

Бодрова Елена Александровна

**ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ И
ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 –внутренние болезни

Автореферат на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Бабаева Аида Руфатовна

Официальные оппоненты:

Полунина Ольга Сергеевна, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Лямина Надежда Павловна, заведующий отделом медицинской реабилитации Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», д.м.н., профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» 20__ года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» 20__ года.

**Ученый секретарь диссертационного
совета Д 208.008.10**
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 30- 45% взрослого населения имеет повышенный уровень артериального давления), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний [Шляхто Е. В., 2019; Williams В, 2018]. Наряду с абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обменов АГ входит в понятие метаболического синдрома (МС). Актуальность изучения МС связана с его высокой распространенностью и риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти. По данным Международной федерации диабета, примерно 20-25% мировой популяции взрослых имеют МС, при этом среди детей и подростков частота данного состояния неуклонно растет, что связано с увеличением распространенности ожирения. По опубликованным в 2016 г. сведениям Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 миллионов страдали ожирением. В России по данным на конец 2016 г. зарегистрировано 23,5 млн. лиц с ожирением [Дедов И.И.,2018]. Лица с МС в 2-3 раза имеют более высокий риск развития инфаркта миокарда и в 5 раз выше риск развития сахарного диабета (СД) 2го типа [Чазова И.Е., 2013; Оганов Р.Г.,2017; Бойцов С.А.,2016]. Раннее выявление, лечение и профилактика МС является важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения. По мнению ряда специалистов с клинической позиции целесообразно выделить типы МС – полный и неполный, так как это указывает на тяжесть метаболических нарушений [Чубриева С.Ю., 2009; Karamouzis I, 2011; Krajcoviechova A, Tremblay J, 2016].

Патогенез МС в настоящее время активно изучается, однако полностью он не раскрыт. Особый интерес вызывает механизм повреждения структуры и функции левого желудочка (ЛЖ) при АГ и МС, так как сердечно-сосудистая патология является ведущей в плане влияния на качество и продолжительность жизни лиц с АГ и МС. По данным ряда исследований, развитие кардиоваскулярной патологии при МС тесно связано с сердечно-сосудистым ремоделированием и дисфункцией ЛЖ [Аманалиева Н.О, 2014; Мальцева Л.М., 2014; Scuteri A, 2016; Ladeiras-Lopes R, 2018].

В последнее время активно изучаются воспалительные и регуляторные механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании МС. По результатам проведенных многочисленных исследований выявлена связь между МС, а также различными его компонентами и уровнем циркулирующих воспалительных маркеров [Баранова Е. И., 2012; Ливзан М.А., 2014; Pilatz A, 2017; Schmidt FM, 2015]. Ряд зарубежных и отечественных работ, свидетельствуют о роли механизмов воспаления в патогенезе сердечной недостаточности, сахарного диабета,

ишемической болезни сердца, нарушении геометрии сердца и сосудистых изменений [Арутюнов Г.П., 2017; Гордеева М.А., 2015; Kumagai H, 2018; Wen Y, 2018]. В то же время нет полной картины участия иммунного воспаления в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования и нарушении функции ЛЖ при АГ и МС.

Наше исследование было направлено на оценку вклада провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-17 (ИЛ-17) в развитие диастолической дисфункции, ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с АГ и МС.

Целью исследования является уточнение роли провоспалительных цитокинов в нарушении структуры и функции миокарда при АГ и МС, а также объективизация диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при АГ и МС путём разработки и апробации в клинической практике метода количественного определения циркулирующих провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-17 (ИЛ-17)).

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и особенность поражения сердца и сосудов у больных с АГ и МС с анализом признаков систолической и диастолической дисфункции, ремоделирования миокарда и сосудистой стенки на основании показателей эхокардиографии и ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий в группе пациентов с АГ и МС и в группе пациентов с АГ без МС.
2. Исследовать ключевые маркеры иммунного воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) в крови пациентов из группы с АГ и МС в сравнении с группой пациентов с АГ без МС.
3. Провести сравнительный анализ зависимости обнаруженных сдвигов со стороны цитокинового профиля от наличия и клинических особенностей МС.
4. Провести сравнительный анализ зависимости обнаруженных сдвигов со стороны цитокинового профиля от нарушения структуры и функции ЛЖ в группе пациентов с АГ и МС и в группе пациентов с АГ без МС.
5. Оценить корреляционную зависимость между выраженностью воспалительных сдвигов, уровнем провоспалительных цитокинов с одной стороны и степенью ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и дисфункции миокарда с другой стороны в группе пациентов с АГ и МС и в группе пациентов с АГ без МС.
6. Проанализировать диагностическую информативность определения уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в крови пациентов с АГ и МС с целью объективизации диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при МС.

Научная новизна. Впервые с целью уточнения роли системного воспаления

в механизме развития диастолической дисфункции, ремоделирования ЛЖ и сосудистой стенки проведено количественное определение комплекса циркулирующих провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с АГ и МС в сравнении с больными с АГ без МС. Был проведён сравнительный анализ содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с различными типами ремоделирования миокарда, степенью диастолической дисфункции при АГ и МС, а также проанализирована зависимость степени тяжести структурных нарушений миокарда и сосудистой стенки от выраженности МС. При АГ, сочетающейся с МС ремоделирование миокарда и сосудистой стенки, а также диастолическая дисфункция ЛЖ сочетались с цитокиновым дисбалансом: достоверным повышением уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17. Впервые было установлено, что при полном МС достоверно чаще наблюдались более значительные изменения в миокарде ЛЖ и сосудистой стенке, чем при неполном МС, достоверно чаще регистрировался эксцентрический тип ГЛЖ, 2 тип ДДЛЖ, утолщение КИМ. Выявлена достоверная взаимосвязь между ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и тип ремоделирования ЛЖ, сосудистой стенки и ДДЛЖ со степенью выраженности основных признаков МС. Впервые показано, что полный МС ассоциирован с более значимым увеличением содержания провоспалительных цитокинов, чем неполный МС. Установлено, что повышение уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 сочеталось с неблагоприятными типами нарушения геометрии ЛЖ (концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ) у пациентов с АГ и МС. Наряду с этим впервые установлено, что второй тип ДДЛЖ был ассоциирован с достоверным превышением уровня ИЛ-17 по сравнению с первым типом ДДЛЖ. Впервые была показана сильная и умеренная корреляционная взаимосвязь между исследуемыми цитокинами и основными ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и тип ремоделирования ЛЖ, утолщение сосудистой стенки, наличие и степень выраженности ДДЛЖ у пациентов с МС. На основании проведенного ROC-анализа доказана высокая информативность метода определения циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) в установлении риска ремоделирования ЛЖ, сосудистой стенки и диастолической дисфункции и обоснована целесообразность его применения в клинической практике при АГ, сочетающейся с МС.

