

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель-
заведующий кафедрой факультетской терапии**

**ФГБОУ ВО ВолгГМУ
доктор медицинских наук, профессор**

БАБАЕВА Аида Руфатовна

Волгоград - 2020

Оглавление

Введение	5
Часть 1 Обзор литературы	13
Глава 1 Роль системного воспаления в патогенезе структурно-функциональных нарушений миокарда и сосудов при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме	13
1.1 Актуальность проблемы артериальной гипертензии и метаболического синдрома.....	13
1.2 Сердечно-сосудистые осложнения метаболического синдрома и их диагностика	15
1.3 Метаболический синдром с позиции системного воспаления	21
1.4 Роль провоспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний	22
1.5 Связь низкоактивного системного воспаления с компонентами метаболического синдрома.....	26
Часть 2 Собственные исследования	35
Глава 2 Клиническая характеристика пациентов	35
2.1 Общая характеристика пациентов.....	35
2.2 Характеристика клинических групп	36
2.2.1 Пациенты с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом (основная группа).....	36
2.2.2 Пациенты с артериальной гипертензией без метаболического синдрома (контрольная группа)	38
2.3 Сравнение основной и контрольной групп по антропометрическим и общепринятым лабораторным показателям	39
2.4 Критерии включения и исключения	42
Глава 3 Методы исследования.....	43

3.1. Клиническое исследование	43
3.2. Инструментальное исследование	43
3.3. Лабораторное исследование	44
3.4. Определение содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотках крови	45
3.4.1 Методика определения концентрации ФНО- α	45
3.4.2 Методика определения концентрации интерлейкина-1- β	46
3.4.3 Методика определения концентрации интерлейкина-6	47
3.4.4 Методика определения концентрации интерлейкина-17	49
3.5. Статистическая обработка результатов	50
Глава 4 Особенности ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом	51
4.1 Анализ эхокардиографических признаков ремоделирования левого желудочка и сосудистой стенки	51
4.2 Оценка диастолической дисфункции левого желудочка	56
4.3 Корреляционный анализ связи эхокардиографических признаков сердечно- сосудистого ремоделирования с основными компонентами метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией	60
Глава 5 Содержание ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия метаболического синдрома	68
5.1 Анализ закономерности распределения исследуемых показателей цитокинового статуса	68
5.2 Сравнительный анализ уровня циркулирующих цитокинов в обследованных группах	69
Глава 6 Оценка взаимосвязи между уровнем цитокинов с ультразвуковыми признаками сердечно-сосудистого ремоделирования и диастолической	

дисфункции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом	95
Глава 7 Оценка клинической эффективности определения циркулирующих цитокинов (ROC -анализ) при нарушении структуры и функции ЛЖ у лиц с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом	100
Обсуждение результатов исследования	111
Список использованных сокращений	130
Список литературы	132

Введение

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 (АД)), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний [43,124]. Наряду с абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обменов АГ входит в понятие метаболического синдрома (МС). АГ сопровождается более высокой частотой выявления дислипидемий, а также более выраженными метаболическими изменениями [28,29]. Актуальность изучения МС связана с его высокой распространенностью и риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти [121,128]. 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 [79]. В мире, по опубликованным в 2016 году 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 года зарегистрировано 23,5 млн. лиц с ожирением [10]. Люди с МС в 2-3 раза имеют более высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и в 5 раз выше риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2) [12-14,18-20]. Раннее выявление, лечение и профилактика МС является важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения [31,32]. Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку с одной стороны это состояние является обратимым: при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений [24-26]. С другой стороны, МС предшествует возникновению таких заболеваний, как СД 2

типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ишемического генеза [11].

Патогенез МС в настоящее время активно изучается, однако полностью он не раскрыт. Особый интерес вызывает механизм повреждения сосудов и сердца при МС, так как эта патология является основной в плане влияния на качество и продолжительность жизни лиц с МС [55,57,60]. По данным ряда исследований МС тесно связан с развитием сердечно-сосудистых нарушений, таких как ремоделирование сердца и сосудистой стенки, сердечная недостаточность [65,72,74, 81,84,87,90,98,113,118,129].

Относительно малоизученным аспектом, представляющим большой интерес, является участие провоспалительных цитокинов в развитии МС. 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 [3,20,26,75-77]. Ряд зарубежных и отечественных работ, свидетельствуют об участии механизмов воспаления в патогенезе сердечной недостаточности, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, нарушении геометрии сердца и сосудистых изменений [1,7,9,16,33,39,42,46,51, 64,66,68,69,89,92,93,107,110]. В то же время имеется недостаточно информации, раскрывающей патогенез диастолической дисфункции с позиции влияния провоспалительных цитокинов на процессы ремоделирования сердца и сосудов при МС.

Наше исследование было направлено на оценку вклада провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) в развитие диастолической дисфункции, ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с МС. Диссертационное исследование выполнено в рамках научного направления кафедры факультетской терапии ВолгГМУ. Тема утверждена Ученым советом ВолгГМУ (протокол № 7 от 16.03.2016г).

Цель исследования

Целью настоящего 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, нарушения 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 в сочетании с МС, а также проанализирована зависимость степени тяжести структурных нарушений миокарда и сосудистой стенки от выраженности МС. Показано, что при сочетании АГ и МС сердечно-сосудистое ремоделирование, а также диастолическая дисфункция ЛЖ сочетались с цитокиновым дисбалансом: достоверным повышением уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17. Впервые установлено, что полный МС характеризуется более выраженными изменениями миокарда и сосудистой стенки. 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 и наличия и степень выраженности ДДЛЖ у пациентов с АГ и МС. На основании проведенного ROC-анализа доказана высокая информативность метода определения циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) в оценке риска ремоделирования ЛЖ, сосудистой стенки и диастолической дисфункции при АГ в сочетании с МС и обоснована целесообразность его применения в клинической практике.

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 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 открывают возможность использования этих маркеров в качестве объективных показателей тяжести поражения ЛЖ и сосудистой стенки у лиц 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, диагностировались 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 регистрировалось 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 (99% по показателю ФНО- α ; 67,7% по показателю ИЛ-17; 71,5% по показателям ИЛ-1 и ИЛ-6), чем в группе пациентов с АГ без МС (8,3% по показателю ФНО- α , 0% по показателям 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 (90-92%), что дает основание рекомендовать использование этих маркеров в качестве дополнительных тестов объективизации тяжести структурно-функциональных нарушений миокарда при АГ и 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 г, (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 (глава3), 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.

Часть 1 Обзор литературы

Глава 1 Роль системного воспаления в патогенезе структурно-функциональных нарушений миокарда и сосудов при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме

1.1 Актуальность проблемы артериальной гипертензии и метаболического синдрома

Под термином «артериальная гипертензия» подразумевают синдром повышения АД выше пороговых значений (систолического артериального давления САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.) [43]. На основании офисных значений АД установлено, что число больных АГ в мире составляло в 2015г 1,13 млрд. Распространенность гипертензии среди взрослого населения составляет 30-45%, при этом стандартизованная по возрасту распространенность составляла в 2015г 24% среди мужчин и 20% среди женщин. мире. Установлено, что к 2025г число больных АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 млрд [124]. Наряду с абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обменов АГ входит в понятие метаболического синдрома, который рассматривается как одна из ведущих медико-социальных проблем. Высокая распространенность, увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти делают актуальным его изучение. Метаболический синдром характеризуется нарушением углеводного обмена, инсулинорезистентностью (ИР), артериальной гипертензией и дислипидемией и играет существенную роль в преждевременном развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также ассоциируется со значимым повышением риска развития СД 2 [12-13,18-20,24-26,31,128]. 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 [10,14,32]. В 2016 году по данным Всемирной Организации

Здравоохранения (ВОЗ) около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением и с 1975 по 2016 год число таких людей, во всем мире выросло более чем втрое. Люди с МС в 2-3 раза имеют более высокий риск развития инфаркта миокарда и в 5 раз выше риск развития СД 2. Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку с одной стороны это состояние является обратимым: при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. С другой стороны, МС предшествует возникновению таких заболеваний, как СД 2, ИБС, ХСН ишемического генеза.

Критериями МС по версии International Diabetes Federation (IDF) от 2005г и по версии Российского кардиологического общества (РКО) от 2009 г. являются наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных признаков (таблица 1) [31,44,128]. При этом критерии МС, предложенные IDF, являются более жесткими, что повышает чувствительность диагностики МС.

Таблица 1. Критерии метаболического синдрома IDF (2005г) и РКО (2009г)

критерий	IDF (ожирение + ≥ 2) 2005 г.	РКО (ожирение + ≥ 2) 2009 г.
ожирение	ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ увеличение окружности талии с учетом половой и этнической специфики Для европейцев: $\geq 94 \text{ см}$ для мужчин $\geq 80 \text{ см}$ для женщин	Окружность талии для мужчин $> 94 \text{ см}$, для женщин $> 80 \text{ см}$
Повышение триглицеридов	ТГ $\geq 150 \text{ мг/дл}$ (1.7 ммоль/л) или специфическое лечение данного нарушения	ТГ $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$
Снижение ЛПВП	ЛПВП $< 40 \text{ мг/дл}$ (1.03 ммоль/л) у мужчин и $< 50 \text{ мг/дл}$ (1.29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение данного нарушения	ЛПВП $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин; $< 1,2 \text{ ммоль/л}$ у женщин
Повышение ЛПНП		ЛПНП $> 3,0 \text{ ммоль/л}$
Артериальная гипертензия	САД ≥ 130 или ДАД $\geq 85 \text{ мм.рт.ст.}$ или лечение ранее диагностированной гипертонии	АД $\geq 140/90 \text{ мм ртст}$

Гипергликемия	Глюкоза в плазме натощак >100 мг/дл (5.6 ммоль/л)	глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и/ или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $<11,1$ ммоль/л)
---------------	---	---

Примечание: ИМТ- индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД- диастолическое артериальное давление, АД- артериальное давление, ТГ- триглицериды, ЛПВП- липопротенины высокой плотности, ЛПНП-липопротеины низкой плотности.

1.2 Сердечно-сосудистые осложнения метаболического синдрома и их диагностика

По данным ряда исследований, МС тесно связан с развитием сердечно-сосудистых нарушений, таких как ремоделирование сердца и сосудистой стенки, сердечной недостаточностью [55,57,60, 65,70,71, 81,84,87,90,98, 113, 118, 129]. В исследовании, выполненном Mule G. [98] на популяции из 353 человек было показано, что индекс массы левого желудочка, размер левого предсердия (ЛП), толщина стенок левого желудочка (ЛЖ), а также количество пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) были выше в группе пациентов с МС даже независимо от возраста, пола, степени АГ и наличия антигипертензивной терапии в анамнезе. По данным Eguchi K. et al. [65], полученным при обследовании 356 участников исследования, МС ассоциирован с высокой частотой ГЛЖ и поражения сонных артерий. Главным выводом по данным множественного регрессионного анализа стал результат, что среди 5 изученных компонентов МС только клиническое (офисное) АД независимо коррелировало с ГЛЖ и толщиной комплекса интима-медиа (КИМ), а уровень ЛПВП с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Значение КИМ коррелировало с возрастом, мужским полом, САД, но не с дислипидемией. В большом популяционном исследовании MARE [113], включавшем 41 513 добровольцев, установлено, что высокий уровень ТГ, гликемии натощак, АД, абдоминальное

ожирение, низкий уровень ЛПВП, сопровождались 50-90% увеличением вероятности утолщения КИМ. Аналогичные результаты были представлены Chinali M [57]. Лица с МС продемонстрировали высокую частоту обнаружения ремоделирования сердца. У них отмечали: большие размеры ЛЖ, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и толщины стенок ЛЖ, а также размеров ЛП.

По данным мета-анализа Li NY et al. [90], включавшего 14 исследований с общим числом около 6000 пациентов, МС имеет важное значение в развитии ГЛЖ, усиливая поражение сердца, обусловленное артериальной гипертензией. Как следует из работы Cuspidi C. et al. [60] размер ЛП коррелировал с индексом массы миокарда левого желудочка и типами ремоделирования ЛЖ, а также с ожирением, гипергликемией у лиц с МС. По данным шведских авторов [74], полученным при обследовании 3871 участников, лица с МС имеют повышенный риск развития ГЛЖ. Из всех компонентов МС артериальная гипертензия была наиболее значимо связана с развитием ГЛЖ независимо от пола. При этом у женщин абдоминальное ожирение, гипергликемия и гиперинсулинемия оказались наиболее значимыми независимыми факторами риска развития ГЛЖ, что говорит о гендерных различиях в механизме развития ГЛЖ. О связи МС и его компонентов с жесткостью сосудистой стенки свидетельствует исследование, проведенное в Финляндии [118]. Показано, что САД, ДАД, ИМТ, объем талии и бедер, а также уровень холестерина высокой плотности, триглицеридов и уровня гликемии натощак значимо коррелировали со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ). Эти результаты подтверждают взаимосвязь компонентов МС и сосудистой жесткости, определяющей сосудистый возраст.

Вместе с тем нами обнаружены работы, которые подвергают сомнению прямую связь между метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистым ремоделированием. Так, Guerra et al. [72] на основании проведенных исследований считают, что МС не является независимым фактором развития ГЛЖ, которую они считают следствием сопутствующей АГ. Подобные результаты были получены в работе Zocchi L. et al. [129], в которой при

обследовании 979 участников не было обнаружено значимой связи между компонентами МС и хотя бы одним из маркеров поражения органов-мишеней. Группой исследователей из Великобритании [55], был проведен анализ всех публикаций, касающихся связи СРПВ с факторами риска. Было показано, что только возраст и уровень АД имеют четкую связь с СРПВ, тогда как вклад других факторов был не таким значимым. В большинстве исследований не было обнаружено корреляции между СРПВ и уровнем холестерина, полом, триглицеридами и даже ожирением. Указанные противоречия подтверждают важность дальнейшего изучения связи между МС и патологией сердечно-сосудистой системы с позиции детального анализа основных проявлений МС и их влияния на структуру и функцию миокарда и сосудов.

В настоящее время ремоделирование сердца рассматривается как его структурно-геометрическая перестройка, возникающая под действием различных патологических факторов, приводящих физиологическую и анатомическую норму к патологии. Термин «структурное ремоделирование» обозначает процесс изменения формы, объема, толщины стенок ЛЖ. «Механическое (функциональное) ремоделирование» рассматривается как локальная сократительная дисфункция после острого ИМ, возникающая самостоятельно, независимо от структурно-геометрической перестройки левого желудочка с нарушением сегментарной кинетики сердечной стенки. В зависимости от вида гемодинамических нарушений формируются различные типы ремоделирования. Согласно классификации, основанной на определении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка, выделяют: концентрическую и эксцентрическую гипертрофии левого желудочка, концентрическое ремоделирование и нормальную геометрию левого желудочка [35,86]. Ультрасонографическая характеристика основных типов структурного ремоделирования представлена в таблице 2.

Таблица 2. Определение геометрии сердца в зависимости от относительной толщины стенок левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка

показатель	Нормальная геометрия камер сердца	Концентрическое ремоделирование ЛЖ	Концентрическая гипертрофия ЛЖ	Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ
ОТС	≤ 0.42	> 0.42	> 0.42	≤ 0.42
ИММЛЖ, гр/м ²	≤ 95 (женщины) ≤ 115 (мужчины)	≤ 95 (женщины) ≤ 115 (мужчины)	> 95 (женщины) > 115 (мужчины)	> 95 (женщины) > 115 (мужчины)

Сердечная недостаточность как клиническое состояние характеризуется структурными и функциональными нарушениями миокарда. Важными компонентами СН являются систолическая и диастолическая функции. Термином “диастолическая функция левого желудочка” (ДФЛЖ) обозначают, способность левого желудочка принять в себя необходимый объем крови из левого предсердия [35]. Диастолическая дисфункция (ДДЛЖ) обычно является результатом изменения релаксации ЛЖ с нарушением раннего диастолического наполнения и увеличением жесткости камер сердца, что повышает давление наполнения сердца [99,100]. Классификация ДДЛЖ основана на выделении различных степеней тяжести патологии релаксации ЛЖ. По этому принципу выделяют следующие типы ДДЛЖ:

- тип I (гипертонический тип или замедление релаксации) соответствует легкой степени нарушения релаксации ЛЖ;
- тип II (псевдонормальный) соответствует средней степени тяжести нарушения релаксации ЛЖ;
- тип III (рестриктивный тип) соответствует тяжелому нарушению релаксации ЛЖ. Данный тип подразделяется на рестриктивный обратимый и необратимый варианты.

Эхокардиографическое исследование диастолической функции ЛЖ является неотъемлемой частью рутинного обследования пациентов с симптомами ХСН [100]. Согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии совместно с Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации по определению диастолической функции ЛЖ от 2016г [99] рекомендуемыми

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 левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м², и пиковая скорость регургитации на трикуспидальном клапане (ТК) > 2.8 м/сек. Также были разработаны алгоритмы определения диастолической дисфункции ЛЖ для пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (рисунок 1). Диастолическая функция ЛЖ считается нормальной, если более чем половина переменных, которые возможно исследовать, не превышает пороговое значение. Диастолическая дисфункция имеет место, если более половины доступных параметров превышают нормативы. Обследование считается невыполнимым, если половину из рекомендованных параметров невозможно измерить.



Рисунок 1. Алгоритм диагностики диастолической дисфункции у пациентов с сохраненной ФВ (ASE/EACVI) 2016г

При выявлении наличия ДДЛЖ для оценки ее степени выраженности предлагается следующий алгоритм (Таблица 3).

