

**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- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), 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- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  до 67,7% для ИЛ-17), чем в группе пациентов с АГ без МС (от 8,3% по показателю ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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/м<sup>2</sup>, 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 $\geq 30$ ) было 80 (61,5%) человек, остальные 50 (38,5%) человек имели избыточную массу тела (ИМТ $\geq 25$ ). 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, $\delta$	Группа контроля с АГ без МС, $\delta$	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	$\chi^2$ 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- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови использовали набор реагентов для количественного определения ФНО- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, входящие в набор тест систем. На основании построенной нами калибровочной кривой по значениям оптической плотности определяли концентрацию ФНО- $\alpha$ , 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  $\chi^2$ . 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: Cut-off = max (Se+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, $\delta$			
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  $\chi^2$  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).

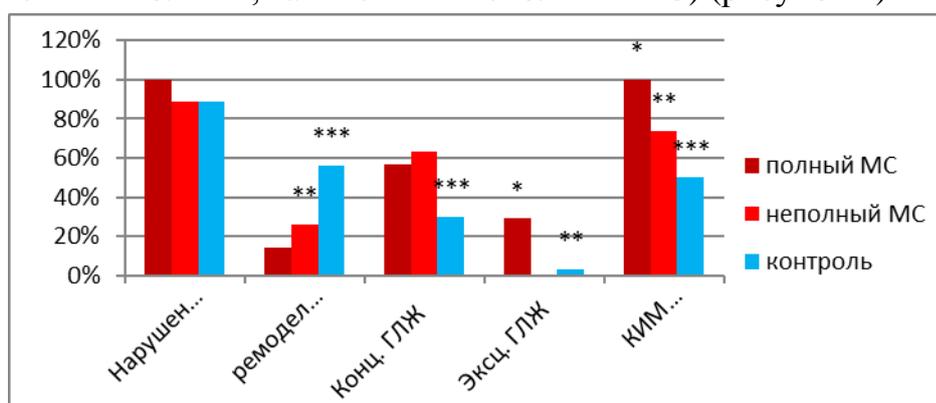


Рисунок 1. Процентное соотношение пациентов с изменением геометрии сердца и сосудистым ремоделированием в зависимости от наличия и выраженности МС

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  $\chi^2$  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, $\delta$			
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  $\chi^2$  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 $\alpha$	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- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в



ФНО- $\alpha$					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

U<sub>1</sub> – сравнение значения цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U<sub>2</sub> - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U<sub>3</sub> - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ в группе с АГ и МС;

U<sub>4</sub> - 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- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$								
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

U<sub>1</sub> – сравнение значения цитокинов у пациентов с нормальной сосудистой стенкой в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U<sub>2</sub> - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U<sub>3</sub> - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки и нормальной сосудистой стенкой в группе с АГ и МС;

U<sub>4</sub> - 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$					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

U<sub>1</sub> – сравнение уровня цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и с концентрическим ремоделированием в группе АГ и МС;

U<sub>2</sub> - сравнение уровня цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и с концентрической ГЛЖ в группе АГ и МС;

U<sub>3</sub> - сравнение уровня цитокинов у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ и с концентрической ГЛЖ в группе с АГ и МС;

U<sub>4</sub> - 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					7*	0*	162,5*	87
Me	13,87	10,76	6,05	6,79				
IQR	12,84-15,64	10,3-11,37	5,17-7,48	4,71-7,52				
ИЛ- 1					459,5	73*	161,5*	78
Me	18,39	15,1	15,16	16,63				
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

U<sub>1</sub> – сравнение цитокинов у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U<sub>2</sub> - сравнение цитокинов у пациентов с ДДЛЖ в группе АГ и МС и группе АГ без МС;

U<sub>3</sub> - сравнение цитокинов у пациентов с ДДЛЖ и нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС;

U<sub>4</sub> - сравнение цитокинов у пациентов с ДДЛЖ и нормальной ДФЛЖ в группе АГ без МС;

\*-различия достоверны,  $p < 0.05$

Следует отметить, что значение ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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 <sub>1</sub>	1 тип ДДЛЖ	U <sub>2</sub>	2 тип ДДЛЖ	U <sub>3</sub>
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

U<sub>1</sub> – сравнение нормальной ДФЛЖ с ДДЛЖ по 1 му типу;

U<sub>2</sub> - сравнение нормальной ДФЛЖ с ДДЛЖ по 2 му типу;

U<sub>3</sub> - 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$	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- $\alpha$ ; 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ ; >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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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'ср, ИОЛП) и провоспалительными цитокинами ФНО- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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- $\alpha$  > 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