Научно-практическая значимость работы и внедрение результатов исследования. Научная значимость заключается в уточнении механизмов сердечно-сосудистого ремоделирования и нарушения функции ЛЖ при АГ в сочетании с МС. Получены новые данные об участии провоспалительных цитокинов в нарушении структуры и функции ЛЖ при МС, а также в ремоделировании сосудистой стенки. Установлено, что уровни отдельных цитокинов (ИЛ-17) отражают степень ДДЛЖ. Важным научным результатом является установление связи между компонентами МС, тяжестью метаболических нарушений и уровнем провоспалительных

цитокинов, что подтверждает роль системного воспаления в патогенезе МС и в механизме поражения таких органов мишеней, как миокард и сосудистая стенка.

Практическая значимость заключается в разработке нового диагностического подхода позволяющего объективизировать тяжесть структурных и функциональных нарушений ЛЖ и тем самым оценить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, сочетающейся с МС. Доказанная диагностическая информативность предложенных маркеров, а также установленные автором референсные значения для каждого из исследованных цитокинов дают возможность использовать эти маркеры в качестве объективных показателей тяжести поражения ЛЖ и сосудистой стенки у пациентов с АГ и МС. Разработанный метод внедрен и используется на практике в ГУЗ «Клиническая больница № 4», ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7», ГУЗ «Клиническая больница № 11» г. Волгограда.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что у пациентов с АГ и МС достоверно чаще, чем с АГ без МС, диагностируется диастолическая дисфункция ЛЖ ($\chi^2=36.44$, $p<0.005$) и нарушение геометрии ЛЖ, главным образом, по типу концентрической ГЛЖ (60% против 30% в сравнении с группой пациентов без МС $\chi^2=9.82$, $p<0.005$), а также достоверно чаще регистрируется утолщение КИМ ($\chi^2=9.94$, $p<0.005$). При этом полный МС характеризуется более выраженными изменениями исследуемых структурно-функциональных параметров, чем неполный МС: при полном МС достоверно чаще регистрировался эксцентрический тип ГЛЖ, 2-й тип ДДЛЖ и утолщение КИМ.
2. МС характеризуется повышением уровней ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) с прямой зависимостью от выраженности основных компонентов МС. Установлено достоверное преобладание содержания провоспалительных цитокинов в крови при полном МС, по сравнению с неполным МС. Частота положительных проб всех исследуемых цитокинов в группе пациентов с АГ и МС была достоверно выше (от 99% по показателю ФНО- α до 67,7% для ИЛ-17), чем в группе пациентов с АГ без МС (от 8,3% по показателю ФНО- α до 0% для ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17).
3. У пациентов с АГ и МС уровень провоспалительных цитокинов зависит от наличия ремоделирования миокарда, сосудистой стенки, а также от нарушения диастолической функции ЛЖ. Обнаружено достоверное повышение ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 при неблагоприятных типах нарушения геометрии ЛЖ (концентрической и эксцентрической ГЛЖ) и ДДЛЖ, при этом второй тип ДДЛЖ характеризовался преимущественным нарастанием уровня ИЛ-17. Повышенный уровень всех исследуемых цитокинов выявлялся чаще у пациентов с сердечно-сосудистым ремоделированием и ДДЛЖ по сравнению с пациентами без указанных изменений.

4. Диагностическая эффективность определения провоспалительных цитокинов по данным ROC-анализа оказалась высокой (77-92%), что дает основание рекомендовать использование этих маркеров в качестве дополнительных тестов объективизации тяжести структурно-функциональных нарушений миокарда при МС.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности в мае 2018 (г. Вена, Австрия), на Европейском конгрессе по неотложной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (Acute Cardiovascular Care), март 2018, (г. Милан, Италия), на X Ежегодной научно – практической конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», 2018, (Санкт-Петербург), на 76-й Ежегодной научно – практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», апрель 2018, (г. Волгоград), на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности в мае 2019 (г. Афины, Греция).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 4 представлены статьями в изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований, 4 работы размещены в изданиях включенных в международную реферативную базу данных Скопус (Scopus).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из части первой – обзора литературы и части второй – собственных исследований, включающей 6 глав: клиническая характеристика пациентов (глава 2), методы исследования (глава 3), главы 4-7, содержащие результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц, 12 рисунков. Библиографический указатель состоит из 129 источников, из них 48 представлено источниками отечественной и 81 зарубежной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Набор пациентов в основную группу осуществлялся на базе ГУЗ «Клиническая больница СМП № 7» среди лиц, проходивших стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении по поводу АГ. В основную группу исследования были включены 130 пациентов с МС и АГ, группу контроля составили 36 пациентов с АГ без МС и без абдоминального ожирения. Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями РКО по ведению больных с АГ (2010, 2018г) и МС (2009г). У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Эхокардиографическое исследование проведено с использованием рекомендаций Американского общества эхокардиографии совместно с Европейской ассоциацией

сердечно-сосудистой визуализации 2016г, согласно которым переменными для выявления диастолической дисфункции являются: скорость движения кольца МК в раннюю диастолу (e'): в септальной части $e' < 7$ см/сек, в латеральной части $e' < 10$ см/сек, среднее отношение $E/e' > 14$, индекс объема ЛП > 34 мл/м², и пиковая скорость регургитации на трикуспидальном клапане (ТК) >2.8 м/сек.

Основную группу исследуемых с АГ и МС составили 130 пациентов, в группу контроля вошло 36 пациентов имеющих АГ, но без МС. По количеству дополнительных критериев пациенты группы АГ и МС распределялись на подгруппы больных с полным МС (наличие свыше четырех дополнительных критериев МС) и неполным МС (наличие двух или трех дополнительных критериев МС). Все пациенты основной группы имели абдоминальный тип ожирения. Также учитывались такие показатели, как ИМТ, окружность бедер (ОБ) и отношение ОТ к ОБ. В основной группе пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30) было 80 (61,5%) человек, остальные 50 (38,5%) человек имели избыточную массу тела (ИМТ ≥ 25). У пациентов контрольной группы отсутствовал основной критерий МС - абдоминальный тип ожирения. В группе пациентов с АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС, достоверно выше были средние значения ЛПНП, ТГ, гликемии натощак и ТТГ, тогда как средние значения САД, ДАД, степени и длительности АГ, ФВ, ЛПВП достоверных отличий в двух группах не имели (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ основных характеристик пациентов в зависимости от наличия МС

показатели	Основная группа с МС и АГ, δ	Группа контроля с АГ без МС, δ	Статистический показатель	p
Ср. возраст, лет	59,8 \pm 9,5	56,0 \pm 12,7	t=1.96	0.06
Количество мужчин	62	16	χ^2 Пирсона=0.055	0.81
Количество женщин	68	16		
ОТ, см	99,5 \pm 12,25	82,52 \pm 7,26	t=10,4	0.002
ИМТ	31,63 \pm 3,49	24,14 \pm 2,19	t=15,7	0,002
САД мм.рт.ст	165,43 \pm 22,3	160,27 \pm 14,82	t=1.3	0.19
ДАД мм.рт.ст.	94,54 \pm 10,37	91,52 \pm 9,16	t=1.6	0.11
Ср. длит. АГ	7,4 \pm 3,5	6,9 \pm 4,5	t=1.87	0.09
ФВ, %	59,55 \pm 3,87	60,06 \pm 4,54	t=-0.66	0.50

Пациенты основной и контрольной групп получали стандартную антигипертензивную терапию и гиполипидемические средства по показаниям. Спектр лекарственных препаратов был сопоставим в обеих группах.