1 степень ДДЛЖ диагностируется, если отношение $E/A \leq 0.8$ и пик $E \leq 50$ cm/sec или отношение $E/A \leq 0.8$ и пик $E > 50$ cm/sec, но имеется один положительный дополнительный критерий: пиковая скорость регургитации на ТК > 2.8 m/sec или $E/e' > 14$ или ИОЛП > 34 mL/m²

2 степень ДДЛЖ диагностируется, если отношение $E/A > 0.8$ но < 2 , и есть хотя бы два положительных дополнительных критерия: пиковая скорость регургитации на ТК > 2.8 m/sec, $E/e' > 14$, ИОЛП > 34 mL/m²

3 степень ДДЛЖ диагностируется, если отношение $E/A \geq 2$

Таблица 3. Расслабление ЛЖ, давление наполнения и 2D и доплеровские показатели для определения диастолической функции ЛЖ

	Норма	Степень I	Степень II	Степень III
Расслабление ЛЖ	норма	нарушено	Нарушено	нарушено
Давление в ЛП	норма	низкое или нормальное	Повышено	повышено
Отношение E/A на МК	≥ 0.8	≤ 0.8	> 0.8 to < 2	> 2
Отношение E/e'	< 10	< 10	10–14	> 14
Пиковая скорость рег. на ТК	< 2.8 м/сек	< 2.8 м/сек	> 2.8 м/сек	> 2.8 м/сек
ИОЛП	норма	норма или повышено	Повышено	повышено

Связь между МС и диастолической функцией ЛЖ изучалась во многих работах [81,84,87]. Так, португальскими исследователями [84] был проведен перекрестный анализ, включающий 1582 участников исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), у которых ФВ превышала 50% и не было сердечно-сосудистых событий в анамнезе. МС был диагностирован у 533 лиц (33.7%), СД 2 типа у 250 (15.8%). В ходе мультивариабельного анализа без учета лиц с СД выявлено, что МС и инсулинорезистентность ассоциировались с

нарушением диастолической функции ЛЖ. Связь ДДЛЖ и МС подтверждает исследование Leclerc J, et al. [87], включавшее мужчин с абдоминальным ожирением и АГ. У 86% обследованных была диагностирована ДДЛЖ. После 1 года реабилитации в ходе последующего мониторинга обнаружено, что при улучшении показателей, отражающих тяжесть МС, отмечалось значимое улучшение ДФЛЖ. В исследование Kim HJ, et al [81] было включено 565 человек с АГ и МС. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени выраженности МС. В результате детального инструментального обследования было выявлено, что в группе пациентов с более выраженным МС отмечались наихудшие показатели ДДЛЖ а также неблагоприятные варианты ГЛЖ. Таким образом, как следует из приведенных данных литературы МС наряду с АГ ассоциирован с сердечно-сосудистым ремоделированием и нарушением функции ЛЖ.

1.3 Метаболический синдром с позиции системного воспаления

Относительно малоизученным аспектом, представляющим большой интерес, является участие провоспалительных цитокинов в развитии МС. В последнее время активно изучаются воспалительные и регуляторные механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании МС. По результатам проведенных исследований выявлена связь между МС и циркулирующим уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный протеин (СРП), фибриноген, провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . По данным ряда исследований уровень цитокинов ассоциирован с наличием МС и коррелировал с выраженностью его компонентов [71,98,108,122,127]. Сравнительный анализ цитокинового профиля у лиц с АГ в зависимости от наличия МС показал следующее [96]. У пациентов с МС наблюдалось повышение уровня интерферона- γ , эпидермального фактора роста, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и ФНО- α , по сравнению с лицами без

метаболических нарушений. В исследование A. Pilatz et al. [108], включавшем мужчин с МС и без такового были исследованы 30 биомаркеров, в том числе провоспалительных цитокинов, в крови и сперме пациентов. Было показано, что у лиц с МС возрастает уровень СРП, ИЛ-6, ИЛ-10 в крови. По данным исследования Third National Health and Nutrition Examination Survey, включавшего более 8, 5 тысяч участников, у пациентов с МС имело место значимое повышение концентрации СРП, фибриногена и лейкоцитов, чем у пациентов без МС [71]. В работе Yudkin JS, et al. [127] был использован факторный анализ для оценки корреляции между инсулинорезистентностью и воспалительными агентами. Выявлено, что маркеры воспаления значимо коррелировали с наличием МС. Приведенные публикации зарубежных исследователей подтверждают патогенетическую связь между маркерами системного воспаления и типичными признаками МС, что говорит об обоснованности воспалительной гипотезы развития МС.

1.4 Роль провоспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 являются ключевыми провоспалительными цитокинами и играют важную роль в развитии целого ряда иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. Наряду с этим, в последние десятилетия доказано их участие в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа [1, 7, 9, 16, 33, 39, 42, 46, 51, 64, 66, 68, 69, 89, 92, 93, 107, 110].

Жировая ткань является источником синтеза белка ФНО- α . Ряд исследователей рассматривают ФНО- α как медиатор инсулинорезистентности при ожирении. Считают, что механизм воздействия ФНО- α на инсулинорезистентность заключается в снижении активности тирозинкиназы рецептора инсулина, усилении фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора-1 (СИР-1), что сопровождается ослаблением проведения

инсулинового сигнала. ФНО- α также тормозит дифференцировку адипоцитов. Установлено, что ФНО- α способствует развитию инсулинорезистентности, путем стимуляции липолиза в адипоцитах, и может рассматриваться как ранний маркер СД 2 типа [61-64]. При ожирении ФНО- α играет важную роль в повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), продукции лептина, интерлейкина-6 и снижении экспрессии и активности адипонектина. К тому же ФНО- α стимулирует активацию ядерного транскрипционного фактора каппа В, что увеличивает продукцию NO – основу воспалительной реакции в сосудистой стенке, внутриклеточной адгезии моноцитов и всего каскада оксидативного стресса. Кроме того, ФНО- α способствует повышению генерации свободных радикалов и является причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии [42]. Свою биологическую активность ФНО- α проявляет после связывания со специфическими мембранными рецепторами, которые экспрессируются многими клетками, в том числе кардиомиоцитами и клетками сосудистого эндотелия. Два подтипа рецепторов ФНО- α присутствуют как в сердце, так и в плазме.

Этот цитокин продуцируется и макрофагами, которые могут быть активированы в месте тканевой деструкции в миокарде или на периферии. Также известно, что кардиомиоциты самостоятельно способны продуцировать ФНО- α при напряжении стенки миокарда (диастолическом стрессе), причем чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке, тем больше количество секретируемого цитокина [33]. ФНО- α вызывает нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиливает апоптоз кардиомиоцитов, что ведет к возникновению и прогрессированию ХСН [2].

Важным медиатором иммуно-опосредованного воспаления и межклеточного взаимодействия является ключевой провоспалительный цитокин ИЛ-1. Клетками-мишенями для ИЛ-1 являются Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, дендритные клетки, базофилы, фибробласты, остеокласты, гепатоциты и другие клетки, т.е. мишенями служат клетки практически всех органов и тканей. Неотъемлемой составной частью

биологического действия ИЛ-1 является его стимулирующее влияние на метаболизм соединительной ткани. Он стимулирует пролиферацию фибробластов и увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов. Под влиянием ИЛ-1 клетки соединительной ткани увеличивают синтез коллагена, коллагеназы, а также других ферментов. ИЛ-1 участвует в регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, индуцируя прокоагулянтную активность, синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию на поверхности эндотелия адгезионных молекул, а также действует на сосуды, вызывая вазодилатацию. Таким образом, обладая плеiotропным характером биологической активности, ИЛ-1 регулирует все стороны воспалительной реакции и иммунного ответа [38]. Интерлейкин-1 α играет важную роль в воспалении сосудистой стенки, активируя эндотелиальные клетки, моноциты, индуцируя цитокины, хемокины и факторы роста, а также поддерживая пролиферацию гладкомышечных клеток, все это способствует атерогенезу [67]. Согласно данным экспериментальных исследований ИЛ-1 подавляет сократительную способность миокарда *in vivo* при введении интактным животным и *in vitro* в моделях изолированного сердца, изолированных папиллярных мышцах и в культуре кардиомиоцитов, способствует ремоделированию левого желудочка, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов. ИЛ-1 способен быстро подавлять потенциалзависимый кальциевый канал в кардиомиоцитах желудочка крыс и сократительную функцию миокарда [17]. ИЛ-1 β в физиологических концентрациях опосредованно влияет на регуляцию сократимости кардиомиоцитов. При экспериментальном вирусном миокардите, который приводит к развитию кардиомиопатии, наблюдается устойчивый рост экспрессии ИЛ-1, сохраняющийся от острой к хронической стадии [70]. В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-1 β вызывает гипертрофию кардиомиоцитов путем индукции фетальных генов, а также влияет на структуру кардиомиоцитов в следствии активации провоспалительных Nlrp3-инфламмасом [52, 73].

Еще один важный провоспалительный медиатор, участвующий в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и рассматриваемый как предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий – это ИЛ-6. Он представляет собой полифункциональный цитокин, продуцируемый фибробластами, макрофагами и другими клетками. По спектру биологического действия он близок ИЛ-1 и ФНО- α , участвует в развитии воспаления, иммунных реакций, в регуляции кроветворения, служит ростовым фактором плазматических клеток, участвует в межсистемных взаимодействиях [50]. ИЛ-6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. Специфическая активность ИЛ-6 связана со способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток [101]. В работе W. Koenig и N. Khuseynova [82] суммированы данные о влиянии ИЛ-6 на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в различных популяционных когортах. По данным метаанализа 17 проспективных эпидемиологических исследований отмечено повышение риска развития ИБС (ИМ, внезапной сердечной смерти) как при увеличении базальной концентрации ИЛ-6, так и при наличии гиперпродукции ИЛ-6 в процессе динамического наблюдения с поправкой на традиционные факторы риска [62]. Развитие диастолической дисфункции левого желудочка – раннего признака ХСН – также ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-6 и ФНО- α , подтверждая значение субклинического воспаления в патогенезе ремоделирования сердца [64].

Интерлейкин-17 (ИЛ-17), также относящийся к провоспалительным агентам, продуцируется преимущественно CD4⁺лимфоцитами и стимулирует гранулоцитопоез, усиливая образование гранулоцит-колониестимулирующего фактора (G-CSF). В ранних работах показаны его многочисленные воспалительные и гемопоэтические эффекты на эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты [67]. ИЛ-17 может способствовать опосредованному росту эндотелия сосудов и ангиогенезу путем повышения митогенной активности эндотелиоцитов сосудов [23]. Согласно данным экспериментальных исследований ИЛ-17 влияет на сократительную способность миокарда *in vivo* при введении

интактным животным. ИЛ-17 может индуцировать экспрессию коллагена I / III в фибробластах сердца [105]. Эти биологические эффекты ИЛ-17 представляют особый интерес в связи с ремоделированием миокарда и сосудистой стенки, поскольку в механизме сердечно-сосудистого ремоделирования важную роль играет клеточная пролиферация, гиперпродукция соединительной ткани.

1.5 Связь низкоактивного системного воспаления с компонентами метаболического синдрома

Основной компонент метаболического синдрома - висцеральное ожирение ассоциировано с хроническим воспалительным ответом, включающим активацию воспалительного сигнального пути, измененный синтез цитокинов и усиленный остро-фазный ответ [6]. Адипоциты являются метаболически активными клетками, способными влиять на работу органов и систем организма путем выработки биологически активных веществ. В проведенных исследованиях [53,58,67,76,95, 96,104,106, 120,125] доказано, что жировая ткань секретирует целый спектр биологически активных пептидов. К ним относятся лептин, фактор некроза опухолей α , адипонектин, интерлейкин 6, инсулиноподобный фактор роста 1, монобутирин, белки типов 1, 2 и 3, разобщающие окислительное фосфорилирование, синтез индуцированного оксида азота, который, в свою очередь, повышает уровень свободных жирных кислот, инсулинорезистентность и гипертриглицеридемию.

Клинические исследования, сравнивающие пациентов с ожирением и нормальной массой тела показали, что некоторые цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13 ФНО- α ассоциируются с ожирением. По данным Meier et al. [95] обнаружено значимое повышение уровня ИЛ-1 у женщин с ожирением. В исследовании польских авторов [120] установлено, что уровень ИЛ -8 коррелировал с наличием ожирения, тогда как ФНО- α оставался сравним в обеих группах. У мужчин с ожирением выявлена прямая корреляция между уровнем ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и наличием ожирения [53]. По данным Esposito K. et al. [67] уровни ИЛ 6 и ИЛ-10 были выше в группе пациенток с ожирением и МС

по сравнению с группой без ожирения. В исследовании Wong et al. [125] было включено 290 женщин среднего возраста с избыточной массой тела и ожирением. Показано, что уровень воспалительных маркеров в крови у них был повышен, при этом снижение веса под влиянием лечения сопровождалось снижением уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и СРП. В исследовании Herder et al. [76] подтверждена ассоциация ИЛ-6, ИЛ-18 и адипонектина с инсулинорезистентностью и ожирением. С этими данными согласуются результаты исследований Schmidt FM, et al. [112], установившими значимую положительную связь между ожирением и уровнем ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, интерферном- γ и ФНО- α . Аналогичные результаты были получены и в следующих исследованиях Olszanecka-Glinianowicz et al., Christiansen et al., Park et al., Kim et al., Ruotsalainen et al. [58,81,104,106,111]

Важным патогенетическим компонентом МС является инсулинорезистентность. Предполагают, что именно адипоциты сальника и забрюшинного пространства являются наиболее активными в развитии МС, так как вырабатывают факторы, влияющие на развитие феномена ИР [3,21]. Подчеркивается, что при ожирении развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и ее различных проявлений может быть отражением дисбаланса адипокинов [13]. Лептин – белок с молекулярной массой 16 kDa, относится к семейству цитокинов, синтезируемый и секретируемый, главным образом, клетками жировой ткани. Лептин регулирует потребление и расход энергии, действуя преимущественно через гипоталамус. Влияя на гипоталамический центр насыщения, лептин повышает тонус симпатической нервной системы (симпатическая гиперактивность), усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, снижает транспорт глюкозы в клетку [88]. В результате лептин-резистентности развивается гиперинсулинемия и ИР, что способствует снижению толерантности к глюкозе, дальнейшему формированию ожирения и СД 2 типа [27]. Уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ, АД, концентрацией ангиотензина 2 и норадреналина. Инсулин и лептин регулируют чувство насыщения на уровне дугообразного и паравентрикулярного

ядер гипоталамуса, стимуляция которых приводит к активации ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых и висцеральных) и повышению концентрации катехоламинов в плазме. Нарушение углеводного обмена ассоциируется с ожирением, механизмы ведущие к ИР при ожирении остаются не полностью изученными и являются объектами исследований [49,77,78,102].

По данным зарубежных авторов [77], у лиц с ожирением выявлена сильная позитивная корреляция между уровнем ФНО- α , гиперинсулинемией и ИР. Снижение веса сочеталось со снижением уровня ФНО- α и ИР, что позволило сделать вывод о роли аномальной регуляции этого цитокина в патогенезе связанной с ожирением и ИР. В исследовании Nielsen ST, et al. [102], выполненном на здоровых волонтерах мужского пола, было изучено влияние экзогенного ФНО- α на уровень цитокинов, гормонов, инсулинорезистентность (определяли содержание ФНО- α , ИЛ- 6, глюкозы, кортизола, С-пептида, инкретина, чувствительность к инсулину - НОМА-IR). В результате эксперимента установлено, что введение ФНО- α приводит к повышению уровня кортизола, ИЛ-6, индекса НОМА-IR, что доказывает связь между медиаторами воспаления и инсулинорезистентностью.

Противоположные данные были получены Ibfelt T, et al. [78]. В исследование были включены 10 мужчин у которых отслеживались уровни ФНО- α , ИЛ-6 , глюкозы и инсулина до и после введения ФНО- α . Авторы показали отсутствие связи между этим цитокином и секрецией инсулина, а также продукцией глюкозы. Похожие результаты получены французскими исследователями [49] при обследовании 30 пациенток, которые были разделены на группу контроля (женщины без ожирения) и две основные группы пациенток с ожирением: инсулиночувствительные и инсулинорезистентные. Всем были определены уровни маркеров воспаления ФНО- α , ИЛ-1,ИЛ-2,ИЛ-4,ИЛ-6,ИЛ-8,ИЛ-10 и др. Не обнаружено значимой разницы по уровню исследованных цитокинов между пациентками с ожирением и наличием и отсутствием инсулинорезистентности, тогда как в группе контроля был значимо меньше

уровень ИЛ-6. Исследователи сделали вывод, что ИР напрямую не связана с уровнем воспалительных маркеров, тем не менее, подтверждена ассоциация ожирения с ИЛ-6.

Еще одним компонентом МС является нарушение липидного спектра крови. Исследования, изучающие связь дислипидемии и системного воспаления немногочисленны [54,83]. По данным польских исследователей [54], у лиц с дислипидемией и ожирением повышение уровня лептина, резистина, адипонектина, ассоциировалось с более высокими показателями ФНО- α и ИЛ-6. Снижение исследованных адипокинов под влиянием гиполипидемической терапии сочеталось с уменьшением уровня ФНО- α и ИЛ-6. В работе Kumagai H, et al. [83] было показано, что из 6 исследованных цитокинов (ИЛ-4,5,6,9,12,17) только ИЛ-9 обратно коррелировал с уровнем ЛПВП, остальные маркеры связи с показателями липидного спектра крови не продемонстрировали. Касаясь анализа данных о взаимосвязи маркеров системного воспаления и дислипидемии следует подчеркнуть, что в большинстве проведенных исследований воспаление рассматривалось в контексте основных клинических компонентов МС.

