. По молекулярным и функциональным характеристикам выделяют два фенотипа макрофагов: M1 – провоспалительные, и M2 – противовоспалительные [10]. M1 тип формируется при остром повреждении и действии классических активаторов, включая интерферон γ (ИНФ γ), бактериальный липополисахарид, фактор некроза опухолей α (ФНО- α). Для этих клеток характерна высокая активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и экспрессия NF- κ B, считающегося классическим регулятором провоспалительных событий [7]. В целом, M1-макрофаги обеспечивают неспецифическую защиту и индуцируют развитие острой воспалительной реакции за счет продукции активных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, хемокинов, привлекающих в зону повреждения нейтрофилы, эозинофилы и моноциты, которые превращаются в макрофаги, а также разные подтипы лимфоцитов [10]. В отличие от этого, M2-тип макрофагов образуется при альтернативной активации – под действием глюкокортикоидов, при повышении уровней ИЛ-4, ИЛ-3, ИЛ-10, TGF β . При этом снижается активность iNOS и NF- κ B, но повышается экспрессия аргиназы 1. Эти события сопровождаются переключением на репаративную программу – снижается продукция провоспалительных

регуляторів і посилюється утворення протизапальних цитокінів – ІЛІ-10, ІЛІ-13. Крім того, М2-макрофаги продуцують фактори росту, стимулюючі ангиогенез (VEGF) і репарацію з'єднаної тканини і епітелію ГДЗ (FGF, EGF, TGFβ) [11]. Следователно, макрофаги можуть, з одної сторони, індукувати/усилити запалення, а з другої – стимулювати репарацію в зоні пошкодження.

Вероятно, змінення кількості макрофагів при язвенному кровотеченні можна трактувати не тільки як проявлення імунологічної реактивності, але і як следствие порушення балансу між регуляторними системами. Ключовими гравцями серед останніх є симпатико-адреналова система, забезпечуюча реакцію на стрес, і блуждаючий нерв, граючий ключову роль в формуванні осі «мозг-ЖКТ». Відомо, що активація альфа адренорецепторів на макрофагах супроводжується стимуляцією їх прозапальної активності, тоді як через активацію альфа-7-нікотинових холінерецепторів реалізується холінергічний протизапальний відгук [13]. Отримані дані дозволяють висунути гіпотезу, що гіперстимуляція механізмів неспецифічного імунітету (включаючи реакцію макрофагів і нейтрофілів) може бути пов'язана з обмеженням активності блуждаючого нерва і зсувом балансу адренергічної і холінергічної систем регуляції імунітету.

Заключення

Розвиток язвенних кровотечень асоційовано з вираженою локальною запальною реакцією, проявляючоюся активацією макрофагів і посиленням рекрутування нейтрофілів в краєву зону язв. Вивчення механізмів стимуляції макрофагів і детермінації їх фенотипа може стати основою розробки нової стратегії гастропротекції і профілактики розвитку язвенних кровотечень.