Для исследования содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови использовали набор реагентов для количественного определения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в биологических жидкостях и культуральных средах человека производства ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, РФ. Построение калибровочных кривых осуществляли по значениям оптической плотности раствора в контрольных лунках

(ось ординат). В качестве контролей использовали растворы с заданной концентрацией ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, входящие в набор тест систем. На основании построенной нами калибровочной кривой по значениям оптической плотности определяли концентрацию ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в исследуемых образцах.

Обработка результатов исследования, в зависимости от характера распределения, проводилась параметрическими или непараметрическими методами. Статистическую обработку результатов проводили методом параллельных рядов вариационной статистики с вычислением среднего арифметического (M), стандартного отклонения экспериментальных данных при правильном распределении рассчитывали с использованием t - критерия Стьюдента, при неправильном распределении – при помощи U-критерия Манна-Уитни, различия частот оценивали по критерию χ^2 . Различия считали достоверными при доверительном интервале $p < 0,05$, вероятность различий при котором составляет 95%. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона и Спирмана. При достоверности $p < 0,05$ и $r < 0,3$ взаимосвязь параметров считали слабой, при $p < 0,05$ и $0,3 < r < 0,6$ взаимосвязь расценивалась как умеренная и при $p < 0,05$ и $r > 0,6$ взаимосвязь расценивали как сильную. Обработку результатов производили с использованием пакета компьютерных прикладных программ MS Excel – 2010 и SPSS 17.0.

Для сравнительной оценки клинической эффективности нескольких тестов применялся ROC-анализ. Наиболее качественный тест определялся по максимальному значению AUC (Area Under Curve), которое вычислялось при помощи прикладной программы ROC-master; при этом интервал величины AUC 0,9-1,0 определял качество теста как «великолепное», 0,8 – 0,9 как «отличное», 0,7 – 0,8 как «очень хорошее», 0,6 – 0,7 как «хорошее». Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $\text{Cut-off} = \max(\text{Se} + \text{Sp})$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важной задачей выполненного исследования было проведение анализа ассоциации между МС и ремоделированием миокарда ЛЖ и сосудистой стенки у пациентов с АГ. Нами было установлено, что в группе пациентов с АГ и МС отмечались достоверно более высокие показатели значений МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ чем в группе АГ без МС. При этом значения КДР, КСР, а также толщины КИМ не имели достоверных различий между группами пациентов с АГ в зависимости от наличия МС. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительный анализ ультразвуковых показателей, характеризующих ремоделирование ЛЖ и сосудистой стенки у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

показатели	МС и АГ	АГ без МС	t	p
------------	---------	-----------	---	---

	Среднее значение показателей, δ			
МЖП, см	1,19±0,14	1,05±0,14	4.98	0.002
ЗСЛЖ, см	1,12±0,13	0,97±0,09	6.28	0.001
ОТС, см	0,49±0,07	0,45±0,09	3.1	0.002
КДР, см	4,88±0,6	4,8±0,62	0.66	0.50
КСР, см	3,32±0,54	3,39±0,52	-0.77	0.45
ММЛЖ гр	202,78±51,39	163,61±40,6	4.22	0.002
ИММЛЖ гр/м2	106,68±22,37	93,18±17,78	3.33	0.002
Толщина КИМ более 0.9 мм	0,91±0,18	0,86±0,27	1.59	0.11

Результаты эхокардиографии показали, что АГ в сочетании с МС характеризуется нарушением геометрии ЛЖ, главным образом, по типу концентрической ГЛЖ. Этот тип ремоделирования ЛЖ регистрировался в 60% случаев у пациентов с АГ и МС против 30% в группе пациентов с АГ без МС ($\chi^2=9.82$, $p<0.005$). При АГ без МС чаще регистрировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ.

При анализе зависимости типа ремоделирования ЛЖ от варианта МС (полный или неполный) выявлено, что в группе пациентов с АГ и МС имели место неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ (эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ). Ремоделирование миокарда сочеталось с сосудистым ремоделированием: увеличение КИМ имело место у всех пациентов с АГ и полным МС и у 74% пациентов с АГ и неполным МС против 50% в группе пациентов с АГ без МС. При оценке достоверности различий по критерию χ^2 Пирсона статистически значимые результаты получены по показателям частоты обнаружения концентрического ремоделирования ЛЖ (реже в группе с АГ и неполным МС), частоты концентрической ГЛЖ (чаще в группе с АГ и неполным МС), частоты эксцентрической ГЛЖ (чаще в группе с АГ и полным МС) и утолщения КИМ (чаще в группе как с АГ и полным, так и с АГ и неполным МС) (рисунок 1).

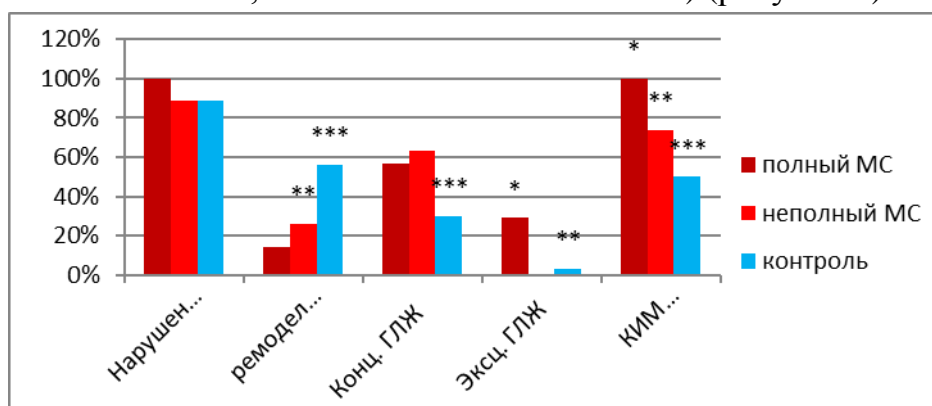


Рисунок 1. Процентное соотношение пациентов с изменением геометрии сердца и сосудистым ремоделированием в зависимости от наличия и выраженности МС

Примечание:

*-сравнение группы пациентов с АГ и полным МС с группой с АГ и неполным МС

** -сравнение группы пациентов с АГ и полным МС с группой пациентов с АГ без МС

***-сравнение группы пациентов с АГ и неполным МС с группой пациентов с АГ без МС

Критерий χ^2 Пирсона, $p < 0.005$

В числе основных задач нашего исследования было проведение анализа вклада МС в развитие диастолической дисфункции. Было установлено, что в группе пациентов с АГ и МС отмечались достоверно более высокие показатели значений ЛП, ОЛП, ИОЛП, пика А, отношения E/e' , скорости регургитации на ТК, DT и достоверно ниже значения отношения E/A , $e's$, $e'l$ $e'sr$, IVRT в сравнении с группой пациентов с АГ без МС. Достоверной разницы в значениях ФВ, пика Е в двух группах не отмечалось. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ ультразвуковых показателей, характеризующих ДФЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