Целый ряд проспективных исследований был направлен на поиск связи между маркерами воспаления и развитием АГ [56,59,85,114,115,123]. Так, Sesso HD, et al. [114,115] обследовали 400 женщин с АГ и 400 без АГ. Уровни СРП и ИЛ-6 коррелировали с наличием АГ, при этом связь была сильнее между СРП и АГ, чем между ИЛ-6 и АГ. Аналогичные результаты получили Cheung BM et al. и Chuang SY et al. [56,59]. В исследовании Lakoski SG et al. [85] были проанализированы данные исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Из 3543 участников без АГ в начале наблюдения, у 714 обследуемых была диагностирована АГ после третьего этапа наблюдения. Модели пропорциональных рисков (Сох-модели) были использованы для определения взаимосвязи между исходными уровнями ИЛ-6, СРП и фибриногеном и риском развития АГ. Повышение уровня данных маркеров на 20-40% увеличивал риск развития АГ.

По данным Wen Y, et al. [123] провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-17, интерлейкин-1 и интерферон- γ , увеличивают АД и/или повреждение почек. Связь АГ и ГЛЖ с уровнем ИЛ-6 и кардиотропином-1 изучили López B, et al. [91]. Авторы провели исследование, в которое было включено 118 пациентов с АГ, больным был измерен уровень цитокина из суперсемейства ИЛ-6, кардиотропина -1, а также показатели гипертрофии ЛЖ. После проведенной адекватной антигипертензивной терапии авторы обнаружили положительную динамику со стороны показателей ММЛЖ, коррелирующую со снижением уровня исследуемых медиаторов.

Вместе с тем, имеются публикации, не подтверждающие связь между маркерами воспаления и АГ. По данным Sesso HD, et al. [116] сравнительный анализ уровней СРП, ИЛ-6, Д-димера ИЛ-6, маркеров фиброза не выявил достоверной разницы между лицами с АГ и без таковой. На основании этого авторы сделали вывод об отсутствии связи между провоспалительными агентами и риском развития АГ.

Патологическое ремоделирование сердечно-сосудистой системы является кульминацией серии сложных транскрипционных, сигнальных, структурных, электрофизиологических и функциональных событий, происходящих в клетках сердца и сосудов. В ряде отечественных и зарубежных работ, выполненных за последние годы, выявлена взаимосвязь между уровнем цитокинов развитием сердечно-сосудистой патологией и СД 2 [1,7,9,16,33,39,42,46,51, 64,66,68,69,89,92,93,107,110]. В частности, в исследовании проведенном Безбородовой Т. А. [1] было показано, что повышение уровня ИЛ-1 достоверно ассоциировано с риском наличия ИБС у больного СД, уровень ФНО- α ассоциирован с повышенным риском наличия диабетической нефропатии. В исследовании Гордеевой М. А. et al. [7] было установлено, что иммунное воспаление играет важную роль в обострении ИБС, о чем свидетельствует увеличение содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, а также антител к сульфатированным глюкозаминогликанам в крови больных со всеми формами ОКС по сравнению с пациентами контрольной группы и хронической ИБС. Эти

результаты сочетаются с данными Чукаевой И.И. [45], которая показала, что при осложненном течении инфаркта миокарда наблюдается более выраженная цитокиновая реакция и задержка нормализации показателей.

По данным Осиповой А. А. [34] ХСН ассоциирована с повышением секреции провоспалительных цитокинов. Было установлено, что у пациентов с ХСН различных функциональных классов имеет место достоверное повышение уровня ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6. Полученные результаты свидетельствуют, что во всех группах наблюдения концентрация провоспалительных цитокинов, а именно ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, СРП были повышены и достоверно отличались от таковых группы контроля. В обзорной статье Ершовой О. Б. [16] приводятся данные многочисленных публикаций, посвящённых изучению роли цитокинов в возникновении атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, остеопороза, раскрывается роль этих медиаторов в развитии сердечно-сосудистой патологии. В другой обзорной статье Фатхуллиной А. Р. [42] также были проанализированы последние данные научной литературы, касающиеся роли цитокинов в развитии и прогрессировании атеросклероза. В результате был сделан вывод, что провоспалительные цитокины способствуют клинической манифестации и прогрессированию атеросклероз-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии, в то время как противовоспалительные цитокины проявляют антиатерогенные свойства.

Особый интерес представляет связь между системным воспалением и структурно-функциональными параметрами сосудистой стенки [92, 103,105]. В работе Mahmud A, et al. [92] обнаружена достоверная связь между скоростью пульсовой волны и уровнем СРП, ФНО- α и ИЛ-6. Аналогичные результаты были получены бразильскими специалистами, которые подтвердили взаимосвязь ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-10 со степенью АГ. Кроме того, уровень ИЛ-1 имел сильную положительную корреляцию со скоростью пульсовой волны, тогда как ассоциации между уровнем ИЛ-6 и тяжестью сосудистых изменений не было выявлено [51]. В противоположность этому японские исследователи [83] продемонстрировали достоверную связь между уровнем ИЛ-6 и скоростью

пульсовой волны у лиц с АГ. Наряду с этим они обнаружили корреляцию между уровнем инсулина, индексом НОМА-IR и следующими цитокинами: ИЛ-6, ИЛ-5, ИЛ-9, обратная корреляция имела место между ИЛ-9 и уровнем ЛПВП.

Проведен ряд исследований, направленных на поиск связи между воспалением и ремоделированием ЛЖ [66,71,89,93,107,110]. В работе Farcas AD, et al. [69] изучена связь между уровнями циркулирующих цитокинов, таких как адипонектин, лептин, резистин, ФНО- α и эхокардиографическими показателями, характеризующими ремоделирование ЛЖ у пациентов с заболеваниями сердца, но без анамнеза инфаркта миокарда. Авторы обнаружили статистически значимую связь между уровнем адипонектина и лептина с ультразвуковыми показателями ремоделирования ЛЖ. При этом связи между резистином, ФНО- α и эхокардиографическими показателями обнаружено не было, что позволило авторам сделать вывод, что резистин и ФНО- α не влияют на ремоделирование ЛЖ. По данным израильских исследователей [89], уровень ФНО- α и ИЛ-6 не продемонстрировали достоверной связи с ремоделированием ЛЖ. Аналогичные результаты относительно уровня ФНО- α при ГЛЖ были получены и другими исследователями (Masiha S et al., Patrick C. et al.) [93,107]. Вместе с тем показано, что пациенты с ГЛЖ и ДДЛЖ характеризуются более высоким уровнем СРБ и Е-селектина, чем лица с нормальной геометрией сердца [93].

Противоположные результаты получены в исследовании Roselló-Lletí E, et al. [110], в которое был включен 251 пациент с бессимптомной гипертензией (142 с ГЛЖ и 109 без ГЛЖ). Участникам были проведены измерения уровней ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 и выполнено эхокардиографическое исследование. У пациентов с ГЛЖ отмечались более высокие уровни всех исследованных цитокинов, чем в группе пациентов без ГЛЖ. На основании этих данных сделано заключение, что ремоделирование миокарда при бессимптомной АГ связано с гиперэкспрессией ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α .

Изучение влияния провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления на функцию миокарда ЛЖ – еще один важный аспект проблемы АГ и МС. В исследовании, выполненном Dinh W, et al. [64], участники были разделены

на группы в зависимости от наличия или отсутствия ДДЛЖ и степени ее выраженности. В результате выявлено, что пациенты с соотношением $E/Em \geq 15$, (отнесенные к группе с ДДЛЖ) и пациенты с отношением E/Em 8-14 (отнесенные к пограничной ДДЛЖ) имели значительно больший уровень ИЛ-6 и ФНО- α , чем пациенты без нарушения диастолической функции. После исключения из расчетов пациентов с СД, ИЛ-6 и ФНО- α оставались значительно повышенными в группе пациентов с отношением $E/Em \geq 15$, что позволило авторам сделать вывод о влиянии ИЛ-6 и ФНО-альфа на развитие ДДЛЖ. Эти результаты соотносятся с данными Patrick C, et al. [107], которые показали, что уровни ИЛ-6, ИЛ-8, МХП значимо коррелировали с наличием ДДЛЖ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. Интересные результаты были представлены австралийскими исследователями [68] при обследовании лиц с гипертрофической кардиомиопатией. Установлено, что у лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ имело место достоверное повышение уровня ФНО- α , ИЛ-6, хемоаттрактанта протеина-1 и ИЛ-10.

Таким образом, как показывают многочисленные исследования ремоделирование сердца и сосудистой стенки при МС связано с развитием системного воспаления, сопровождающегося активацией мононуклеаров, фагоцитов, лимфоцитов а также гиперпродукцией медиаторов воспаления. Кроме того, было показано, что иммунопатологические процессы играют не менее важную роль в возникновении и прогрессировании миокардиального фиброза, ДДЛЖ ,а также в утолщении сосудистой стенки при АГ и МС. Однако имеющиеся данные противоречивы. Следует отметить, что проведенные до настоящего времени исследования касались отдельных аспектов цитокинового дисбаланса при МС. Они были направлены на качественную характеристику некоторых провоспалительных цитокинов при АГ, ожирении и МС без детального анализа зависимости выявленных нарушений от выраженности МС и стадии ДДЛЖ.

Учитывая неоднозначность имеющихся литературных данных, а также отсутствие работ, детализирующих участие провоспалительных цитокинов в

механизмах структурных и функциональных нарушениях миокарда и сосудистой стенки при АГ, ассоциированной с МС, необходимо продолжить исследования в этом направлении.

Часть 2 Собственные исследования

Глава 2 Клиническая характеристика пациентов

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 действующими клиническими рекомендациями РКО по ведению больных с МС и АГ (2010, 2018г) [22,43,44]. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование с помощью клинических, инструментальных и лабораторных методов.

В комплекс обязательного лабораторного обследования входили: общий анализ крови и мочи, коагулограмма, печёночные пробы, трансаминазы, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза плазмы, гликемия натощак, тест толерантности к глюкозе, уровень гликозилированного гемоглобина, мочевины, холестерина и липидный спектр крови, проводилось вычисление индекса НОМА-IR, а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD.

В комплекс обязательного инструментального исследования входили: электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

2.1 Общая характеристика пациентов

Набор основной и контрольной групп больных проводился на базе кардиологического отделения, где пациенты проходили лечение по поводу АГ. Причиной обращения за медицинской помощью в обеих группах послужили

колебания цифр АД.

Группу исследуемых с АГ и МС составили 130 пациентов с МС, из них 62 (47,7%) мужчин в возрасте от 31 до 76 лет, средний возраст которых составил $59,1 \pm 12,4$ лет и 68 (52,3%) женщин в возрасте от 49 до 77 лет, средний возраст которых составил $60,4 \pm 5,8$ лет, общий средний возраст составил $59,8 \pm 9,5$ лет.

В группу контроля вошло 36 пациентов с АГ, но не соответствующих критериям МС, из них 18 (50%) мужчин в возрасте от 32 до 77 лет, средний возраст которых составил $53,0 \pm 14,9$ лет и 18 (50%) женщин в возрасте от 36 до 69 лет, средний возраст которых составил $59,0 \pm 9,6$ лет, общий средний возраст составил $56,0 \pm 12,7$ лет. Демографические показатели половой принадлежности и среднего возраста в обследуемых группах представлены в таблице 4.

Таблица 4. Демографические показатели половой принадлежности и среднего возраста у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

	Группа АГ и МС	Группа контроля с АГ без МС	Статистический показатель	p
Средний возраст, лет $M \pm \delta$	$59,8 \pm 9,5$	$56,0 \pm 12,7$	$t = 1,96$	0.06
Количество мужчин	62	18	χ^2 Пирсона = 0.055	0.81
Количество женщин	68	18		

Как следует из приведенных данных, достоверных различий по среднему возрасту между пациентами с АГ в зависимости от наличия МС не обнаружено ($t = 1,96$, $p > 0,05$). Гендерных различий между основной группой и группой контроля также не установлено (критерий χ^2 Пирсона = 0.055 $p = 0.81$).

2.2 Характеристика клинических групп

2.2.1 Пациенты с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом (основная группа)

Все пациенты с АГ и МС имели абдоминальный тип ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Также учитывались такие показатели, как ИМТ, окружность бедер (ОБ) и отношение ОТ к ОБ. В группе с АГ и МС пациентов с ожирением ($ИМТ \geq 30$) было 80 (61,5%) человек, остальные 50 (38,5%) человек имели избыточный вес ($ИМТ \geq 25$).

Основную группу исследуемых составили 130 пациентов с АГ и МС. У 92 (70,7%) человек основной группы была установлена 2-ая степень АГ, 1-ая степень АГ была зарегистрирована у 29 (22,3%) человек, в то время как 3-ая степень АГ отмечалась только у 9 (6,9%) человек. На момент включения в исследование все больные получали адекватную гипотензивную терапию, показатели гемодинамики были стабилизированы на уровне «целевых» значений АД. Средние значения антропометрических показателей представлены в таблице 5.

Таблица 5. Средние значения основных антропометрических показателей группы пациентов с АГ и МС

	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ	ИМТ кг/м ²	Рост, см	Вес, кг
Мужчины	104,8±6,19	102±9,33	1,03±0,09	32,04±2,36	168±5,9	90,29±8,39
Женщины	94,67±14,29	105±5,74	0,90±0,09	31,28±4,26	163±4,7	82,47±8,58
Общая	99,51±12,25	103,53±7,71	0,96±0,11	31,64±3,49	165±5,9	86,2±9,32

По количеству дополнительных критериев пациенты распределялись на подгруппы больных с АГ и полным МС (наличие свыше четырех дополнительных критериев МС) и с АГ и неполным МС (наличие двух или трех дополнительных критериев МС).

Подавляющее число больных 116 человек (89,2%) имели неполный МС, тогда как только 14 человек (10,8%) имели полный МС. Из подгруппы больных с АГ и неполным МС 76 человек (58%) имели по 2 дополнительных критерия МС и 40 человек (31%) по 3 дополнительных критерия. Из подгруппы пациентов с АГ и полным МС только трое человек имело 5 дополнительных критериев МС (2%), 11 человек имело 4 дополнительных критерия МС (9%) (рисунок 2).

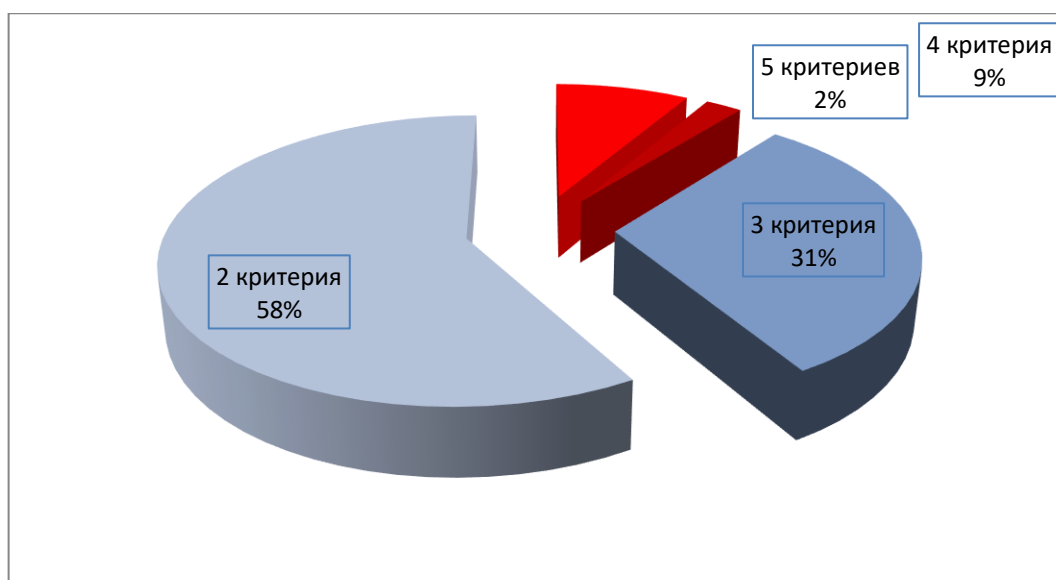


Рисунок 2. Распределение больных по количеству дополнительных критериев МС

2.2.2 Пациенты с артериальной гипертензией без метаболического синдрома (контрольная группа)

Для участия в исследовании были отобраны 36 пациентов, проходивших стационарное лечение в связи с эссенциальной артериальной гипертензией, из них 18 мужчин (50%) и 18 женщин (50%). Возраст пациентов был от 32 до 77 лет, в среднем $56,0 \pm 12,7$ лет. У 26 (72,2%) пациентов контрольной группы была установлена 2-ая степень АГ, у 8 (22,2%) человек отмечалась 1-ая степень АГ и только у 2 (5,5%) человек была диагностирована 3-ая степень АГ. На момент включения в исследование все больные получали адекватную гипотензивную терапию, показатели гемодинамики были стабилизированы на уровне «целевых» значений АД. У пациентов контрольной группы отсутствовал основной критерий МС - абдоминальный тип ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Также учитывались такие показатели, как ИМТ, окружность бедер (ОБ) и отношение ОТ к ОБ. В контрольной группе с АГ без МС пациентов с ожирением ($ИМТ \geq 30$) не было, 10 (27,8%) человек имели избыточный вес ($ИМТ \geq 25$). Средние значения антропометрических показателей представлены в таблице 6.