Список літератури

1. Барінов Э. Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты – роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта / Э.Ф. Барінов, О. Н. Сулаева // РЖГГК. – 2010. – Т. 20. – №. 3. – С. 9-18.
2. Барінов Э.Ф. Механізми тромбогенеза / Э. Ф. Барінов, О. Н. Сулаева // Кардиология. – 2012. – Т. 52. – № 2. – С. 45-56.
3. Барінов Э.Ф. Роль серотоніна в фізіології і патології шлунково-кишкового тракту / Э. Ф. Барінов, О. Н. Сулаева // РЖГГК. – 2012. – №2. – С. 4-13.
4. Кондратенко П.Г. Острое кровотечение в просвет органов пищеварительного канала / П.Г. Кондратенко – Д.– 2006.– 420 с.
5. Кононов А.В. Воспаление как основа Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний / А.В. Кононов // Арх. Патол. – 2006. – № 5. – С. 3-10.
6. Сулаева О. М. Динаміка функціонального стану нейтрофілів у пацієнтів з виразковими кровотечами / О.М. Сулаева // Тавр. мед.-біол. естник. – 2011. – № 14, Ч. 2. – С. 56-60.
7. Barinov E.F. Blood monocyte L-arginine metabolic changes in diabetic foot syndrome / E.F. Barinov, O.N. Sulaeva, M.E. Barinova // Klin Lab Diagn. -2010. – № 5. – P. 16-19.
8. Barinov E. F. Gastric and duodenal mucosa protection and defense / E. F. Barinov, O. N. Sulaieva // Curr. Gastroenterol. – 2011. – Т. 61(5). – С. 36-43.
9. Barinov E. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding / E. Barinov, O. Sulaieva, Y. Lyach // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2013. – Т. 6. – С. 139-148.
10. Mills C.D. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease / C. D. Mills // Crit. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 32. – P. 463-488.
11. Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling. / A. Mantovani, S.K. Biswas, M.R. Galdiero // J. Pathol. – 2013. – Vol. 229. – P. 176-185.
12. Petrie A. Medical Statistics at a Glance / A. Petrie, C. Sabin // 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing; -2005.
13. Sulaieva O. Vagus Nerve Versus Helicobacter pylori: New View on Old Secrets of Gastroduodenal Pathology / O. Sulaieva // Ann. Rev. Res. Biol. – 2014. – Т. 4. – №. 22. – P. 3392-3408.
14. Sulaieva O. Gaseous mediator-based anti-inflammatory drugs / O. Sulaieva, J.L. Wallace // Curr. Opin. Pharmacol. – 2015. – Vol. 25. – P. 1-6.
15. Tarnawski A.S. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing / A.S. Tarnawski // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50(1). – P. 24-33.
16. Wallace J.L. Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury / J.L. Wallace, L. Ma // Exp. Biol. Med. – 2001. – Vol. 11. – P. 1003-1015.
17. Wallace J. L. Toward More GI-Friendly Anti-Inflammatory Medications / J. L. Wallace, G. de Nucci, O. Sulaieva // Curr. Treat. Opt. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 13 (4). – P. 64-69

Реферати

РОЛЬ ГОСТРОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У РОЗВИТКУ ВИРАЗКОВОЇ КРОВОТЕЧІ

Сулаєва О. М., Делій В. Ю.

Мета роботи - оцінка виразності гострої запальної відповіді за умов первинних і повторних кровотеч у пацієнтів з

ROLE OF ACUTE INFLAMMATORY RESPONSE IN THE DEVELOPMENT OF ULCER BLEEDING

Sulaieva O.N., Deliy V.Yu.

The goal of this study was to estimate the severity of the acute inflammatory response in patients with primary

пептичними виразками гастродуоденальної зони. Проведено оцінку гемограм і біоптатів крайової зони виразок у пацієнтів з гострою кровотечею з виразок шлунка або дванадцятипалої кишки при ефективному гемостазі (1 група, n = 35) та за умов рецидиву кровотечі (2 група, n = 30). Не було виявлено статистично значущих міжгрупових відмінностей щодо кількості еритроцитів і тромбоцитів, концентрації гемоглобіну, гематокриту, кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули. Однак при цьому встановлено суттєве збільшення концентрації фібриногену і посилення рекрутування нейтрофілів до крайової зони виразок на тлі статистично значущого збільшення кількості макрофагів. Гостра запальна реакція у відповідь на пошкодження і розвиток гострої кровотечі супроводжувалася зниженням відповіді тромбоцитів на АДФ і колаген. При цьому агрегаційна відповідь тромбоцитів на колаген знижувалася при коінкубації з лейкоцитами. Таким чином, розвиток виразкових кровотеч асоційований з виразною локальною запальною реакцією, що проявляється активацією макрофагів і посиленням рекрутування нейтрофілів в крайову зону виразок.

Ключові слова: пептичні виразки, гостра кровотеча, запалення, нейтрофіли, макрофаги.