показатели	МС и АГ	АГ без МС	t	p
	Среднее значение показателей, δ			
ЛП, см	4,38±0,48	4,05±0,69	3.31	0.01
ОЛП, мл	62,43±11,52	52,27±14,49	4.41	0.002
ИОЛП, мл/м2	32,76±4,36	29,66±7,05	3.25	0.01
Пик Е, мс	99,35±18,8	99,56±21,17	-0.052	0.95
Пик А, мс	115,66±46,1	83,52±31,7	4.82	0.001
E/A	1,0±0,44	1,28±0,35	-3.44	0.001
e' септальное, мс	7,43±3,42	11,25±3,92	-5.74	0.001
e' латеральное, мс	8,44±3,49	13,5±4,7	-7.09	0.001
e' среднее	7.94±3,43	12.28±4,27	-6.48	0.001
E/e'	14,07±4,31	9,12±4,04	6.17	0.001
Скорость рег-ции на ТК, м/с	2,0±0,77	1,3±0,3	5.4	0.002
DT, мс	171,66±64,96	121,67±10,31	8.40	0.001
IVRT, мс	79,81±25,61	116,97±30,29	-6.72	0.001
ФВ, %	59,55±3,87	60,06±4,54	-0.66	0.50

У пациентов с АГ и МС достоверно чаще, чем при АГ без МС, диагностировалась ДДЛЖ (72% против 16,7%). Следует подчеркнуть, что преобладал первый тип ДДЛЖ (43%), тем не менее, второй тип ДДЛЖ в группе пациентов с АГ и МС обнаруживался достоверно чаще, чем у пациентов с АГ без МС (29% против 11%).

При анализе зависимости степени ДДЛЖ от варианта МС (полный или неполный) были получены следующие результаты.

В группе пациентов с АГ и МС в 73,85% случаев имела место ДДЛЖ, которая регистрировалась у 70% пациентов с неполным МС. При этом полный МС сочетался с более выраженной степенью ДДЛЖ (второй тип регистрировался у 71% пациентов с полным МС), тогда как при неполном МС чаще выявлялся первый тип (у 41% пациентов). В группе пациентов с АГ без МС, ДДЛЖ обнаруживалась лишь у 17% пациентов. При оценке достоверности различий по критерию χ^2 Пирсона статистически значимые результаты получены по показателям частоты обнаружения нарушения ДФЛЖ (чаще в группе как с полным, так и с неполным МС), первого

типа ДДЛЖ (чаще в группе с неполным МС), второго типа ДДЛЖ (чаще в группе с полным МС).

При изучении корреляционных связей между основными признаками, характеризующими степень выраженности МС с ультразвуковыми показателями, отражающими геометрию ЛЖ и сосудистое ремоделирование выявлено, что достоверная наиболее значимая корреляция средней силы наблюдалась между основными показателями, характеризующими ГЛЖ (МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ) и такими компонентами МС, как ожирение (ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и показатели липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПНП). При изучении корреляционных связей между основными признаками, характеризующими степень выраженности МС с ультразвуковыми показателями, отражающими ДФЛЖ выявлено, что ИОЛП, е'с, е'л, е'ср, РТК также умеренно коррелировали с антропометрическими данными (ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ), показателями липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПНП, ТГ) и углеводного обмена (гликемия натощак) у пациентов с АГ и МС. Как следует из результатов корреляционного анализа, существует взаимосвязь между основными клиническими и лабораторными проявлениями МС с одной стороны и сердечно-сосудистым ремоделированием, а также нарушением диастолической функции миокарда ЛЖ с другой стороны.

При исследовании количественного содержания ключевых провоспалительных цитокинов в крови пациентов с АГ и МС и в группе пациентов с АГ без МС были получены следующие результаты.

Таблица 4. Показатели уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

Цитокины, пг/мл	АГ с МС		АГ без МС		U	P
	Me	IQR	Me	IQR		
ФНО α	13,06	11,5-14,89	6,58	4,76-7,49	9,0	0,001
ИЛ- 1	17,61	5,84-19,23	16,19	13,25-18,39	1482,5	0,001
ИЛ-6	15,58	13,68-17,09	11,92	10,58-13,67	850,5	0,001
ИЛ-17	6,56	4,1-8,65	2,84	2,16-3,6	665,5	0,001

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

Представленные в таблице 4 данные указывают на достоверное превышение уровней всех исследуемых цитокинов в группе пациентов с АГ и МС в сравнении с группой пациентов с АГ без МС, что подтверждает роль системного воспаления в развитии МС.

Далее с использованием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: Cut-off = max (Se+Sp) и определены пограничные значения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в

ФНО- α					0*	6*	301,5 *	132,5
Me	13,81	10,96	6,45	6,71				
IQR	11,98-14,89	10,3-11,97	4,67-7,47	5,44-7,56				
ИЛ- 1					72	668*	305,5 *	94
Me	18,07	15,3	15,85	17,7				
IQR	16,5-19,23	14,64-16,31	13,05-17,82	13,45-19,65				
ИЛ-6					58	398,5 *	306,5 *	126,5
Me	15,98	13,21	11,98	11,75				
IQR	14,11-17,58	12,23-14,22	10,76-13,59	9,76-15,95				
ИЛ-17					69	293,5 *	203,5 *	118
Me	6,78	2,87	2,86	2,65				
IQR	4,67-9,25	2,35-4,13	2,28-4,08	2,1-3,45				

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

U₁ – сравнение значения цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U₂ - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U₃ - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ в группе с АГ и МС;

U₄ - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ в группе пациентов с АГ без МС;

*-различия достоверны, $p < 0.05$

Из представленных в таблице 7 данных следует, что в подгруппе пациентов с нарушенной геометрией ЛЖ уровень цитокинов оказался достоверно выше при сочетании АГ и МС, чем в группе АГ без МС. При этом у пациентов с АГ и МС даже при нормальной геометрии сердца уровень ФНО- α превышал таковой в группе АГ без МС. Показатели всех исследуемых цитокинов при ремоделировании ЛЖ были достоверно выше, чем при нормальной геометрии камер сердца при АГ в сочетании с МС.

На основании полученных референсных значений для диагностики ремоделирования ЛЖ мы определили количество пациентов с положительными результатами тестов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с нарушенной и нормальной геометрией ЛЖ и сравнили их в группе с АГ и МС и группе с АГ без МС. Было установлено, что частота положительных результатов для всех исследуемых цитокинов была достоверно выше у пациентов с измененной геометрией ЛЖ (от 81,5% по показателю ФНО- α до 77,2% по показателям ИЛ-1 и ИЛ-17), чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (от 37,5% по показателю ИЛ-6 до 25% по показателям ФНО- α и ИЛ-17) в группе с АГ и МС. При сравнении подгрупп пациентов с нарушенной геометрией ЛЖ из группы АГ и МС и группы АГ

без МС установлено, что все исследуемые цитокины повышались чаще у пациентов с АГ и МС.