Таблица 6. Средние значения основных антропометрических показателей группы пациентов с АГ без МС

	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ	ИМТ кг/м ²	Рост, см	Вес, кг
Мужчины	88,4±5,3	101,9±8,5	0,87±0,08	25,22±2,38	175±0,8	77,56±8,8
Женщины	76,6±2,47	109,9±8,1	0,70±0,05	23,07±1,32	163±0,5	61,6±4,5
Общая	82,5±7,2	105,9±9,1	0,78±0,11	24,14±2,1	169±0,9	69,56±10,6

2.3 Сравнение основной и контрольной групп по антропометрическим и общепринятым лабораторным показателям

При сравнении средних значений основных антропометрических данных в основной группе и группе контроля с помощью критерия Стьюдента получены следующие результаты (таблица 7).

Таблица 7. Сравнительный анализ антропометрических данных у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

	Основная группа с АГ и МС	Группа контроля с АГ без МС	t	P
	Среднее значение показателей, δ			
ОТ	99,5±12,25	82,52±7,26	10,4	0.002
ОБ	103,53±7,77	105,91±9,15	-1,42	0.16
ОТ/ОБ	0,96±0,11	0,78±0.11	8,44	0.002
ИМТ	31,63±3,49	24,14±2,19	15,7	0,002

Из представленных в таблице данных видно, что в группе пациентов с АГ и МС средние значения ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ оказались достоверно выше, чем в группе контроля ($t_1=10,4$, $p<0,05$; $t_2=8,44$, $p<0,05$ $t_3=15,7$, $p<0,05$).

При сравнении среднего значения уровня АД, ФВ, показателей, характеризующих углеводный и липидный обмен в основной группе и группе контроля с помощью критерия Стьюдента получены следующие результаты (таблица 8).

Таблица 8. Сравнительный анализ среднего значения уровня АД, ФВ, показателей, характеризующих углеводный и липидный обмен, у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

	Основная группа с АГ и МС	Группа контроля с АГ без МС	t	P
	Среднее значение показателей, δ			
САД мм.рт.ст	165,43±22,3	160,27±14,82	1.3	0.19
ДАД мм.рт.ст.	94,54±10,37	91,52±9,16	1.6	0.11
Средняя длительность АГ, лет	7,4±3,5	6,9±4,5	1.87	0.09
ФВ, %	59,55±3,87	60,06±4,54	-0.66	0.50
ЛПВП	1,92±1,0	1,66±0,82	1,59	0,11
ЛПНП	2,63±1,09	2,05±1,41	2,27	0,027
ТГ	1,94±1,03	1,16±0,97	4,20	0,002
Гликемия натощак	5,73±1,01	4,88±0,94	4,66	0,002
НТГ	6,94±1,1	6,11±1,16	3,82	0.002

Из представленных данных следует, что в группе пациентов с АГ и МС в сравнении с группой с АГ без МС, достоверно выше были средние значения ЛПНП, ТГ, гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) ($t_1=2,27$, $p<0,05$; $t_2=4,2$, $p<0,05$; $t_3=4,66$, $p<0,05$ $t_4=3,82$, $p<0,05$), тогда как средние значения САД, ДАД, длительности АГ, ФВ, ЛПВП достоверных отличий в двух группах не имели.

Пациентам, включенным в исследование, была назначена стандартная терапия, согласно установленному диагнозу АГ и степени сердечно-сосудистых рисков. Характер назначенной терапии был сопоставим в обеих группах. Большинство пациентов получали ИАПФ, антагонисты кальция, тиазидоподобные диуретики и сартаны. В менее 10% случаев пациентам были назначены также статины и β -блокаторы (таблица 9).

Таблица 9. Частота использования лекарственных препаратов при лечении пациентов основной и контрольной групп

	Группа АГ и МС		Группа АГ без МС	
	N	%	N	%
ИАПФ	69	53,1	22	61,1
БРА	5	3,8	2	5,5
антагонисты Са	30	23,1	6	16,6
диуретики	13	10,1	4	11,1
статины	8	6,1	1	2,85
β-блокаторы	5	3,8	1	2,85

При анализе лабораторных признаков МС (таблица 10) было установлено, что все показатели, характеризующие нарушение липидного и углеводного обменов, в группе пациентов с АГ и МС обнаруживались чаще, чем в группе пациентов с АГ без МС, за исключением нарушения толерантности к глюкозе, которая чаще регистрировалась в группе с АГ без МС. Однако достоверные различия по критерию χ^2 Пирсона были получены лишь по показателю гипертриглицеридемии, которая преобладала в группе пациентов с АГ и МС. Обращает на себя внимание тот факт, что в обследуемой группе пациентов с АГ и МС чаще выявлялась нарушенная гликемия натощак, нежели нарушение толерантности к глюкозе. Важно подчеркнуть, что несмотря на наличие отдельных признаков МС в группе контроля, у этих пациентов отсутствовал основной критерий - абдоминальное ожирение, а ИМТ не превышал 30 кг/м², что не позволяло верифицировать диагноз МС у данной группы пациентов.

Таблица 10. Частота обнаружения нарушений липидного и углеводного обмена у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

показатель	Группы обследованных				χ^2 Пирсона	p
	АГ с МС		АГ без МС			
	N	Частота положительных проб	N	Частота положительных проб		
ЛПВП	37	28,46%	6	16,6%	2.043	0.153
ЛПНП	48	36,92%	8	22,22%	3.84	0.099
ТГ	68	52,3%	12	33,3%	4.06	0.044
Гипергликемия	41	31,53%	8	22,22%	1.17	0.27

натошак						
НТГ	19	14,61%	8	22,22%	1.19	0.27

2.4 Критерии включения и исключения

В соответствии с правилами GCP (GoodClinicalPractice) [8], в исследование включались больные, давшие письменное согласие на участие в исследовании и не относящиеся к «уязвимым» социальным группам, таким как беременные женщины, студенты, военнослужащие, больные с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями и лица с выраженными нарушениями психики и органов чувств.

В исследование не включались больные с доказанной ИБС, перенесшие любую клиническую форму обострения атеросклеротического процесса, больные с онкологическими заболеваниями и подозрением на них, больные с отклонениями в результатах лабораторно-инструментальных обследований неустановленного генеза (анемии, лихорадка и т.д.), больные с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, больные активным туберкулезом, а также лица, злоупотребляющие алкоголем и принимающие психоактивные препараты.

Критериями исключения в обеих группах были: СД, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, нарушения ритма и проводимости сердца, ожирение тяжелой степени (ИМТ более 40), наличие воспалительных реакций, хронические воспалительные процессы в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые нарушения функции печени и почек.

Глава 3 Методы исследования

3.1. Клиническое исследование

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование, включающее в себя опрос и сбор анамнеза, физикальный осмотр и антропометрию. Анамнестические данные включали информацию о длительности основного заболевания, наличии сопутствующей патологии, характере проводимой терапии. Антропометрическое исследование проводилось для оценки наличия и степени выраженности избытка массы тела и включало в себя измерение массы тела, роста, окружности талии и бедер, отношение значения окружности талии к окружности бедер.

3.2 Инструментальное исследование

Для всех участников исследования обязательными были инструментальные исследования: электрокардиография, по показаниям Холтеровское мониторирование ЭКГ, рентгенография или флюорография органов грудной клетки, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на аппарате Cardio XR"BIONET" (производство Южная Корея). Анализировали следующие данные ЭКГ: наличие патологического зубца Q, регресса зубца R в отведениях V1- V4, элевации или депрессии сегмента ST, изменении зубца T, нарушении ритма и/или проводимости, полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Контроль АД осуществлялся путем измерения «офисного» АД, по показаниям выполнялось СМАД.

Эхокардиографическое исследование проводили ультразвуковым сканером EsaoteMyLabseven, Италия, 2011г. с доплеровским датчиком, позволяющим работать в М и В режимах.

Оценка фракции выброса левого желудочка проводилась по методу Тейкхольца. Измерялась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечно диастолический (КДР) и систолический диаметр (КСР) ЛЖ. Для оценки геометрии ЛЖ проводилось вычисление индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС) [86]. Измерялись линейные размеры полостей сердца. Проводилась оценка клапанного аппарата. Для определения ДФЛЖ измерялись следующие показатели: 1. трансмитральный кровоток (пик раннего кровотока в диастолу на митральном клапане E , соотношение между ранним и поздним кровотоком в диастолу на митральном клапане E/A , время замедления раннего диастолического кровотока DT); 2. тканевое доплерографическое исследование фиброзного кольца митрального клапана (пиковая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в области латеральной и медиальной части митрального кольца e'_{cp}); 3. отношение скорости раннего митрального потока к средней скорости движения митрального кольца E/e'_{cp} ; 4. максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TR), 5. индекс объема левого предсердия (ИОЛП). Определение типов ДДЛЖ проводилось согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии совместно с Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации по определению диастолической функции ЛЖ 2016г [99]. Учитывалось наличие зон гипокинеза, признаки нарушения сократительной способности миокарда.

Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с измерением толщины КИМ в области общей сонной артерии. Исследование проводилось ультразвуковым сканером EsaoteMyLabseven, Италия, 2011г.

3.3 Лабораторное исследование

Всем больным проводилось полное лабораторное обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями РКО по ведению

больных с МС и АГ (2010, 2018г).

В комплекс обязательного лабораторного обследования входили: общий анализ крови и мочи, коагулограмма, печёночные пробы, трансаминазы, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза плазмы, гликемия натощак, тест толерантности к глюкозе, уровень гликозилированного гемоглобина, мочевины, холестерина и липидный спектр крови, проводилось вычисление индекса НОМА-IR, а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD. Данные обследования пациентов заносятся в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту.

3.4 Определение содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотках крови

Наряду со стандартным клиническим обследованием всем участникам исследования проводилось исследование уровня ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Образцы крови для исследования забирались у пациентов утром натощак, в дальнейшем путем центрифугирования получали сыворотку.

3.4.1 Методика определения концентрации ФНО- α

Для определения содержания ФНО- α в сыворотке крови использовался набор реактивов «ИФА-TNF-alpha» для количественного определения фактора некроза опухоли человека в исследуемых образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа производства ООО «Цитокин», Россия.

Перед началом анализа все реагенты и образцы сывороток размораживались и выдерживались до достижения комнатной температуры (18 – 26° С). В лунки вносились по 0,10 мл аналитического буферного раствора, по 0,10 мл образцов и контролей в дублях. Стрипы инкубировались при температуре 37° С в течение 2 часов со встряхиванием. После инкубации ячейки 3-кратно промывались 0,3мл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки добавлялся по 0,1 мл раствора антител анти-ФНО-альфа-биотин и в течение часа стрипы

инкубировались при температуре 37° С. После этого содержимое ячейки 3-кратно промывалось 0.3мл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки вносился по 0.1 мл разведенного раствора конъюгата стрептавидин-пероксидазы и стрипы инкубировались в течение 30 минут при температуре 37° С. После этого содержимое ячейки 3-кратно промывалось 0.3мл разведенным буфером для промывок. За 5 минут до окончания инкубации приготавливалась субстратная смесь путем добавления 2,0 мл раствора тетраметилбензидина в стакан, содержащий субстратный буфер. Во все лунки вносилось по 0,1 мл субстратной смеси и стрипы инкубировались в темноте в течение 20мин. Реакция останавливалась внесением по 0,05 мл “Стоп-реагента” и измерялась оптическая плотность растворов в ячейках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ФНО-альфа: 0. 5. 12,5. 25. 62,5. 125. 250 пг\мл (ось абсцисс). Концентрацию ФНО-α в исследуемых образцах сыворотки определяли по значениям оптической плотности, используя калибровочную кривую.

3.4.2 Методика определения концентрации интерлейкина-1-β

Для определения содержания ИЛ-1β в сыворотке крови использовался ИЛ-набор для количественного определения интерлейкина-1-β человека в образцах сыворотки (плазмы) крови и культуральных жидкостях методом твердофазного иммуноферментного анализ производства ООО “Цитокин”, Россия.

Перед началом анализа все реагенты и образцы сывороток размораживались и выдерживались до достижения комнатной температуры (18 – 26° С). В каждую лунку вносилось по 300 мкл промывочного буфера, и оставить на 10 минут. Содержимое лунок удалялось декантированием и лунки промывались 2 раза. При

каждой промывке во все лунки добавлялось по 0,3 мл промывочного буфера, буфер удалялся декантированием. В лунки вносились по 50 мкл буфера О, 200 мкл раствора лиофилизированного рекомбинантного ИЛ-1 β с стабилизирующими добавками, образцов. Стрипы инкубировались 1 час при комнатной температуре, затем были оставлены на ночь в холодильнике. После инкубации ячейки 3-кратно промывались 300 мкл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки добавлялся раствор поликлональных антител к ИЛ-1 β по 100 мкл. Стрипы инкубировались 1 час при комнатной температуре. После инкубации ячейки 3-кратно промывались 300 мкл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки добавлялся ферментный конъюгат (по 100 мкл) и в течение 30 минут стрипы инкубировались под пленкой при комнатной температуре (18 - 26° С). После удаления содержимого ячейки 3-кратно промывались 300 мкл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки вносился окрашивающий раствор по 100 мкл (приготовленный за 5 минут до окончания инкубации, путем смешивания стабилизированного раствора перекиси водорода и раствора тетраметилбензидина в отношении 5:1 и выдержанного в темном месте в течение 5 мин). Развитие окрашивания наблюдалось в течение 20 минут при постоянном перемешивании платы на шейкере. Реакция останавливалась добавлением стоп-реагента (50 мкл/лунку), после чего измерялась оптическая плотность растворов в ячейках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ИЛ-1- β : 400; 200; 100; 50; 25; 12,5 и 6,3 пкг/мл (ось абсцисс). Концентрацию ИЛ-1- β в исследуемых образцах сыворотки определяли по значениям оптической плотности, используя калибровочную кривую.

3.4.3 Методика определения концентрации интерлейкина-6

Для определения содержания ИЛ-6 в сыворотке крови использовался набор реактивов “ИФА-IL-6” для количественного определения интерлейкина-6 человека в исследуемых образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа производства ООО “Цитокин”, Россия.

Перед началом анализа все реагенты и образцы сывороток размораживались и выдерживались до достижения комнатной температуры (18 – 26° С). В лунки вносились по 0,10 мл аналитического буферного раствора, по 0,10 мл образцов и контролей в дублях. Стрипы инкубировались при температуре 37° С в течение 2 часов со встряхиванием. После инкубации ячейки 3-хкратно промывались 0.3мл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки добавлялся по 0,1 мл раствора антител анти-IL-6-биотин и в течение часа стрипы инкубировались при температуре 37° С. После этого содержимое ячейки 3-хкратно промывалось 0.3мл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки вносился по 0.1 мл разведенного раствора конъюгата стрептавидин-пероксидазы и стрипы инкубировались в течение 30 минут при температуре 37° С. После этого содержимое ячейки 3-хкратно промывалось 0.3мл разведенным буфером для промывок. За 5 минут до окончания инкубации приготавливалась субстратная смесь путем добавления 2,0 мл раствора тетраметилбензидина в стакан, содержащий субстратный буфер. Во все лунки вносилось по 0,1 мл субстратной смеси и стрипы инкубировались в темноте в течение 20 мин. Реакция останавливалась внесением по 0,05 мл “Стоп-реагента” и измерялась оптическая плотность растворов в ячейках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией интерлейкина-6 - 0; 10; 30; 60; 125; 250 и 500 пг\мл (ось абсцисс). Концентрацию ИЛ-6 в исследуемых образцах сыворотки определяли по значениям оптической плотности, используя калибровочную кривую.

3.4.4 Методика определения концентрации интерлейкина-17

Для определения содержания ИЛ-17 в сыворотке крови использовался набор реактивов “ИФА-IL-17A” для количественного определения биологически-активного диаметра интерлейкина-17A человека в исследуемых образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа производства ООО “Цитокин”, Россия.

Перед началом анализа все реагенты и образцы сывороток размораживались и выдерживались до достижения комнатной температуры (18 – 26° С). В лунки вносились по 0,10 мл аналитического буферного раствора, по 0,05 мл образцов и контролей в дублях. Стрипы инкубировались при температуре 37° С в течение 2 часов со встряхиванием. После инкубации ячейки 3-хкратно промывались 0.25 мл разведенным буфером для промывок. В каждую лунку вносилось по 0.1 мл разведенного раствора конъюгата анти-IL-17A-пероксидазы, и стрипы инкубировались при температуре 37° С в течение 1 часа со встряхиванием. После этого содержимое ячейки 3-хкратно промывалось 0.3мл разведенным буфером для промывок. За 5 минут до окончания инкубации приготавливалась субстратная смесь путем добавления 2,0 мл раствора тетраметилбензидина в стакан, содержащий субстратный буфер. Во все лунки вносилось по 0,1 мл субстратной смеси и стрипы инкубировались в темноте в течение 20мин. Реакция останавливалась внесением по 0,05 мл “Стоп-реагента” и измерялась оптическая плотность растворов в ячейках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией интерлейкина-17A - 0; 250; 500; 1000; 2500; 5000 и 10000 пг/мл (ось абсцисс). Концентрацию ИЛ-17 в исследуемых образцах сыворотки определяли по значениям оптической плотности, используя калибровочную кривую.