Стаття надійшла 28.09.2015 р.

and recurrent bleeding under peptic ulcers of stomach and duodenum. Evaluation of peripheral blood and biopsies of the marginal zone of ulcers was conducted among patients with acute ulcer bleeding who were subdivided into two groups according the outcome: with effective hemostasis (group 1, n = 35) and in the development of rebleeding (group 2, n = 40). There were no differences between patients of the 1st and 2nd groups with respect to age, male sex, and previous ulcer disease. Thus, the histological investigation showed the link between the local macrophages' reaction and the increased recruitment of neutrophils in the margin of ulcers. In addition, the realization of exaggerated acute inflammatory reaction in the ulcer margin, which is considered to be one of the sources of healing, was associated with a progressive damage of tissues in width and depth resulting in rebleeding. In addition it was shown that leukocytes modulate platelet reactivity leading to hemostasis failure due to inhibition of platelets' response to collagen.

Key words: peptic ulcer, acute bleeding, inflammation, neutrophils, macrophages.

Рецензент Ляховський В.І.

УДК 616.12-008.331.1+616.12-005.4]:611.018.74-07

І. М. Фунтей, В. О. Мочоний

ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України", м. Запоріжжя

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН ТА МАРКЕРИ ІМУНО-ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ГХ II СТАДІЇ

Клінічне та патогенетичне значення імунно-запальної відповіді у виникненні ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) вивчено недостатньо. Для визначення ступеня ремоделювання судин (РС) та його взаємозв'язку з концентрацією імунно-запальних маркерів у плазмі крові проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 180 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії. Встановлено, що швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) по аорто-стегновому сегменту (АСС) була найвищою при поєднанні ІХС та ГХ ($11,4 \pm 0,5$ м/с проти $10,1 \pm 0,2$ м/с у пацієнтів з ГХ без ІХС, $p < 0,05$). Виявлено достовірний прямий зв'язок середньої сили ($R=+0,31$, $p=0,0004$) між рівнем інтерлейкіну-1 β та товщиною комплексу інтима-медіа дистального сегменту загальної сонної артерії, а також між ШРПХ по АСС та інтерлейкіном-1 β ($R= + 0,23$, $p=0,01$).

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, ремоделювання судин, імунно-запальні маркери.

Робота є фрагментом НДР «Імунологічні аспекти розвитку ендотеліальної дисфункції і змін кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця та визначення ролі факторів ризику в їх формуванні» (номер державної реєстрації 30105 У 002396).

Як при артеріальній гіпертензії так і при атеросклерозі з віком відбувається ремоделювання судин (РС) [6]: підвищується жорсткість артерій, збільшується швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ), порушується пом'якшуюча функція артерій, що призводить до збільшення центрального систолічного артеріального тиску (САД) та зниження діастолічного артеріального тиску (ДАТ), а також відбувається потовщення комплексу інтима-медіа (ТКІМ) сонних артерій.

Недостатньо вивчено клінічне та патогенетичне значення імунно-запальної відповіді у виникненні ІХС у хворих на гіпертонічну хворобу. Відомо, що тривале підвищення артеріального тиску призводить до активації імунно-запальної відповіді (ІЗВ), а імунна гіперреактивність артеріальної стінки може мати відношення до патогенезу ІХС. В останні роки накопичуються нові дані про зв'язки маркерів імунно-запальної відповіді при атеросклерозі та асоційованих з ним серцево-судинних захворюваннях [2, 7]. Постійно зростає інтерес до системи цитокінів, що визначають уповільнений запальний процес і гострофазового С-реактивного протеїну. Поряд із поглядом, що гіпертензія – компонент запального процесу, накопичуються експериментальні та клінічні дані, що підтверджують потенційно важливу роль хронічного запалення в розвитку ІХС [5, 8]. Тому в останні роки приділяється велика увага вивченню імуннозапальних механізмів розвитку та прогресування судинної патології при різних захворюваннях [4].

Враховуючи важливу роль РС та ІЗВ в патогенезі як ГХ так і ІХС, надзвичайно важливим є визначення взаємозв'язків і впливу цих ланок патогенезу на формування ІХС у гіпертензивних хворих.

Метою роботи було визначення ступеня РС (швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) на аорті, аорто-фemorальному сегменту (АФС), ТКІМ загальної сонної артерії (ЗСА)), та