Таким образом, при АГ и МС ремоделирование ЛЖ сочеталось с более выраженным повышением всех исследуемых цитокинов и более частым превышением референсных значений по сравнению с аналогичными показателями в группе АГ без МС. Следует отметить, что достоверное повышение уровня ФНО- α имело место у пациентов с АГ и МС даже при нормальной геометрии ЛЖ.

При анализе зависимости между уровнем исследуемых цитокинов и наличием сосудистого ремоделирования у пациентов с АГ и МС были получены следующие результаты (таблица 7).

Таблица 7. Уровень цитокинов в зависимости от наличия ремоделирования сосудистой стенки в группе пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

Цитокины, пг/мл	АГ и МС		АГ без МС		U1	U2	U3	U4
	Ремоделирование сосудистой стенки	Неизмененная сосудистая стенка	Ремоделирование сосудистой стенки	Неизмененная сосудистая стенка				
ФНО- α								
Me	13,81	11,28	6,72	6,23	5*	0*	907*	155,5
IQR	12,42-14,89	10,53-13,78	4,77-7,36	4,58-7,8				
ИЛ-1								
Me	18,10	15,5	16,64	15,2	222	486,5*	882*	156
IQR	16,82-19,23	14,87-18,06	14,2-18,0	13,23-19,0				
ИЛ-6								
Me	15,98	13,53	12,16	11,8	149*	214*	925*	149
IQR	14,23-17,55	12,78-16,03	10,81-13,09	9,98-14,97				
ИЛ-17								
Me	7,04	4,22	2,74	2,86	105,5*	198,5*	988*	153
IQR	5,36-8,65	3,38-5,65	2,1-4,37	2,19-3,44				

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

U₁ – сравнение значения цитокинов у пациентов с нормальной сосудистой стенкой в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U₂ - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U₃ - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки и нормальной сосудистой стенкой в группе с АГ и МС;

U₄ - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки и нормальной сосудистой стенкой в группе с АГ без МС;

*-различия достоверны, $p < 0.05$

Значения ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с нормальной толщиной КИМ в группе АГ и МС были достоверно выше, чем в группе АГ без МС. У пациентов с ремоделированием сосудистой стенки значения всех исследуемых цитокинов были достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС. В группе с АГ и МС показатели всех исследуемых цитокинов при ремоделировании сосудистой стенки были значимо выше, чем в группе пациентов без признаков сосудистого ремоделирования, в то время как в группе с АГ без МС указанных различий не выявлено.

На основании полученных референсных значений для диагностики ремоделирования сосудистой стенки мы определили количество пациентов с положительными результатами тестов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с увеличенной и нормальной толщиной КИМ и сравнили их в группе с АГ и МС и в группе с АГ без МС. Нами было установлено, что частота положительных результатов для всех исследуемых цитокинов была достоверно выше у пациентов с увеличенной толщиной КИМ (от 77% по показателям ФНО- α и ИЛ-17 до 87% по показателям ИЛ-1 и ИЛ-6), чем у пациентов с нормальной толщиной КИМ (от 33,3% по показателю ИЛ-17 до 36,6% по показателям ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) в группе с АГ и МС.

Таким образом, при АГ и МС ремоделирование сосудистой стенки сочеталось с более выраженным повышением уровней ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 и более частым превышением референсных значений всех исследуемых цитокинов по сравнению с аналогичными показателями в группе с АГ без МС.

Важной задачей нашего исследования был анализ зависимости уровней провоспалительных цитокинов от типа ремоделирования миокарда. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. Уровень цитокинов в зависимости от типа ремоделирования миокарда у пациентов с АГ и МС

Цитокины, пг/мл	Концентрическое ремоделирование ЛЖ	Концентрическая ГЛЖ	Эксцентрическая ГЛЖ	Нормальная геометрия ЛЖ	U1	U2	U3	U4
ФНО- α					226	75,5*	257*	17*
Me	11,12	13,98	17,9	10,96				
IQR	10,58-12,69	12,89-15,64	17,19-18,41	10,3-11,97				
ИЛ- 1					233	72,5*	256*	24*
Me	15,39	18,7	22,24	15,3				
IQR	14,92-17,03	17,23-19,98	21,53-22,75	14,64-16,31				
ИЛ-6					225	81,5*	247*	15*
Me	13,37	16,12	20,03	13,21				
IQR	12,83-14,45	15,29-17,85	19,41-20,67	12,23-14,22				

ИЛ-17					143*	60,5*	556*	16*
Me	3,65	7,16	11,34	2,87				
IQR	3,22-6,75	5,66-9,04	10,78-11,87	2,35-4,13				

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

U₁ – сравнение уровня цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и с концентрическим ремоделированием в группе АГ и МС;

U₂ - сравнение уровня цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и с концентрической ГЛЖ в группе АГ и МС;

U₃ - сравнение уровня цитокинов у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ и с концентрической ГЛЖ в группе с АГ и МС;

U₄ - сравнение уровня цитокинов у пациентов с концентрической ГЛЖ и с эксцентрической ГЛЖ в группе с АГ и МС

*-различия достоверны, p<0.05

Как следует из представленных результатов, содержание провоспалительных цитокинов было достоверно выше у пациентов при наличии ремоделирования миокарда в сравнении с группой пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. В группе пациентов с АГ и МС значения всех цитокинов оказались выше при эксцентрической ГЛЖ в сравнении с нормальной геометрией ЛЖ, концентрическим ремоделированием ЛЖ и концентрической ГЛЖ. Значение цитокинов при концентрическом ремоделировании достоверно не отличались от их уровней при нормальной геометрии ЛЖ, за исключением ИЛ-17. Максимальные показатели всех исследуемых цитокинов были выявлены у лиц с эксцентрической ГЛЖ.