3.5 Статистическая обработка результатов

Результаты проведённых исследований анализировали методом вариационной статистики при помощи статистической программы SPSS 17.0 [119].

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 [6,75].

Сравнительный анализ диагностической эффективности определения уровней цитокинов у пациентов с различной степенью выраженности ремоделирования сердца и сосудов проведен с использованием функции построения ROC - кривых пакета статистической программы SPSS 10.0. Прогностическую силу теста определяли по показателю AUC (Area Under the Curve). Интервальные значения AUC для оценки качества теста: 0,9 - 1,0 «великолепное», 0,8 – 0,9 «отличное», 0,7 - 0,8 «очень хорошее», 0,6 — 0,7 «хорошее» [97]. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $\text{Cut-off} = \max (Se+Sp)$.

Глава 4 Особенности ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

4.1 Анализ эхокардиографических признаков ремоделирования левого желудочка и сосудистой стенки

С целью оценки вида ремоделирования ЛЖ были определены эхокардиографические показатели, согласно рекомендациям ASE/EACVI, такие как толщина межпредсердной перегородки, задней стенки левого желудочка, масса миокарда левого желудочка, конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, проведено вычисление относительной толщины стенок ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ. При инструментальном исследовании с помощью ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий измерялась толщина КИМ в области бифуркации сонной артерии с обеих сторон (использовалось наибольшее полученное значение). Как следует из результатов, представленных в таблице 11, в группе пациентов с АГ и МС отмечались достоверно более высокие показатели значений МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ в сравнении с группой пациентов с АГ без МС ($t_1 = 4.98, p < 0.05$; $t_2 = 6.28, p < 0.05$, $t_3 = 3.1, p < 0.05$; $t_4 = 4.22, p < 0.05$, $t_5 = 3.33, p < 0.05$). При этом значения КДР, КСР в основной группе и в группе контроля значимо не отличались ($t_1 = 0.66, p > 0.05$, $t_2 = -0.77, p > 0.05$).

Показатели среднего значения толщины КИМ не имели достоверных различий между двумя исследуемыми группами ($t = 1.59, p > 0.05$).

Таблица 11. Сравнительный анализ результатов инструментальных показателей, характеризующих ремоделирование ЛЖ и сосудистой стенки у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

	Основная группа с АГ и МС	Группа контроля с 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

При сравнении частоты обнаружения ремоделирования миокарда ЛЖ установлено, что нормальная геометрия сердца встречалась чаще в группе пациентов с АГ без МС по сравнению с группой АГ с МС (30,5% и 12 %соответственно). Концентрическое ремоделирование достоверно чаще наблюдалось в группе с пациентов с АГ без МС (55,5% против 25%, $\chi^2=12.54$, $p<0.005$), тогда как концентрическая ГЛЖ достоверно чаще отмечалась в основной группе пациентов с АГ и МС (60% против 11,1% $\chi^2=26,95$, $p<0.005$). В обеих группах эксцентрическая ГЛЖ регистрировалась гораздо реже других типов ремоделирования с одинаковой частотой 3%. Толщина КИМ более 0.9 мм достоверно чаще регистрировалась в группе пациентов с АГ и МС ($\chi^2=9.94$, $p<0.005$) (таблица 12, рисунок 3).

Таблица 12. Частота обнаружения типов ремоделирования миокарда ЛЖ и утолщения КИМ у больных с АГ в зависимости от наличия МС

	Основная группа с АГ и МС		Группа контроля с АГ без МС		χ^2 Пирсона	Р
	N		N			
Нормальная геометрия	16	12%	11	30,5%	6,89	0.01
Концентрическое ремоделирование	32	25%	20	55,5%	12,54	0.01
Концентрическая	78	60%	4	11,1%	26,95	0.002

ГЛЖ						
Эксцентрическая ГЛЖ	4	3%	1	3%	0.009	0.926
Утолщение КИМ	100	77%	18	50%	9.94	0.002

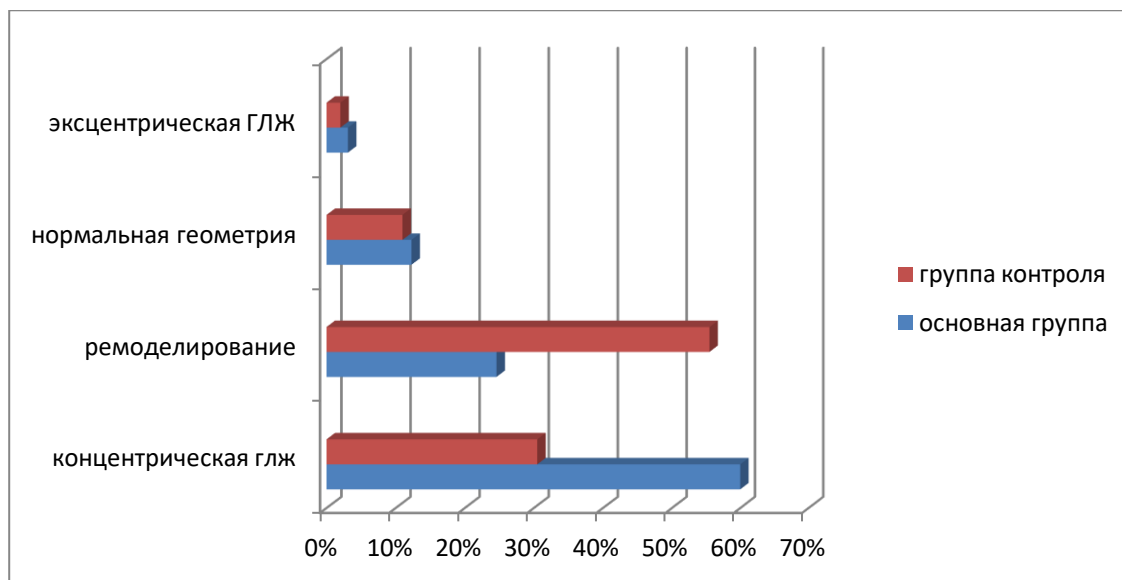


Рисунок 3. Наличие и выраженность ремоделирования сердца в группах пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

При анализе зависимости типа ремоделирования ЛЖ и степени утолщения КИМ от варианта МС (полный или неполный) были получены следующие результаты (таблица 13).

Таблица 13. Сравнение частоты встречаемости типов ремоделирования ЛЖ в зависимости от степени выраженности МС

	АГ и полный МС N 14		АГ и неполный МС N 116		АГ без МС N 36		χ^2_1	p_1	χ^2_2	p_2	χ^2_3	p_3
Нормальная геометрия	-	-	13	11%	11	30,5 %	1.74 3	0.1 87	1.69 1	0.19 4	0.00	0.98 8
Концентр-е ремод -е	2	14%	30	26%	20	55,5 %	0.90 2	0.3 43	6.96 8	0.00 9	10.9 7	0.00 1
Концентр-я ГЛЖ	8	57%	73	63%	4	11,1 %	0.17 8	0.6 73	3.02 4	0.08 3	11.6 4	0.00 1

Эксцентр-я ГЛЖ	4	29%	-		1	3%	34.1 9	0.0 01	7.45 1	0.00 7	3.24	0.07 2
КИМ более 0,9	14	100 %	86	74%	18	50%	4.70	0.0 3	10.9 3	0.00 1	7.40	0.00 7

Примечание:

χ^2_1 -сравнение групп пациентов с АГ в зависимости от наличия полного и неполного МС

χ^2_2 -сравнение группы пациентов с АГ и полным МС с группой пациентов с АГ без МС

χ^2_3 -сравнение группы пациентов с АГ и неполным МС с группой пациентов с АГ без МС

Как следует из представленных в таблице 13 и на рисунке 4 данных, в группе пациентов с АГ и МС чаще диагностировались 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 контроля (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 $\chi^2_1 = 10.97$, $p < 0.005$), частоты концентрической ГЛЖ (чаще в группе с АГ и неполным МС $\chi^2_2 = 11.6$, $p < 0.005$), частоты эксцентрической ГЛЖ (чаще в группе с АГ и полным МС $\chi^2_1 = 34.19$ $p < 0.005$) и утолщения КИМ (чаще в группе АГ и полного МС в сравнении с АГ и неполным МС, а также с АГ и неполным МС, в сравнении с АГ без МС $\chi^2_1 = 10.93$, $p < 0.005$, $\chi^2_2 = 7.40$, $p < 0.005$).

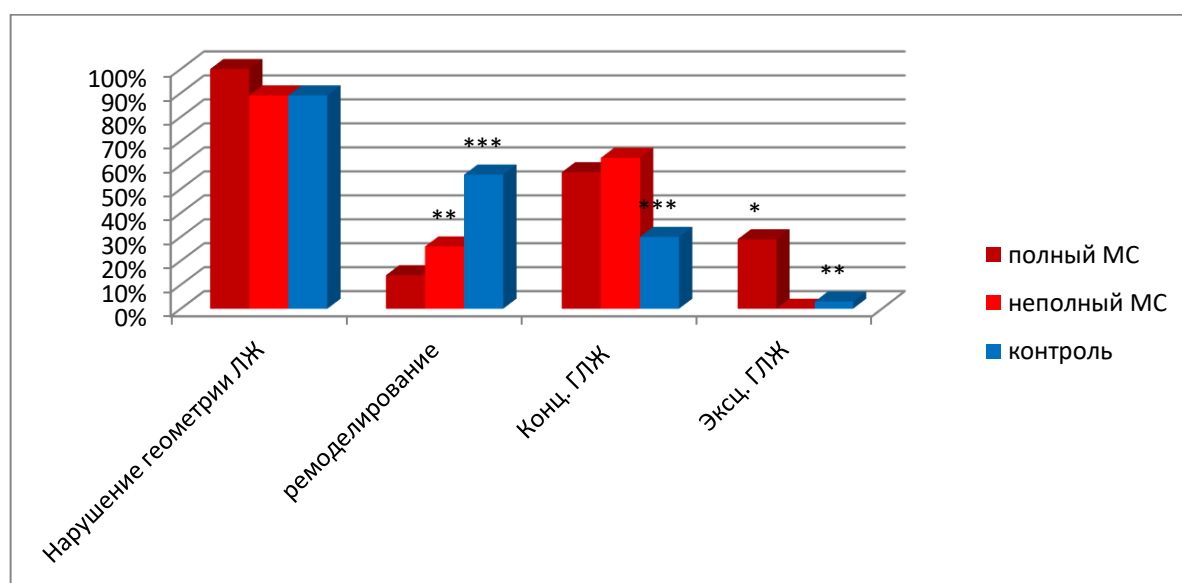


Рис 4. Процентное соотношение пациентов с АГ и изменением геометрии сердца в зависимости от наличия и выраженности МС

Примечание:

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

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

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

Критерий χ^2 Пирсона, $p < 0.005$

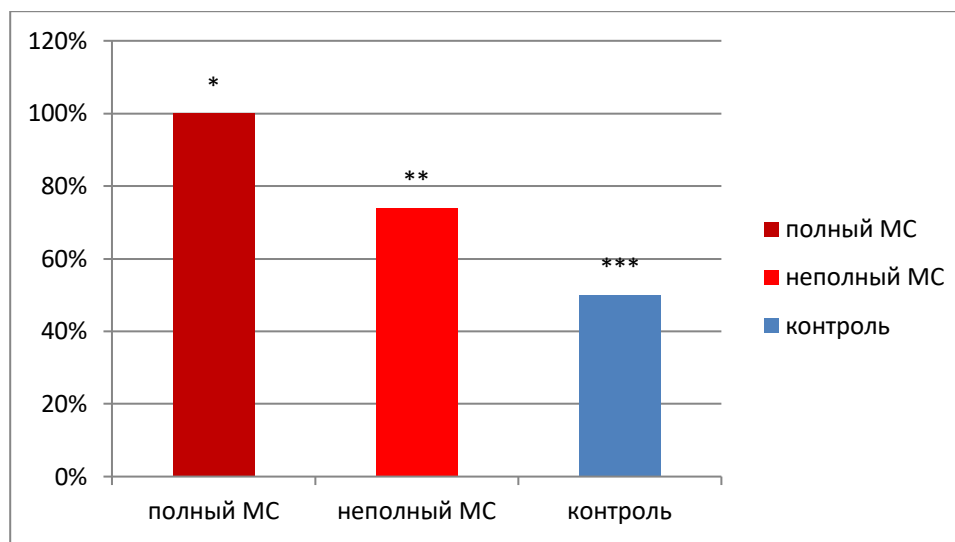


Рисунок 5. Процентное соотношение пациентов с АГ и сосудистым ремоделированием в зависимости от наличия и выраженности МС

Примечание:

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

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

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

Критерий χ^2 Пирсона, $p < 0.005$

Как следует из данных таблицы 12, 13 и рисунка 5 при анализе частоты выявления утолщения КИМ у пациентов с АГ в зависимости от наличия и выраженности МС оказалось, что в группе АГ с МС частота сосудистого ремоделирования достигала 77% и была достоверно выше, чем у лиц с АГ без МС ($p < 0.002$). При этом выявлена зависимость частоты обнаружения сосудистого ремоделирования от тяжести МС: при полном МС утолщение КИМ имело место у всех пациентов (100%), при неполном МС - у 74% пациентов.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что сердечное и сосудистое ремоделирование у лиц с АГ зависит от наличия МС и его тяжести. Ультразвуковые показатели ремоделирования ЛЖ и утолщения КИМ регистрировались достоверно чаще при сочетании АГ и МС. При этом достоверно чаще регистрировались неблагоприятные формы сердечного ремоделирования, которые чаще диагностировались у лиц с полным МС.

4.2 Оценка диастолической дисфункции левого желудочка

Для исследования диастолической функции ЛЖ исследовались следующие эхокардиографические показатели: размер ЛП, ОЛП, ИОЛП, пик раннего кровотока в диастолу на митральном клапане (Е), пик позднего кровотока в диастолу на митральном клапане (А), их отношение Е/А, скорость движения кольца МК в раннюю диастолу (е'): в септальной части (е'с), в латеральной части (е'л) и их среднее значение (е'ср), среднее отношение Е/е', пиковая скорость регургитации на трикуспидальном клапане (ТК), время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT), также оценивалась фракция выброса ЛЖ (ФВ).

В группе пациентов с АГ и МС отмечались достоверно более высокие показатели значений ЛП, ОЛП, ИОЛП, пика А, отношения Е/е', скорости регургитации на ТК, DT и достоверно ниже значения отношения Е/А, е'с, е'л е'ср, IVRT в сравнении с группой контроля ($t_1 = 3.31, p < 0,05$; $t_2 = 4.41, p < 0,05$; $t_3 = 3.25, p < 0,05$; $t_4 = 4,82, p < 0,05$; $t_5 = 6,17, p < 0,05$; $t_6 = 5,4, p < 0,05$; $t_7 = 8,4, p < 0,05$; $t_8 = -3.44, p < 0,05$; $t_9 = -5.74, p < 0,05$; $t_{10} = -7.09, p < 0,05$; $t_{11} = -6,48, p < 0,05$; $t_{12} = -6,72, p < 0,05$). Достоверной разницы в значениях ФВ, пика Е в двух группах не отмечалось ($t_{13} = -0,66, p > 0,05$; $t_{14} = -0,052, p > 0,05$). Данные приведены в таблице 14.

Таблица 14. Сравнение средних значений эхокардиографических показателей, отражающих функцию ЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

	Основная группа с АГ и МС	Группа контроля с АГ без МС	Т	Р
	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
Е/А	1,0±0,44	1,28±0,35	-3.44	0.001
е' септальное, мс	7,43±3,42	11,25±3,92	-5.74	0.001
е' латеральное, мс	8,44±3,49	13,5±4,7	-7.09	0.001
е' среднее, мс	7.94±3,43	12.28±4,27	-6.48	0.001
Е/е'	14,07±4,31	9,12±4,04	6.17	0.001
Скорость регургитации 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

При анализе частоты обнаружения нарушения функции ЛЖ были получены следующие результаты (представлены в таблице 15).

Таблица 15. Частота обнаружения ДДЛЖ и ее типов у больных с АГ в зависимости от наличия МС

	Основная группа АГ и МС		Группа контроля с АГ без МС		χ^2 Пирсона	р
	N		N			
Нормальная ДФЛЖ	36	27,7%	30	83,3%	36.44	0.001
1 тип ДФЛЖ	56	43%	2	5,6%	17.46	0.001
2 тип ДФЛЖ	38	29,3%	4	11,1%	4.89	0.027

У пациентов с АГ и МС достоверно чаще, чем при АГ без МС, диагностировалась ДДЛЖ ($\chi^2=36.44$, $p<0.005$). Следует подчеркнуть, что преобладал первый тип ДДЛЖ, тем не менее, второй тип ДДЛЖ в группе

пациентов с АГ и МС обнаруживался достоверно чаще, чем у пациентов с АГ без МС ($\chi^2_1 = 17.46$, $p < 0.005$, $\chi^2_2 = 4.89$, $p < 0.005$) (рисунок 6).