Нами были проанализированы показатели уровней цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия ДДЛЖ в группе пациентов с АГ и МС и в группе с АГ без МС. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9. Уровень цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия нарушений ДФЛЖ, в группе пациентов с АГ и МС и в группе с АГ без МС

Цитокины, пг/мл	АГ и МС		АГ без МС		U1	U2	U3	U4
	ДДЛЖ	Норм. ДФЛЖ	ДДЛЖ	Норм. ДФЛЖ				
ФНО-α								
Me	13,87	10,76	6,05	6,79	7*	0*	162,5*	87
IQR	12,84-15,64	10,3-11,37	5,17-7,48	4,71-7,52				
ИЛ- 1								
Me	18,39	15,1	15,16	16,63	459,5	73*	161,5*	78
IQR	17,23-19,98	14,64-15,71	13,3-17,82	13,23-18,71				

ИЛ-6					343*	72*	181, 5*	73
Me	16,12	13,01	12,1	11,91				
IQR	15,01-17,91	12,55-13,62	11,55-15,86	10,05-13,51				
ИЛ-17					434, 5	47*	60,5 *	57,5
Me	7,43	3,04	3,6	2,66				
IQR	5,75-9,56	2,37-3,62	2,59-5,1	2,13-3,44				

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

U₁ – сравнение цитокинов у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U₂ - сравнение цитокинов у пациентов с ДДЛЖ в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U₃ - сравнение цитокинов у пациентов с ДДЛЖ и нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС;

U₄ - сравнение цитокинов у пациентов с ДДЛЖ и нормальной ДФЛЖ в группе АГ без МС;

*-различия достоверны, $p < 0.05$

Следует отметить, что значение ФНО- α и ИЛ-6 даже у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС было достоверно выше, чем в группе АГ без МС. У пациентов с нарушенной ДФЛЖ значения всех исследуемых цитокинов были достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе контроля. В группе АГ и МС уровни всех исследуемых цитокинов при ДДЛЖ были значимо выше, чем при нормальной ДФЛЖ, в то время как в группе АГ без МС достоверных различий уровня цитокинов в зависимости от наличия ДДЛЖ не выявлено.

На основании полученных референсных значений для диагностики ремоделирования ЛЖ мы определили количество пациентов с положительными результатами тестов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с нарушенной и нормальной ДФЛЖ и сравнили их в группах АГ зависимости от наличия МС. Было установлено, что в группе АГ и МС частота положительных результатов для всех исследуемых цитокинов была достоверно выше у пациентов с ДДЛЖ (97,8% по показателю ИЛ-17, 90,4% по показателю ИЛ-6,) чем у пациентов с нормальной ДФЛЖ (16,6% по показателям ФНО- α и ИЛ-1, 8,3% по показателю ИЛ-17). При сравнении пациентов с ДДЛЖ достоверно чаще уровни всех исследуемых цитокинов были повышены в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС. Анализ подгрупп пациентов с нарушенной ДФЛЖ из группы с АГ и МС и группы АГ без МС показал, что все исследуемые цитокины повышались чаще у пациентов с АГ и МС.

Таким образом, при АГ и МС ДДЛЖ сочеталась с более выраженным повышением всех исследуемых цитокинов и более частым превышением референсных значений по сравнению с аналогичными показателями в группе АГ без МС. Следует отметить, что достоверное повышение уровня ФНО- α , ИЛ-6 имело место у пациентов с АГ и МС даже при нормальной ДФЛЖ.

При анализе зависимости уровней провоспалительных цитокинов от наличия и степени выраженности диастолической дисфункции получены следующие

результаты (таблица 10).

Таблица 10. Уровень цитокинов в зависимости от наличия и выраженности ДДЛЖ у пациентов с АГ и МС

Цитокины, пг/мл	Нормальная ДФЛЖ	U ₁	1 тип ДДЛЖ	U ₂	2 тип ДДЛЖ	U ₃
ФНО-α Me IQR	10,76 10,3-11,37	115,5*	14,27 12,89-15,71	47*	13,87 12,69-15,05	750,0
ИЛ-1 Me IQR	15,1 14,64-15,71	113,5*	18,83 17,38-20,05	48*	18,08 17,03-19,39	770,5
ИЛ-6 Me IQR	13,01 12,55-13,62	117,5*	16,68 15,14-18	64*	16,12 14,93-17,09	759
ИЛ-17 Me IQR	3,04 2,37-3,62	60,5*	6,28 5,5-7,43	0*	9,55 8,65-10,01	238*

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

U₁ – сравнение нормальной ДФЛЖ с ДДЛЖ по 1 му типу;

U₂ - сравнение нормальной ДФЛЖ с ДДЛЖ по 2 му типу;

U₃ - сравнение ДДЛЖ по 1 му типу с ДДЛЖ по 2 му типу;

*-различия достоверны, p<0.05

Значения всех исследуемых цитокинов у пациентов с АГ и МС оказались достоверно выше как при первом типе ДДЛЖ, так и при втором типе ДДЛЖ в сравнении с нормальной ДФЛЖ. Уровни ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 были сопоставимы при первом и втором типе ДДЛЖ, тогда как значение ИЛ-17 было достоверно выше при втором типе ДДЛЖ, чем при первом типе ДДЛЖ.

Нами проведено изучение корреляционных связей между содержанием провоспалительных цитокинов и степенью выраженности основных признаков МС. Уровни ИЛ-6, ИЛ-17 имели достоверную сильную прямую корреляцию с ИМТ, а ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 с уровнем ТГ. Достоверная прямая связь средней силы наблюдалась между всеми цитокинами с одной стороны и ОТ, ЛПНП, ТТГ, уровнем гликемии натощак с другой стороны; между ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 с одной стороны и ОТ/ОБ с другой стороны; между ФНО-α, ИЛ-1 с одной стороны и ИМТ с другой стороны; между ИЛ-17 и уровнем ТГ. Кроме того, была установлена обратная корреляция слабой силы между ИЛ-17 и ЛПВП, а также прямая достоверная корреляция слабой силы между ИЛ-17 и ОБ.

Таким образом, нами была установлена сильная и умеренная взаимосвязь между исследуемыми провоспалительными цитокинами и такими компонентами МС, как ожирение, нарушением липидного спектра и углеводного обмена. Полученные данные позволяют сделать вывод о вкладе низкоинтенсивного системного воспаления в патогенез МС.

При изучении корреляционных связей между содержанием провоспалительных цитокинов и ультразвуковыми показателями, определяющими геометрию ЛЖ и ремоделирование сосудистой стенки, было установлено следующее. Сильная достоверная положительная корреляция наблюдалась между уровнями ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 с одной стороны и ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ с другой стороны. Умеренная достоверная положительная связь была выявлена между всеми исследуемыми цитокинами и МЖП, ОТС, КДР и КИМ. Уровень ИЛ-17 умеренно положительно коррелировал с МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР и слабо с КИМ. Полученные результаты, свидетельствующие о наличии сильной и умеренной связи между исследуемыми провоспалительными цитокинами и основными показателями, характеризующими наличие и тип нарушения геометрии ЛЖ, а также утолщение КИМ, позволяют предположить, что низкоинтенсивное системное воспаление способствуют развитию и прогрессированию ремоделирования миокарда ЛЖ и сосудистой стенки.

При оценке взаимосвязи между содержанием провоспалительных цитокинов и ультразвуковыми показателями, определяющими наличие и тяжесть ДДЛЖ, были получены следующие данные. Сильная положительная достоверная корреляция наблюдалась между ИЛ-17 и ИОЛП. Умеренная достоверная положительная связь была выявлена между всеми цитокинами и скоростью регургитации на ТК и E/e' а также между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИОЛП. Отрицательная достоверная связь средней силы наблюдалась между уровнями всех цитокинов и значениями e'с, e'л, e'ср. Слабая положительная связь была выявлена нами между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 с одной стороны и отношением E/A, ФВ с другой стороны. Полученные результаты, подтверждающие наличие сильной и умеренной связи между всеми исследуемыми провоспалительными цитокинами и основными показателями, характеризующими наличие и тяжесть ДДЛЖ, позволяют предположить, что системное воспаление способствуют развитию и прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ.

Нами была проведена оценка диагностической значимости цитокинового статуса в объективизации риска сердечно-сосудистых осложнений при МС с помощью регрессионного анализа с построением ROC-кривых (таблица 11).

Таблица 11. Оценка эффективности определения уровней цитокинов при ДДЛЖ, ремоделировании миокарда и сосудов

показатели	AUC (Area Under the Curve)			
	ФНО- α	ИЛ-1	ИЛ-6	ИЛ-17
ДДЛЖ	0,952	0,952	0,946	0,982
Ремоделирование миокарда	0,835	0,833	0,832	0,888
Ремоделирование сосудов	0,698	0,706	0,692	0,671

Как следует из результатов ROC анализа, в группе пациентов с АГ и МС качество теста по показателю AUC для определения ДДЛЖ было оценено как «великолепное» по всем исследуемым цитокинам (0,952 для ФНО- α ; 0,952 для ИЛ-

1; 0,946 для ИЛ-6; 0,982 для ИЛ-17). Кроме того ROC анализ показал, что исследуемые показатели объективно отражают наличие ремоделирования миокарда и сосудов.

Были определены пограничные значения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, характерные для структурно-функциональных нарушений миокарда и сосудов у лиц с АГ и МС. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Референсные значения цитокинов для оценки наличия ДДЛЖ, ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у лиц с АГ и МС

показатели	Чувствительность и специфичность	Порог пг/мл
ФНО- α при ДДЛЖ	Se 96,8%, Sp 83,3%	11,66
ИЛ-1 при ДДЛЖ	Se 96,8%, Sp 83,3%	15,88
ИЛ-6 при ДДЛЖ	Se 90,4%, Sp 88,9%	14,17
ИЛ-17 при ДДЛЖ	Se 96,8%, Sp 91,7%	4,33
ФНО- α при ремоделировании ЛЖ	Se 78,1%, Sp 75%	11,81
ИЛ-1 при ремоделировании ЛЖ	Se 77,2%, Sp 75%	16,06
ИЛ-6 при ремоделировании ЛЖ	Se 80,7%, Sp 62,5%	13,67
ИЛ-17 при ремоделировании ЛЖ	Se 77,2%, Sp 75%	4,45
ФНО- α при ремоделировании сосудов	Se 77%, Sp 63,3%	12,01
ИЛ-1 при ремоделировании сосудов	Se 87%, Sp 63,3%	15,8
ИЛ-6 при ремоделировании сосудов	Se 87%, Sp 63,3%	13,67
ИЛ-17 при ремоделировании сосудов	Se 77%, Sp 66,7%	5,1

На основании ROC-анализа было установлено, что наилучшие аналитические характеристики продемонстрированы по всем исследованным цитокинам в плане диагностики ДДЛЖ.

Наличие ДДЛЖ в большинстве случаев можно предполагать при следующей концентрации провоспалительных цитокинов: > 11,66 пг/мл по показателю ФНО- α ; >15,88 пг/мл по показателю ИЛ-1; >14,17 пг/мл по показателю ИЛ-6; >4,33 пг/мл по показателю ИЛ-17. Предсказательная ценность положительных результатов тестов для всех исследуемых маркеров была выше 91%, диагностическая эффективность выше 90%.

В заключение следует отметить, что полученные нами данные подтверждают имеющиеся в литературе сообщения о вкладе медиаторов воспаления в патогенез повреждения сосудистой стенки, ремоделирования ЛЖ и нарушения ДДЛЖ при МС. Уровень провоспалительных цитокинов не только адекватно отражает наличие сердечно-сосудистой патологии, но и обнаруживает связь между выраженностью компонентов МС, а также степенью ремоделирования сердца и сосудов. Определение провоспалительных цитокинов обладает хорошими аналитическими

характеристиками, в связи с этим исследование уровня ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 может быть рекомендовано для объективизации тяжести поражения органов мишеней при АГ, ассоциированной с МС, что позволит применять индивидуализированный подход к обследованию больных и оптимизировать алгоритм диагностики сердечно-сосудистой патологии при АГ и МС.

Выводы:

1. У пациентов с АГ и МС в сравнении с группой пациентов с АГ без МС чаще регистрировалось нарушение геометрии ЛЖ, главным образом, по типу концентрической ГЛЖ (60% против 30%), нарушение ДФЛЖ (72,3% против 16,7%) и утолщение КИМ (77% против 50%).

2. Структурно-функциональные нарушения ЛЖ у лиц с АГ и МС зависели от тяжести МС. При полном МС чаще, чем при неполном МС наблюдалась эксцентрическая ГЛЖ (29% против 0%) и второй тип ДДЛЖ (71% против 26%).

3. Наиболее значимая достоверная корреляция средней силы наблюдалась между основными показателями, характеризующими ГЛЖ (МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ) и такими компонентами МС, как ожирение (ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и показатели липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПНП). Эхокардиографические показатели, отражающие ДФЛЖ (ИОЛП, е'с, е'л, е'ср, РТК) также умеренно коррелировали с антропометрическими данными (ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ), показателями липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПНП, ТГ) и углеводного обмена (гликемия натощак) у пациентов с АГ и МС.

4. Установлено достоверное повышение уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, а также частоты превышения их референсных значений в группе пациентов с АГ и МС в сравнении с группой с АГ без МС. Более выраженное повышение содержания провоспалительных цитокинов отмечено при полном МС по сравнению с неполным МС.

5. В группе больных с АГ и МС уровни и частота положительных проб исследуемых цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ были достоверно выше, чем в группе пациентов с АГ без МС, а также в сравнении с нормальной геометрией ЛЖ в группе пациентов с АГ и МС. Максимальные значения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-17 наблюдались при эксцентрической ГЛЖ в группе пациентов с АГ и МС.

6. В группе больных с АГ и МС уровни и частота положительных проб исследуемых цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки были достоверно выше, чем в группе пациентов с АГ без МС, а также в сравнении с группой пациентов, у которых была нормальная толщина КИМ.

7. В группе больных с АГ и МС уровни и частота положительных проб исследуемых цитокинов у пациентов с ДДЛЖ были достоверно выше, чем в группе пациентов с АГ без МС, а также в сравнении с пациентами, у которых была нормальная ДФЛЖ. Второй тип ДДЛЖ у пациентов с АГ и МС был ассоциирован с

более существенным повышением уровня ИЛ-17.

8. Корреляционный анализ выявил сильную и умеренную прямые взаимосвязи между исследуемыми провоспалительными цитокинами и клиническими признаками МС. Наиболее значимая зависимость отмечалась между маркерами воспаления и ИМТ и умеренная связь с показателями липидного спектра крови и углеводного обмена.

9. Проведенный корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь между основными ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и тип ремоделирования ЛЖ (ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖП, ОТС, КДР), утолщение сосудистой стенки, наличие и степень выраженности ДДЛЖ (скоростью регургитации на ТК и E/e' e'c, e'л, e'cp, ИОЛП) и провоспалительными цитокинами ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17.