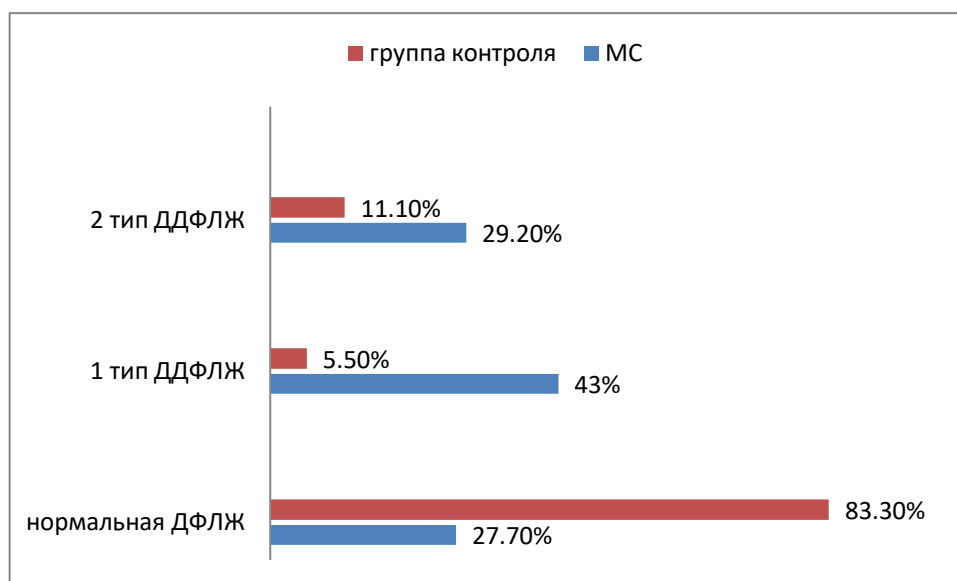


Рисунок 6. Степень ДДЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

При анализе зависимости степени ДДЛЖ от варианта МС (полный или неполный) были получены следующие результаты (таблица 16, рисунок 7).

Таблица 16. Процентное соотношение частоты и степени нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от выраженности МС

	АГ и полный МС N 14		АГ и неполный МС N 116		АГ без МС N 36		χ^2_1	p_1	χ^2_2	p_2	χ^2_3	p_3
Нормальная ДФЛЖ	-		34	30%	30	83%	5.55	0.019	29.16	0.001	32.89	0.001
Нарушение ДФЛЖ	14	100%	82	70%	6	17%	5.55	0.019	29.16	0.001	32.89	0.001
1 тип ДДЛЖ	4	29%	52	45%	2	6%	1.34	0.24	5.05	0.02	18.49	0.001
2 тип ДДЛЖ	10	71%	30	26%	4	11%	12.17	0.001	18.19	0.001	3.44	0.64

Примечание:

χ^2_1 -сравнение групп пациентов с АГ в зависимости от наличия полного или неполного МС

χ^2_2 -сравнение группы пациентов с АГ и полным МС с группой пациентов с АГ без МС

χ^2_3 -сравнение группы пациентов с АГ и неполным МС с группой пациентов с АГ без МС

Как следует из представленных в таблице 15 и 16 данных, в группе пациентов с АГ и МС в 72,31% случаев имела место ДДЛЖ, которая регистрировалась у всех пациентов с АГ и полным МС и у 70% пациентов с АГ и неполным МС. При этом полный МС сочетался с более выраженной степенью ДДЛЖ (второй тип регистрировался у 71% пациентов с АГ и полным МС), тогда как при АГ и неполном МС чаще выявлялся первый тип (у 41% 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 АГ и полным, так и с АГ и неполным МС $\chi^2=29.16$, $p<0.005$; $\chi^2=32.89$, $p<0.005$), первого типа ДДЛЖ (чаще в группе с АГ и неполным МС $\chi^2=17.46$, $p<0.005$), второго типа ДДЛЖ (чаще в группе с АГ и полным МС $\chi^2=18.19$, $p<0.005$).

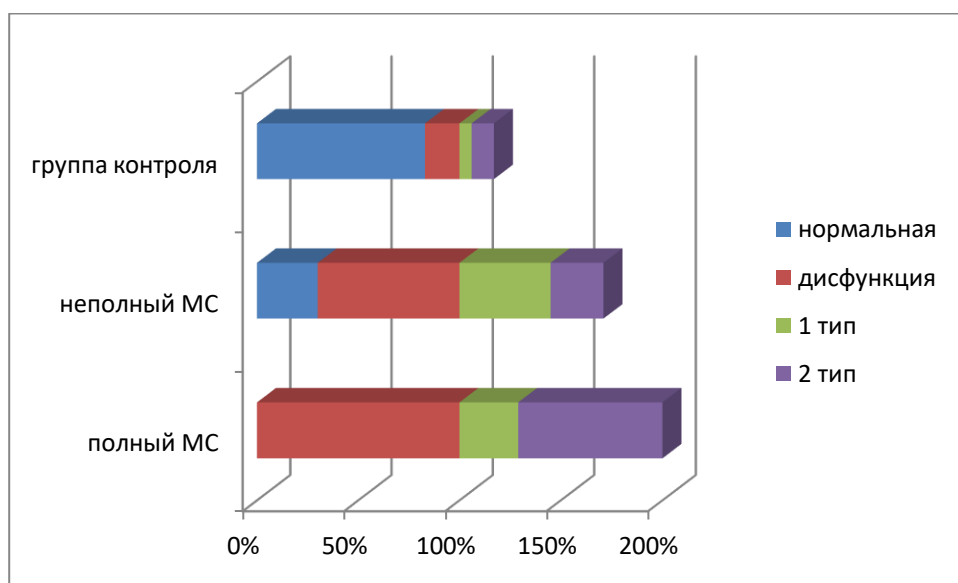


Рисунок 7. Процентное соотношение пациентов с АГ и изменением ДФЛЖ в зависимости от наличия и выраженности МС

Таким образом, полученные нами результаты говорят об ассоциации

нарушения функции ЛЖ с МС у лиц с АГ, а также о зависимости степени нарушения диастолической функции от тяжести МС.

4.3 Корреляционный анализ связи эхокардиографических признаков сердечно-сосудистого ремоделирования с основными компонентами метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией

Нами проведено изучение корреляционных связей между основными признаками, характеризующими степень выраженности МС, и ультразвуковыми показателями, отражающими геометрию ЛЖ и сосудистое ремоделирование. На основе определения корреляций между МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР, КСР, КИМ с одной стороны, и уровнем ЛПВП, ТГ, ЛПНП, гликемии натощак, показателем НТГ, САД, ДАД, ОТ, ОБ, ИМТ была построена корреляционная матрица (таблица 17).

Таблица 17. Взаимосвязь между признаками, характеризующими степень выраженности МС, и ультразвуковыми показателями, определяющими геометрию ЛЖ и ремоделирование сосудистой стенки, г

	МЖП	ЗСЛЖ	ОТС	ММЛЖ	ИММЛЖ	КДР	КСР	КИМ
МЖП	1	0,860 ^{xx}	0,527 ^{xx}	0,575 ^{xx}	0,475 ^{xx}	0,371 ^{xx}	0,245 ^{xx}	0,422 ^{xx}
ЗСЛЖ	0,860 ^{xx}	1	0,207 ^x	0,757 ^{xx}	0,708 ^{xx}	0,630 ^{xx}	0,511 ^{xx}	0,400 ^{xx}
ОТС	0,527 ^{xx}	0,207 ^x	1	-0,247 ^{xx}	-0,304 ^{xx}	- 0,577 ^{xx}	-0,506 ^{xx}	0,081
ММЛЖ	0,575 ^{xx}	0,757 ^{xx}	-0,247 ^{xx}	1	0,965 ^{xx}	0,862 ^{xx}	0,825 ^{xx}	0,227 ^{xx}
ИММЛЖ	0,475 ^{xx}	0,708 ^{xx}	-0,304 ^{xx}	0,965 ^{xx}	1	0,851 ^{xx}	0,851 ^{xx}	0,207 ^x
КДР	0,371 ^{xx}	0,630 ^{xx}	-0,577 ^{xx}	0,862 ^{xx}	0,851 ^{xx}	1	0,850 ^{xx}	0,285 ^{xx}
КСР	0,245 ^{xx}	0,511 ^{xx}	-0,506 ^{xx}	0,825 ^{xx}	0,851 ^{xx}	0,850 ^{xx}	1	0,029
КИМ	0,422 ^{xx}	0,400 ^{xx}	0,081	0,227 ^{xx}	0,207 ^{xx}	0,285 ^{xx}	0,029	1
ЛПВП	- 0,318 ^{xx}	-0,266 ^{xx}	-0,314 ^{xx}	-0,221 ^x	-0,199 ^x	0,035	-0,123	0,024
ЛПНП	- 0,406 ^{xx}	-0,291 ^{xx}	-0,145	-0,222 ^x	-0,155	0,196 ^x	-0,098	-0,177 ^x

ТГ	-0,051	-0,101	0,070	-0,176*	-0,221*	-0,158	-0,296**	0,008
САД	0,175*	0,028	-0,043	0,018	-0,019	0,135	0,156	-0,128
ДАД	-0,172	-0,195*	-0,172	-0,182*	-0,150	-0,001	0,038	-0,084
НТГ	0,054	-0,009	0,199*	-0,160	-0,165	-0,141	-0,202*	0,160
Глюкоза натощак	0,161	0,182*	0,167	0,052	0,058	-0,015	-0,163	0,070
ОТ	0,392**	0,433**	0,098	0,446**	0,329**	0,293**	0,273**	0,239**
ОБ	0,144	0,040	0,532**	-0,152	-0,178*	- 0,375**	-0,305**	0,096
ОТ/ОБ	0,327**	0,422**	-0,211*	0,563**	0,458**	0,533**	0,479**	0,198*
ИМТ	0,368**	0,312**	0,127	0,328**	0,231**	0,202*	0,150	0,201*

Примечание: r- коэффициент Пирсона, *p <0,05, ** p <0,01

Из представленных данных следует, что сильная корреляция наблюдалась только между отдельными эхокардиографическими показателями: положительная между ЗСЛЖ с одной стороны и МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ с другой стороны; КДР и КСР имели сильную положительную связь с ММЛЖ и ИММЛЖ. Полученные данные демонстрируют объективность оценки структурных нарушений миокарда ЛЖ при АГ и МС и подтверждают целесообразность их применения в клинической практике. Целый ряд эхокардиографических показателей продемонстрировал умеренную корреляционную связь. Прямая корреляция средней силы наблюдалась между МЖП с одной стороны и ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР с другой стороны; между ЗСЛЖ с одной стороны и КДР и КСР с другой стороны; обратная умеренно выраженная связь наблюдалась между ОТС с одной стороны и ИММЛЖ, КДР, КСР с другой стороны. Слабая прямая достоверная корреляционная связь наблюдалась между ЗСЛЖ с одной стороны и ОТС с другой стороны, обратная слабая связь отмечалась между ММЛЖ с одной стороны и ОТС с другой стороны.

При оценке взаимосвязи липидного профиля с эхокардиографическими показателями были получены следующие результаты. Значения ЛПВП с одной

стороны умеренно обратно коррелировали с МЖП и ОТС с другой стороны, также ЛПВП слабо обратно коррелировали с ЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ; ЛПНП с одной стороны умеренно обратно коррелировали с МЖП с другой стороны, а также ЛПНП слабо обратно коррелировали с ЗСЛЖ, ММЛЖ и КИМ и слабо прямо коррелировали с КДР; ТГ с одной стороны слабо обратно коррелировали с ММЛЖ, ИММЛЖ и КСР с другой стороны.

Что касается нарушений углеводного обмена, то наблюдались только слабые достоверные корреляционные связи между показателями гликемии и эхокардиографическими данными. Прямая связь отмечалась между НТГ с одной стороны и ОТС с другой и обратная между НТГ и КСР; прямая между гликемией натощак и ЗСЛЖ.

Антропометрические показатели имели более выраженные связи с ультразвуковыми признаками ремоделирования ЛЖ и сосудов. Умеренная положительная связь наблюдалась между ОТ с одной стороны и МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ с другой стороны, а также отмечалась слабая прямая корреляционная связь между ОТ с одной стороны и КДР, КСР и КИМ с другой. Умеренная прямая связь наблюдались между ОБ и ОТС, умеренная обратная между ОБ с одной стороны и КДР, КСР с другой стороны соответственно, слабая обратная связь отмечалась между ОБ и ИММЛЖ. Умеренная положительная связь наблюдалась между ОТ/ОБ с одной стороны и МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР, КСР с другой стороны, а также отмечалась слабая прямая корреляционная связь между ОТ/ОБ с одной стороны и КИМ с другой и слабая обратная связь между ОТ/ОБ и ОТС. ИМТ умеренно положительно коррелировал с МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ и слабо положительно с ИММЛЖ, КДР и КИМ.

Уровень САД слабо достоверно коррелировал с МЖП, а ДАД слабо обратно коррелировал ММЛЖ и ЗСЛЖ.

Нами проведено изучение корреляционных связей между основными признаками, характеризующими степень выраженности МС с ультразвуковыми показателями, отражающими наличие и тип ДДЛЖ. На основе определения

корреляций между ИОЛП, пиком Е, пиком А, их отношением Е/А, е'с, е'л, е'ср, отношением Е/е', пиковой скоростью регургитации на ТК, DT, IVRT, также ФВ ЛЖ с одной стороны, и уровнем ЛПВП, ТГ, ЛПНП, уровнем гликемии натощак, НТГ, САД, ДАД, ОТ, ОБ, ИМТ была построена корреляционная матрица (таблица 18).

Таблица 18. Взаимосвязь между признаками, характеризующими степень выраженности МС, и эхокардиографическими показателями, отражающими наличие и тяжесть ДДЛЖ, г

	ИОЛ П	Е	А	Е/А	е'с	е'л,	е'ср	Е/е'	РТК	DT,	IVR Т	ФВ
ИОЛП	1	- 0,203 x	- 0,012	0,125	- 0,611 xx	- 0,643 xx	- 0,631 xx	- 0,067	0,791 xx	0,027	0,216 x	0,1 12
Е	- 0,203 x	1	0,346 xx	- 0,137	0,054	0,088	0,072	- 0,090	- 0,080	0,077	- 0,121	- 0,1 63
А	- 0,012	0,346 xx	1	- 0,063	- 0,145	- 0,136	- 0,141	0,183 x	0,124	- 0,811 xx	- 0,046	- 0,0 34
Е/А	0,125	- 0,137	- 0,063	1	- 0,008	- 0,057	- 0,033	- 0,286 xx	0,257 xx	0,068	- 0,185 x	0,2 76x x
е'с	- 0,611 xx	0,054	- 0,145	- 0,008	1	0,978 xx	0,994 xx	0,163	- 0,432 xx	- 0,092	- 0,202 x	- 0,1 29
е'л,	- 0,643 xx	0,088	- 0,136	- 0,057	0,978 xx	1	0,995 xx	0,130	- 0,434 xx	- 0,093	- 0,222 x	- 0,1 81x
е'ср	- 0,631 xx	0,072 x	- 0,141	- 0,033	0,994 xx	0,995 xx	1	0,147	- 0,435 xx	- 0,093	- 0,213 x	- 0,1 56
Е/е'	- 0,067	- 0,090	- 0,183 x	- 0,286 xx	0,163	0,130	0,147	1	- 0,071	- 0,127	- 0,105	- 0,0 69
Скоро сть рег ТК	0,791 xx	- 0,080	0,124 x	0,257 xx	- 0,432 xx	- 0,434 xx	- 0,435 xx	- 0,071	1	0,082	- 0,028	- 0,0 48
DT	0,027	0,077	- 0,811	0,068	- 0,092	- 0,093	- 0,093	- 0,127	0,082	1	- 0,178	0,2 68x

			xx								x	x
IVRT	0,216 x	- 0,121	- 0,046	- 0,185 x	- 0,202 x	- 0,222 x	- 0,213 xx	- 0,105	- 0,028	- 0,178 x	1	- 0,2 19x
ФВ	0,112	- 0,163	- 0,034	0,276 xx	- 0,129	- 0,181 x	- 0,156	- 0,069	- 0,048	0,268 xx	- 0,219 x	1
ЛПВ П	- 0,173 x	- 0,096	0,191 x	0,232 xx	0,045	0,042	0,044	- 0,202 x	- 0,118	0,383 xx	- 0,225 xx	0,3 23x x
ЛПН П	- 0,239 xx	- 0,012	- 0,143	- 0,134	0,495 xx	0,535 xx	0,518 xx	0,091	- 0,119	- 0,042	- 0,265 xx	- 0,0 91
ТГ	- 0,120	0,042	0,058	0,026	0,162	0,117	0,140	- 0,101	- 0,123	0,290 xx	- 0,134	0,4 61x x
САД	- 0,112	0,265 xx	0,019	- 0,183 x	- 0,072	- 0,068	- 0,070	- 0,064	- 0,114	- 0,177 x	0,248 xx	- 0,2 82x x
ДАД	- 0,180 x	0,196 x	0,024	- 0,097	0,157	0,172	0,165	0,008	- 0,131	- 0,168	0,074	- 0,2 88x x
НТГ	- 0,046	- 0,179 x	- 0,010	- 0,049	0,212 x	0,183 x	0,198 x	0,026	0,012	0,131	- 0,083	0, 0,1 99x
Глюк оза натош ак	0,238 xx	- 0,089	0,093	0,071	- 0,279 xx	- 0,323 xx	- 0,303 xx	- 0,112	0,041	0,109	0,043	0,3 71x x
ОТ	0,454 xx	- 0,153	- 0,149	0,085	- 0,047	- 0,107	- 0,078	0,052	0,263 xx	0,030	0,117	0,1 76x
ОБ	0,205 x	0,109	0,027	- 0,283 xx	- 0,266 xx	- 0,272 xx	- 0,271 xx	0,084	- 0,014	0,088	0,029	0,0 73
ОТ/О Б	0,347 xx	- 0,232 xx	- 0,172	0,261 xx	0,125	0,067	0,096	0,019	0,300 xx	- 0,027	0,096	0,1 16
ИМТ	0,381 xx	- 0,231 xx	- 0,198 x	0,117	- 0,101	- 0,176 x	- 0,140	- 0,075	0,211 x	- 0,014	0,173	0,1 99x

Примечание: r- коэффициент Пирсона, * p <0,05, ** p <0,01

Как следует из представленных данных основные эхокардиографические показатели отражающие ДФЛЖ продемонстрировали тесную взаимосвязь друг с другом: установлена положительная сильная корреляция между ИОЛП с одной стороны и скоростью регургитации на ТК с другой стороны; $e's$, $e'l$ и $e'sr$ сильно коррелировали между собой; отрицательная связь между DT и пиком А. Умеренная отрицательная между $e's$, $e'l$ и $e'sr$ с одной стороны и ИОЛП, скоростью регургитации на ТК с другой стороны. Слабая прямая достоверная корреляционная связь наблюдалась между E/e' с одной стороны и пиком А с другой стороны, между E/A с одной стороны и скоростью регургитации на ТК и ФВ с другой стороны, обратная слабая связь между пиком Е с одной стороны и ИОЛП с другой стороны, между E/A с одной стороны и E/e' , IVRT с другой стороны, между $e's$, $e'l$ и $e'sr$ с одной стороны и IVRT с другой стороны, между DT с одной стороны и IVRT с другой стороны, а также между ФВ с одной стороны и $e'l$ с другой стороны. Установленные связи отражают объективность полученных нами данных и их информативность в диагностике функциональных нарушений ЛЖ.