10. С помощью ROC-анализа установлено, что определение циркулирующих провоспалительных цитокинов обладает хорошими аналитическими характеристиками в плане объективизации поражения органов-мишеней: ремоделирования ЛЖ, сосудистой стенки и нарушения диастолической функции ЛЖ при сочетании АГ и МС.

Практические рекомендации:

1. Определение циркулирующего уровня ФНО- α у больных с АГ и МС может быть рекомендовано для объективизации нарушения функции ЛЖ и оценки тяжести сердечно-сосудистого ремоделирования. ДДЛЖ и нарушение геометрии ЛЖ ассоциированы с уровнем ФНО- α > 11,6 пг/мл, ремоделирование сосудистой стенки > 12,01 пг/мл.
2. Определение циркулирующего уровня ИЛ-1 у больных с АГ и МС может быть рекомендовано для объективизации нарушения функции ЛЖ и оценки тяжести сердечно-сосудистого ремоделирования. ДДЛЖ и ремоделирование сосудистой стенки ассоциированы с уровнем ИЛ-1 > 15,8 пг/мл, нарушение геометрии ЛЖ > 16,06 пг/мл.
3. Определение циркулирующего уровня ИЛ-6 у больных с АГ и МС может быть рекомендовано для объективизации нарушения функции ЛЖ и оценки тяжести сердечно-сосудистого ремоделирования. ДДЛЖ ассоциирована с уровнем ИЛ-1 > 14,17 пг/мл, нарушение геометрии ЛЖ и ремоделирование сосудистой стенки > 13,67 пг/мл.
4. Определение циркулирующего уровня ИЛ-17 у больных АГ и МС может быть рекомендовано для объективизации нарушения функции ЛЖ и оценки тяжести сердечно-сосудистого ремоделирования. ДДЛЖ, подтвержденная эхокардиографически ассоциирована с уровнем ИЛ-17 > 4,33 пг/мл, при этом следует учесть, что уровень ИЛ-17 отражает степень нарушения ДФЛЖ. Нарушение геометрии ЛЖ ассоциировано с уровнем ИЛ-17 > 4,45 пг/мл, ремоделирование сосудистой стенки > 5,1 пг/мл.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Бодрова Е.А. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов и структурно-функциональных нарушений сердца при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме/ Е.А. Бодрова, Н.С. Кондрючая, Ю.В. Захаров, С.И. Давыдов, А.Р. Бабаева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29503>**
2. **Бодрова Е.А. Оценка связи между провоспалительными цитокинами и структурно-функциональными нарушениями миокарда при метаболическом синдроме / Е.А. Бодрова, А.А. Тарасов, А.Л. Емельянова, И.В. Лекарева, А.Р. Бабаева // Вестник ВолгГМУ.- 2019.- №4.-С. 53-59.**
3. **Slepukhina EA Left ventricular diastolic dysfunction in patients with paroxysmal atrial fibrillation / AR Babaeva, EA Slepukhina., N S Kondruchaya., S.I Davydov.// Abstracts of Papers Submitted to the 6th World Congress on Acute Heart Failure, May 2019, Athens, Greece, European Journal of Heart Failure. -2019; (Suppl. 61572) P.888.**
4. **Slepukhina E.A. Acute heart failure in hypertensive crisis: focus on left ventricular diastolic dysfunction / AR Babaeva, E.A. Slepukhina, SI Davydov, KS Solodenkova, MA Osadchuk // Abstracts of Papers Submitted to the Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure, May 2018, Vienna, Austria European Journal of Heart Failure. 2018; 20(suppl. S1):P.539.**
5. **Bodrova E.A. Evaluation of left ventricle diastolic dysfunction in the manifestation of acute heart failure in acute coronary syndromet/ AR Babaeva, E.A. Bodrova, SI Davidov, KS Solodenkova, MA Osadchuk // Abstracts of Papers Submitted to the Acute Cardiovascular Care, March 2018, Milan, Italy. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2018;7(suppl 1):P.251.**
6. **Slepukhina E.A. Mitral regurgitation and acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction / MA Osadchuk, VA Kim, KS Solodenkova, E.A. Slepukhina, AR.Babaeva.// Abstracts of Papers Submitted to the Acute Cardiovascular Care, March 2018, Milan, Italy. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2018;7(suppl 1):P.250.**
7. **Слепухина Е. А. Значение оценки диастолической дисфункции левого желудочка в объективизации диагностики сердечной недостаточности: обзор современных международных рекомендаций / Е. А. Слепухина, А. Р. Бабаева., С.И. Давыдов, Н. С. Кондрючая // Медицинский алфавит.- 2017.-Т.2, №31. - С. 43-47.**
8. **Слепухина Е.А. Оценка диастолической функции левого желудочка и сосудистого ремоделирования у пациентов с метаболическим синдромом / Е.А. Слепухина, А.Р. Бабаева, С.И. Давыдов, О. И Бочкарева // Волгоградский научно-медицинский журнал.- 2016.- №4.-С. 31-34.**
9. **Слепухина Е. А. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца /**

А. А. Тарасов, Е. А. Слепухина, А. Р. Бабаева, С. И. Давыдов, О. Е. Гальченко, О. И. Бочкарева // Цитокины и воспаление.- 2015.- Т. 14, №4. - С. 50-58.

10. Слепухина Е.А. Оценка роли аутоиммунного воспаления в дестабилизации атеросклеротических бляшек при коронарном атеросклерозе/ А.А.Тарасов, Е. А. Слепухина, А.Р. Бабаева, Д. П. Полякова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2009.- Т. 8, №6. - С. 30.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АUC – area under curve – площадь под кривой	ЛЖ-левый желудочек
АГ – артериальная гипертензия	ЛП-левое предсердие
АД - артериальное давление	ЛПВП-липопротеины высокой плотности
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов	ЛПНП-липопротеины низкой плотности
ГЛЖ-гипертрофия левого желудочка	МЖП-межжелудочковая перегородка
ДАД-диастолическое артериальное давление	МК-митральный клапан
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка	ММЛЖ-масса миокарда левого желудочка
ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка	МС-метаболический синдром
ЗС-задняя стенка левого желудочка	ОБ-окружность бедер
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ОЛП-объем левого предсердия
ИЛ – интерлейкин	ОТ-окружность талии
ИММЛЖ-индекс массы миокарда левого желудочка	ОТС-относительная толщина стенки
ИМТ-индекс массы тела	РТК-регургитация на трикуспидальном клапане
ИОЛП-индекс объема левого предсердия	САД-систолическое артериальное давление
КДР-конечно-диастолический размер	СД – сахарный диабет
КИМ-комплекс интима-медиа	ТГ – триглицериды
КСР- конечно-систолический размер	ТК-трикуспидальный клапан
	ТТГ-тест толерантности к глюкозе
	ФВ-фракция выброса
	ФНО – фактор некроза опухолей