При оценке взаимосвязей липидного спектра крови и эхокардиографических показателей, отражающих ДФЛЖ получены следующие данные: ЛПВП с одной стороны умеренно прямо коррелировали с DT и ФВ с другой стороны, слабо прямо коррелировали с пиком А и E/A , также слабо обратно коррелировали с IVRT, ИОЛП, E/e' ; ЛПНП с одной стороны умеренно прямо коррелировали с $e's$, $e'l$ и $e'sr$ с другой стороны, а также слабо обратно коррелировали с IVRT. ТГ умеренно прямо коррелировали с ФВ и слабо прямо коррелировали с DT.

Что касается нарушений углеводного обмена, то выявлены сведущие данные: умеренная положительная связь между гликемией натощак с одной стороны и ФВ с другой, обратная умеренная связь между гликемией натощак и $e'l$ и $e'sr$ с другой стороны, прямая слабая между гликемией натощак с одной стороны и ИОЛП с другой, обратная слабая между гликемией натощак с одной стороны и $e's$ с другой; слабая прямая связь наблюдалась между НТГ с одной

стороны и е'с, е'л и е'ср, ФВ с другой стороны и слабая обратная между НТГ и пиком Е.

При оценке взаимосвязи между антропометрическими данными и эхокардиографическими показателями установлено следующее: умеренная положительная связь наблюдалась между ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ с одной стороны и ИОЛП с другой стороны, а также между ОБ, с одной стороны и скоростью регургитации на ТК с другой стороны; слабая прямая корреляционная связь наблюдалась между ОТ с одной стороны и скорость регургитации на ТК и ФВ с другой, между ОБ с одной стороны и Е/А с другой, между ИМТ с одной стороны и скорость регургитации на ТК с другой; слабая отрицательная корреляция наблюдалась между ОБ с одной стороны и Е/А, е'с, е'л, е'ср с другой, а также между ОТ/ОБ с одной стороны и пиком Е с другой, между ИМТ с одной стороны и пиками Е,А, е'л с другой.

Относительно показателей, отражающих АГ, выявлено следующее: уровень САД слабо достоверно прямо коррелировал с пиком Е и IVRT, обратно с Е/А, DT и ФВ, а уровень ДАД слабо прямо коррелировал с пиком Е и слабо обратно с ФВ и ИОЛП.

В заключении следует отметить, что степень выраженности МС связана с сердечно-сосудистым ремоделированием и нарушением функции ЛЖ. Так выявлено, что в группе пациентов с АГ и МС чаще имела место концентрическая гипертрофия ЛЖ, сочетающаяся с ДДЛЖ, которая регистрировалась у всех пациентов с АГ и полным МС и у 70% пациентов с АГ и 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). Ремоделирование миокарда сочеталось с сосудистым ремоделированием: увеличение КИМ имело место у всех пациентов с полным МС и у 74% пациентов с неполным МС против 50% в группе контроля. При оценке достоверности различий по критерию χ^2 Пирсона статистически значимые результаты получены по показателям частоты

обнаружения концентрического ремоделирования ЛЖ (реже в группе МС), частоты концентрической ГЛЖ (чаще в группе с АГ и неполным МС), эксцентрической ГЛЖ (чаще в группе с АГ и полным МС), нарушения ДФЛЖ (чаще в группе с АГ и МС), второго типа ДДЛЖ (чаще в группе с АГ и полным МС) и утолщения КИМ (чаще в группе с АГ и МС).

Таким образом, МС характеризуется нарушением геометрии ЛЖ, главным образом, по типу концентрической ГЛЖ, реже эксцентрической ГЛЖ, нарушением ДФЛЖ. При этом ДДЛЖ по 1 му типу чаще наблюдается при АГ и неполном МС, по 2 му типу при АГ и полном МС. Также достоверно чаще наблюдается утолщение КИМ при АГ и МС. Кроме того, мы установили достоверную взаимосвязь между ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и выраженность ремоделирование ЛЖ, сосудистой стенки и ДДЛЖ со степенью выраженности отдельных признаков МС. 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, скорость регургитации на ТК) 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 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.

Глава 5 Содержание ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия метаболического синдрома

5.1 Анализ закономерности распределения исследуемых показателей цитокинового статуса

На первом этапе статистической обработки результатов исследования была произведена оценка соответствия полученных экспериментальных данных закону нормального распределения. Изучен характер распределения уровней цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в группах пациентов с АГ в зависимости от наличия МС. Нами использованы два параллельных метода: тест Колмогорова – Смирнова и тест Шапиро-Уилка. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19. Оценка соответствия распределения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 закону нормального распределения в группах пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

	ФНО- α		ИЛ-1		ИЛ-6		ИЛ-17	
	АГ и МС	АГ без МС	АГ и МС	АГ без МС	АГ и МС	АГ без МС	АГ и МС	АГ без МС
Тест Колмогорова-Смирнова, Z	0,085	0,116	0,074	0,126	0,081	0,175	0,076	0,174
p	0,022	0,2	0,076	0,164	0,036	0,007	0,061	0,008
Тест Шапиро-Уилка, W	0,976	0,958	0,978	0,934	0,979	0,912	0,960	0,904
p	0,023	0,188	0,035	0,033	0,046	0,007	0,001	0,004

Примечание: отклонение от нормального распределения считается существенным при значении $p < 0,05$;

Анализируя приведенные в таблице 19 данные необходимо отметить, что распределение признака, близкое к нормальному, имеет место только в группе контроля по показателям ФНО- α и ИЛ-1, во всех остальных случаях отмечалось неправильное распределение (по результатам теста Колмогорова-Смирнова и

Шапиро-Уилка величина статистической значимости p не превышает значения 0.05). В связи с этим для объективной оценки полученных результатов были применены непараметрические методы статистической обработки: медиана, интерквартильный интервал, U-критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 Пирсона.

5.2 Сравнительный анализ уровня циркулирующих цитокинов в обследованных группах

У всех пациентов, включенных в исследование, были определены «базальные» уровни циркулирующих цитокинов (Таблица 20).

Таблица 20. Показатели уровня цитокинов у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

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 данные указывают на достоверное превышение уровней всех исследуемых цитокинов в основной группе пациентов с АГ и МС в сравнении с пациентами с АГ без МС ($U_1 = 9,0$; $p < 0,05$ для ФНО альфа; $U_2 = 1482,5$; $p < 0,05$ для ИЛ-1; $U_3 = 850,5$; $p < 0,05$ для ИЛ-6; $U_4 = 665,5$; $p < 0,05$ для ИЛ-17).

Далее по описанной в главе № 3 методике определения порога отсечения (Cut-off) нами были вычислены пограничные референсные значения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в исследуемых сыворотках для пациентов с АГ и МС, пациентов с нарушением ДФЛЖ с ремоделированием ЛЖ и сосудистой стенки. Результаты

определения референсных значений исследованных цитокинов представлены в ,
таблице 21.

**Таблица 21. Референсные значения цитокинов для диагностики МС, а также
наличия ДДЛЖ, ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у
пациентов с АГ и МС**

	Порог пг/мл
ФНО-α при МС	8,8
ИЛ-1 при МС	16,75
ИЛ-6 при МС	13,37
ИЛ-17 при МС	3,76
ФНО-α при ДДЛЖ	11,66
ИЛ-1 при ДДЛЖ	15,88
ИЛ-6 при ДДЛЖ	14,17
ИЛ-17 при ДДЛЖ	4,33
ФНО-α при ремоделировании ЛЖ	11,81
ИЛ-1 при ремоделировании ЛЖ	16,06
ИЛ-6 при ремоделировании ЛЖ	13,67
ИЛ-17 при ремоделировании ЛЖ	4,45
ФНО-α при ремоделировании сосудов	12,01
ИЛ-1 при ремоделировании сосудов	15,8
ИЛ-6 при ремоделировании сосудов	13,67
ИЛ-17 при ремоделировании сосудов	5,1

На основании полученных референсных значений для МС мы определили количество пациентов с положительными результатами тестов ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и сравнили их между группами пациентов с АГ в зависимости от наличия МС. Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 . Сравнение частоты положительных результатов ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 для МС у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС

	Группа с АГ и МС		Группа с АГ без МС		χ^2	Р
	N, 130		N, 36			

ФНО-α	129	99%	3	8,3%	143	0,001
ИЛ-1	93	71,5%	0	0%	58,56	0,001
ИЛ-6	93	71,5%	0	0%	58,56	0,001
ИЛ-17	88	67,7%	0	0%	51,86	0,001

При сравнении частоты положительных проб по показателям уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с АГ основной и контрольной групп с использованием критерия χ^2 Пирсона установлено, что в группе с АГ и МС достоверно чаще наблюдалось повышение уровней всех исследуемых цитокинов в сравнении с группой с АГ без МС.

Мы провели оценку зависимости уровней провоспалительных цитокинов от выраженности МС в группах с различными вариантами МС (таблица 23).

Таблица 23. Уровень цитокинов в группах пациентов с АГ в зависимости от различных вариантов МС

	АГ и полный МС		АГ и неполный МС		U	P
	Me, пг/мл	IQR	Me, пг/мл	IQR		
ФНОα	15,96	16,96-14,34	11,63	12,44-10,56	198	0,001
ИЛ- 1	21,44	22,53-20,65	16,32	17,87-15,32	125,5	0,001
ИЛ-6	19,86	20,42-18,44	13,44	15,22-12,78	110	0,001
ИЛ-17	8,96	9,98-7,67	6,34	7,96-5,89	220	0,001

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

Как показывают приведенные результаты, медианы всех исследуемых цитокинов были достоверно выше у пациентов с АГ и полным МС, чем у пациентов с АГ и неполным МС ($U_1=198$, $p<0.05$; $U_2=125,5$, $p<0.05$; $U_3=110$; $p<0.05$; $U_4=220$; $p<0.05$). Таким образом, прослеживается взаимосвязь между повышением уровня цитокинов и типом МС.

Следующей задачей нашего исследования был анализ зависимости уровней

провоспалительных цитокинов от нарушения геометрии ЛЖ. Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24. Уровень цитокинов в зависимости от наличия ремоделирования ЛЖ, в группе пациентов с АГ и МС и в группе АГ без МС

Цитокины, пг/мл	АГ и МС		АГ без МС		U1	p	U2	p	U3	p	U4	P
	Нарушение ремоделирования ЛЖ	Нормальная геометрия сердца	Нарушение ремоделирования ЛЖ	Нормальная геометрия сердца								
ФНО-α Me IQR	13,81 11,98-14,89	10,96 10,3-11,97	6,45 4,67-7,47	6,71 5,44-7,56	0	0,001	6	0,001	301,5	0,001	132,5	0,86
ИЛ-1 Me IQR	18,07 16,5-19,23	15,3 14,64-16,31	15,85 13,05-17,82	17,7 13,45-19,65	72	0,44	668	0,001	305,5	0,001	94	0,13
ИЛ-6 Me IQR	15,98 14,11-17,58	13,21 12,23-14,22	11,98 10,76-13,59	11,75 9,76-15,95	58	0,13	398,5	0,001	306,5	0,001	126,5	0,7
ИЛ-17 Me IQR	6,78 4,67-9,25	2,87 2,35-4,13	2,86 2,28-4,08	2,65 2,1-3,45	69	0,34	293,5	0,001	203,5	0,001	118	0,5

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

U1 — сравнение значения цитокинов у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ в группах пациентов с АГ в зависимости от наличия МС;

U2 - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ в группах пациентов с АГ в зависимости от наличия 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 АГ без МС;

Как следует из представленных данных, значение ФНО- α у пациентов с нормальной геометрией камер сердца в группе АГ и МС было достоверно выше, чем в группе АГ без МС ($U_1 = 0$; $p < 0,05$). У пациентов с ремоделированием ЛЖ значение ФНО- α было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС ($U_2 = 6$; $p < 0,05$). При этом в группе АГ и МС показатели ФНО- α при ремоделировании ЛЖ оказались достоверно выше, чем при нормальной геометрии камер сердца, ($U_3 = 301,5$; $p < 0,05$), тогда как в группе контроля различий в уровне ФНО- α в зависимости от ремоделирования миокарда не выявлено ($U_4 = 132,5$; $p > 0,05$).

Что касается уровня ИЛ-1, то его значение у пациентов с нормальной геометрией камер сердца в группе АГ и МС и в группе АГ без МС не имело достоверных различий ($U_1 = 72$; $p > 0,05$). Наряду с этим у пациентов с ремоделированием ЛЖ значение ИЛ-1 оказалось достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС ($U_2 = 668$; $p < 0,05$). В группе АГ и МС показатель ИЛ-1 при ремоделировании ЛЖ был значимо выше, чем при нормальной геометрии камер сердца, ($U_3 = 305,5$; $p < 0,05$), тогда как в группе контроля таких различий не выявлено ($U_4 = 94$; $p > 0,05$).

Относительно уровня ИЛ-6 были получены следующие результаты. Значение этого цитокина у пациентов с нормальной геометрией камер сердца в группе АГ и МС и в группе АГ без МС не имело достоверных различий ($U_1 = 58$; $p > 0,05$). При этом выявлено, что у пациентов с ремоделированием ЛЖ содержание ИЛ-6 было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС ($U_2 = 398,5$; $p < 0,05$). В группе АГ и МС показатель ИЛ-6 при ремоделировании ЛЖ оказался выше, чем при нормальной геометрии камер сердца, ($U_3 = 306,5$; $p < 0,05$), тогда как в группе АГ без МС достоверных различий не выявлено ($U_4 = 126,5$; $p > 0,05$).

Что касается уровня ИЛ-17, то его значение у пациентов с нормальной геометрией камер сердца в группе МС и в группе АГ без МС не имело

достоверных различий ($U_1 = 69$; $p > 0,05$). Наряду с этим у пациентов с ремоделированием ЛЖ содержание этого цитокина было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС ($U_2 = 293,5$; $p < 0,05$). В группе АГ и МС показатель ИЛ-17 при ремоделировании ЛЖ был значимо выше, чем при нормальной геометрии камер сердца, ($U_3 = 203,5$; $p < 0,05$), тогда как в группе АГ без МС значимых различий не выявлено ($U_4 = 118$; $p > 0,05$).

Таким образом, установлено значимое повышение показателей всех исследуемых цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ в группе пациентов с АГ и МС с аналогичными показателями в группе АГ без МС. Помимо этого, отмечается достоверное повышение уровня ФНО- α при нормальной геометрии ЛЖ у пациентов с АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС. У пациентов в группе АГ и МС отмечалось значимое повышение уровней всех исследуемых цитокинов при наличии ремоделирования ЛЖ в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ, тогда как в группе пациентов АГ без МС значимых различий в зависимости от наличия ремоделирования ЛЖ не выявлено.

На основании полученных референсных значений для диагностики нарушения геометрии 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 обеих группах. Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25. Сравнение частоты положительных результатов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 при нарушении геометрии ЛЖ у пациентов с нарушенной и нормальной геометрией ЛЖ в группах АГ в зависимости от наличия МС

	Группа АГ и МС				Группа АГ без МС				χ^2_1	χ^2_2	χ^2_3
	Нарушенная геометрия сердца		Нормальная геометрия сердца		Нарушенная геометрия сердца		Нормальная геометрия сердца				
	N, 114		N,16		N, 32		N, 5				
ФНО-α	89	78,1%	4	25%	0	0%	0	0%	19,4*	62,66*	
ИЛ-1	88	77,2%	5	31,2%	12	37,5%	3	60%	14,54*	16,8*	0,9

Me	18,10	15,5	16,64	15,2								
IQR	16,82-19,23	14,87-18,06	14,2-18,0	13,23-19,0								
ИЛ-6					149	0,01	214	0,001	925	0,001	149	0,68
Me	15,98	13,53	12,16	11,8								
IQR	14,23-17,55	12,78-16,03	10,81-13,09	9,98-14,97								
ИЛ-17					105,5	0,001	198,5	0,001	988	0,005	153	0,77
Me	7,04	4,22	2,74	2,86								
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 группах пациентов с АГ в зависимости от наличия МС;

U₂ - сравнение значения цитокинов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки в группах пациентов с АГ в зависимости от наличия 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;

Из представленных данных следует, что значение ФНО-α у пациентов с нормальной толщиной сосудистой стенки в группе АГ и МС оказалось достоверно выше, чем в группе АГ без МС (U₁= 5; p<0,05). Наряду с этим у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки содержание этого цитокина было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС (U₂= 0; p<0,05). При этом в группе АГ и МС показатель ФНО-α при ремоделировании сосудистой стенки был значимо выше, чем при нормальной толщине КИМ, (U₃=907; p<0,05), тогда как в группе АГ без МС значимых различий в зависимости от толщины КИМ не выявлено (U₄=155,5; p>0,05).

Относительно уровня ИЛ-1 следует отметить следующее. Значение ИЛ-1 у пациентов с нормальной толщиной КИМ в группе АГ и МС достоверно не отличалось от группы АГ без МС (U₁= 222; p>0,05). При этом у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки показатель ИЛ-1 был достоверно выше в

группе с АГ и МС, чем в группе контроля ($U_2=486,5$; $p<0,05$). Наряду с этим содержание ИЛ-1 при ремоделировании сосудистой стенки достоверно отличалось в сравнении с уровнем ИЛ-1 при нормальной толщине КИМ в группе пациентов с АГ и МС, тогда как в группе АГ без МС таких различий не обнаружено ($U_3=883$; $p<0,05$, $U_4=156$; $p>0,05$).

Что касается содержания ИЛ-6, то его значение у пациентов с нормальной толщиной сосудистой стенки в группе АГ и МС было достоверно выше, чем в группе АГ без МС ($U_1=149$; $p<0,05$). При этом у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки значение ИЛ-6 было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС ($U_2=214$; $p<0,05$). Показатель ИЛ-6 при ремоделировании сосудистой стенки достоверно отличался в сравнении с уровнем ИЛ-6 при нормальной толщине КИМ в группе пациентов с АГ и МС, тогда как в группе АГ без МС таких различий не обнаружено ($U_3=925$; $p<0,05$, $U_4=149$; $p>0,05$).

Из представленных данных видно, что значение ИЛ-17 у пациентов с нормальной толщиной КИМ в группе АГ и МС было достоверно выше, чем в группе АГ без МС ($U_1=105,5$; $p<0,05$). Наряду с этим у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки значение ИЛ-17 было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС ($U_2=198,5$; $p<0,05$). Также выявлено, что в группе АГ и МС показатель ИЛ-17 при ремоделировании сосудистой стенки был значимо выше, чем при нормальной толщине сосудистой стенки, ($U_3=988$; $p<0,05$), тогда как в группе АГ без МС достоверных различий по уровню ИЛ-17 не установлено ($U_4=153$; $p>0,05$).

Таким образом, имело место значимое повышение показателей ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 у пациентов как с ремоделированием, так и без изменений толщины сосудистой стенки в группе пациентов с АГ и МС, в сравнении с таковыми показателями в группе АГ без МС. Помимо этого, отмечается достоверное повышение уровня всех исследуемых цитокинов у пациентов в группе АГ и МС при сосудистом ремоделировании в сравнении с нормальной толщиной КИМ, тогда как в группе пациентов с АГ без МС значимых различий не выявлено.

На основании полученных референсных значений для диагностики нарушения 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 обеих группах. Данные представлены в таблице 27.

Таблица 27. Сравнение частоты положительных результатов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в зависимости от ремоделирования сосудистой стенки

	Группа с АГ и МС				Группа с АГ без МС				χ^2_1	χ^2_2	χ^2_3
	Повышение толщины КИМ		Нормальная толщина КИМ		Повышение толщины КИМ		Нормальная толщина КИМ				
	N, 100		N,30		N, 18		N, 18				
ФНО- α	77	77%	11	36,6%	0	0%	0	0%	39,89*	17,1*	
ИЛ-1	87	87%	11	36,6%	10	55,5%	9	50%	10,31*	31,5*	0,11
ИЛ-6	87	87%	11	36,6%	4	22,2%	5	27,7%	36,27*	31,5*	0,14
ИЛ-17	77	77%	10	33,3%	0	0%	2	11,1%	39,89*	19,87*	2,11

Примечание:

χ^2_1 Сравнение частоты положительных результатов у пациентов с ремоделированием сосудистой стенки в группах пациентов с АГ в зависимости от наличия МС;

χ^2_2 Сравнение частоты положительных результатов у пациентов в зависимости от наличия сосудистого ремоделирования в группе с АГ и МС

χ^2_3 Сравнение частоты положительных результатов у пациентов в зависимости от наличия сосудистого ремоделирования в группе с АГ без МС

*- различия достоверны, $p < 0.05$

Нами было установлено, что частота положительных результатов для всех исследуемых цитокинов была достоверно выше у пациентов с утолщением КИМ, чем у пациентов с нормальной толщиной КИМ в группе с АГ и МС. Наряду с этим при сравнении пациентов с сосудистым ремоделированием достоверно чаще уровни всех исследуемых цитокинов были повышены в группе с АГ и МС, чем в группе с АГ без МС. При сравнении частоты положительных результатов у пациентов с увеличенной и нормальной толщиной КИМ в группе с АГ без МС достоверных различий не выявлено.

Следующей задачей нашего исследования был анализ зависимости уровней провоспалительных цитокинов от типа ремоделирования миокарда. Результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28. 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	p	U2	p	U3	p	U4	P
ФНО- α Me IQR	11,12 10,58-12,69	13,98 12,89-15,64	17,9 17,19-18,41	10,96 10,3-11,97	226	0,51	75,5	0,001	257	0,001	17	0,001
ИЛ-1 Me IQR	15,39 14,92-17,03	18,7 17,23-19,98	22,24 21,53-22,75	15,3 14,64-16,31	233	0,61	72,5	0,001	256	0,001	24	0,001
ИЛ-6 Me IQR	13,37 12,83-14,45	16,12 15,29-17,85	20,03 19,41-20,67	13,21 12,23-14,22	225	0,49	81,5	0,001	247	0,001	15	0,001
ИЛ-17 Me IQR	3,65 3,22-6,75	7,16 5,66-9,04	11,34 10,78-11,87	2,87 2,35-4,13	143	0,01	60,5	0,001	556	0,001	16	0,001

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

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

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

Как следует из представленных данных, значение ФНО- α у пациентов с

нормальной геометрией ЛЖ было сравнимо со значением ФНО- α при концентрическом ремоделировании ЛЖ, однако при концентрической ГЛЖ уровень ФНО- α был достоверно выше, чем при нормальной геометрии камер сердца и при концентрическом ремоделировании ЛЖ, а при эксцентрической ГЛЖ достоверно выше, чем при концентрической ГЛЖ ($U_1=226$; $p>0,05$; $U_2=75,5$; $p<0,05$; $U_3=257$; $p<0,05$; $U_4=17$; $p<0,05$).

Относительно уровня ИЛ-1 были получены следующие данные. Значение этого цитокина у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ было сравнимо с таковым при концентрическом ремоделировании ЛЖ. Однако содержание ИЛ-1 цитокина при концентрической ГЛЖ оказалось достоверно выше, чем при нормальной геометрии камер сердца и при концентрическом ремоделировании ЛЖ. При этом у пациентов с эксцентрической ГЛЖ значение ИЛ-1 было достоверно выше, чем при концентрической ГЛЖ ($U_1=233$; $p>0,05$; $U_2=72,5$; $p<0,05$; $U_3=256$; $p<0,05$; $U_4=24$; $p<0,05$).

Что касается уровня ИЛ-6, то его значение у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ было сравнимо с таковым при концентрическом ремоделировании ЛЖ. В то время как при концентрической ГЛЖ уровень ИЛ-6 был достоверно выше, чем при нормальной геометрии камер сердца и при концентрическом ремоделировании ЛЖ. Наряду с этим при эксцентрической ГЛЖ содержание этого цитокина оказалось достоверно выше, чем при концентрической ГЛЖ ($U_1=225$; $p>0,05$; $U_2=81,5$; $p<0,05$; $U_3=247$; $p<0,05$; $U_4=15$; $p<0,05$).

Было установлено, что значение ИЛ-17 у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ было достоверно меньше, чем при концентрическом ремоделировании ЛЖ и концентрической ГЛЖ. Наряду с этим при концентрической ГЛЖ уровень ИЛ-17 был достоверно выше, чем при концентрическом ремоделировании ЛЖ. При этом у пациентов с эксцентрической ГЛЖ его значение оказалось достоверно выше, чем при концентрической ГЛЖ ($U_1=143$; $p<0,05$; $U_2=60,5$; $p<0,05$; $U_3=556$; $p<0,05$; $U_4=16$; $p<0,05$).

Таким образом, выявлено, что в группе пациентов с АГ и МС имел место

более высокий уровень исследованных цитокинов отмечались при эксцентрической ГЛЖ в сравнении с нормальной геометрией ЛЖ, концентрическим ремоделированием ЛЖ и концентрической ГЛЖ. Следует отметить, что только по показателю ИЛ-17 установлено достоверное различие у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ. Наряду с этим подтверждена ассоциация повышенного уровня исследованных цитокинов с различными типами ремоделирования миокарда. Как отмечалось выше, максимальные показатели всех исследуемых цитокинов были выявлены у лиц с эксцентрической ГЛЖ.

Нами были проанализированы средние значения уровней цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия ДДЛЖ в группе пациентов с АГ и МС и группе АГ без МС. Данные представлены в таблице 29.

Таблица 29. 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	p	U2	p	U3	p	U4	P
	ДДЛЖ	Нормальная ДФЛЖ	ДДЛЖ	Нормальная ДФЛЖ								
ФНО- α Me IQR	13,87 12,84-15,64	10,76 10,3-11,37	6,05 5,17-7,48	6,79 4,71-7,52	7	0,0001	0	0,0001	162,5	0,001	87	0,89
ИЛ-1 Me IQR	18,39 17,23-19,98	15,1 14,64-15,71	15,16 13,3-17,82	16,63 13,23-18,71	459,5	0,3	73	0,002	161,5	0,001	78	0,61
ИЛ-6 Me IQR	16,12 15,01-17,91	13,01 12,55-13,62	12,1 11,55-15,86	11,91 10,05-13,51	343	0,01	72	0,002	181,5	0,001	73	0,47
ИЛ-17 Me IQR	7,43 5,75-9,56	3,04 2,37-3,62	3,6 2,59-5,1	2,66 2,13-3,44	434,5	0,174	47	0,001	60,5	0,001	57,5	0,16

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

U₁ – сравнение значений цитокинов у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группах с АГ в зависимости от наличия МС;

U₂ - сравнение значений цитокинов у пациентов с ДДЛЖ в группах с АГ в зависимости от наличия МС;

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

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

Как следует из представленных данных значение ФНО-α у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС было достоверно выше, чем в группе АГ без МС (U₁= 7; p<0,05). При этом установлено, что у пациентов с нарушенной ДФЛЖ значение ФНО-α было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС (U₂= 0; p<0,05). Наряду с этим в группе АГ и МС показатель ФНО-α при ДДЛЖ был существенно выше, чем при нормальной ДФЛЖ, (U₃=162,5; p<0,05), тогда как в группе АГ без МС значимых различий не выявлено (U₄=87; p>0,05).

При сравнении значения ИЛ-1 в подгруппах с нарушенной ДФЛЖ в зависимости от наличия МС были получены следующие результаты. Достоверных различий в уровне ИЛ-1 у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС не отмечалось (U₁= 459,5; p>0,05). При этом у пациентов с нарушенной ДФЛЖ значение ИЛ-1 было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС (U₂= 73; p<0,05). Наряду с этим следует отметить, что в группе АГ и МС содержание ИЛ-1 у пациентов с ДДЛЖ было существенно выше, чем таковое при нормальной ДФЛЖ, (U₃=161,5; p<0,05), тогда как в группе АГ без МС значимых различий не выявлено (U₄=78; p>0,05).

Относительно значения ИЛ-6 было установлено, что достоверных различий в его уровне у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС не отмечалось (U₁= 343; p>0,05). При этом у пациентов с

ДДЛЖ значение ИЛ-6 было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС ($U_2 = 72$; $p < 0,05$). Наряду с этим в группе АГ и МС показатель ИЛ-6 при ДДЛЖ был значимо выше, чем при нормальной ДФЛЖ, ($U_3 = 181,5$; $p < 0,05$), тогда как в группе АГ без МС таких различий не отмечалось ($U_4 = 73$; $p > 0,05$).

Что касается значения ИЛ-17, то его уровень у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС достоверных различий не имел ($U_1 = 434,5$; $p > 0,05$). Наряду с этим у пациентов с нарушенной ДФЛЖ значение ИЛ-17 было достоверно выше в группе с АГ и МС, чем в группе АГ без МС ($U_2 = 47$; $p < 0,05$). Установлено, что в группе АГ и МС содержание ИЛ-17 у пациентов с ДДЛЖ было выше, чем у пациентов с нормальной ДФЛЖ, ($U_3 = 60,5$; $p < 0,05$), тогда как в группе АГ без МС таких различий не выявлено ($U_4 = 57,5$; $p > 0,05$).

Таким образом, установлено значимое повышение показателей всех исследуемых цитокинов у пациентов с ДДЛЖ в группе пациентов с АГ и МС, в сравнении с таковыми показателями в группе АГ без МС. Помимо этого, отмечается достоверное повышение уровня ФНО- α при нормальной ДФЛЖ у пациентов с АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС. У пациентов в группе АГ и МС, отмечалось значимое повышение уровней всех исследуемых цитокинов при наличии ДДЛЖ в сравнении с пациентами с нормальной ДФЛЖ, тогда как в группе пациентов АГ без МС различий в содержании исследованных цитокинов в зависимости от наличия ДДЛЖ не выявлено.

На основании полученных референсных значений для диагностики ДДЛЖ 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 обеих группах. Данные представлены в таблице 30.

Таблица 30. Сравнение частоты обнаружения повышенных уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в зависимости от наличия ДДЛЖ

Группа АГ с МС		Группа АГ без МС		χ^2_1	χ^2_2	χ^2_3
ДДЛЖ	Нормальная	ДДЛЖ	Нормальная			

			ДФЛЖ				ДФЛЖ				
	N, 94		N,36		N, 6		N, 30				
ФНО-α	88	93,6%	6	16,6%	0	0%	0	0%	46,8*	76,9*	
ИЛ-1	91	96,8%	6	16,6%	2	33,3%	17	56,6%	34,9*	88,26*	1,09
ИЛ-6	85	90,4%	4	11,1%	2	33,3%	6	20%	16,25*	75,84*	0,5
ИЛ-17	92	97,8%	3	8,3%	2	33,3%	4	13,3%	41,65*	106*	1,44

Примечание:

χ^2_1 Сравнение частоты положительных результатов у пациентов с ДДЛЖ в группах с АГ в зависимости от наличия МС;

χ^2_2 Сравнение частоты положительных результатов у пациентов в зависимости от ДДЛЖ в группе с АГ и МС

χ^2_3 Сравнение частоты положительных результатов у пациентов в зависимости от наличия ДДЛЖ в с АГ без МС

*- различия достоверны, $p < 0.05$

Нами было установлено, что частота положительных результатов для всех исследуемых цитокинов была достоверно выше у пациентов с ДДЛЖ, чем у пациентов с нормальной ДФЛЖ в группе с АГ и МС. Наряду с этим при сравнении пациентов с ДДЛЖ достоверно чаще уровни всех исследуемых цитокинов были повышены в группе с АГ и МС, чем в группе с АГ без МС. В то же время в группе пациентов с АГ без МС достоверных различий в частоте положительных результатов в зависимости от наличия ДДЛЖ не выявлено.

Одной из задач нашего исследования был анализ зависимости уровней провоспалительных цитокинов от степени выраженности диастолической дисфункции. Результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31. Уровень цитокинов в зависимости от наличия и выраженности ДДЛЖ у пациентов с АГ и МС

Цитокины, пг/мл	Нормальная ДФЛЖ	U1	p	1 тип ДДЛЖ	U2	p	2 тип ДДЛЖ	U3	P
ФНО-α		115,5	0,001		47	0,001		750,0	0,092
Me	10,76			14,27			13,87		
IQR	10,3-11,37			12,89- 15,71			12,69- 15,05		
ИЛ- 1		113,5	0.001		48	0,001		770,5	0,131

Me	15,1			18,83			18,08		
IQR	14,64-15,71			17,38-20,05			17,03-19,39		
ИЛ-6		117,5	0,001		64	0,001		759	0,108
Me	13,01			16,68			16,12		
IQR	12,55-13,62			15,14-18			14,93-17,09		
ИЛ-17		60,5	0,001		0	0,0001		238	0,00
Me	3,04			6,28			9,55		
IQR	2,37-3,62			5,5-7,43			8,65-10,01		

Примечание:

Me - медиана

IQR- интерквартильный интервал

U_1 – сравнение нормальной ДФЛЖ с ДДЛЖ по 1 му типу;

U_2 - сравнение нормальной ДФЛЖ с ДДЛЖ по 2 му типу;

U_3 - сравнение ДДЛЖ по 1 му типу с ДДЛЖ по 2 му типу;

Как следует из представленных данных, значение ФНО- α у пациентов с нормальной ДФЛЖ было достоверно меньше, чем при первом и втором типе ДДЛЖ ($U_1=115,5$; $p<0,05$; $U_2=47$; $p<0,05$). При этом при сравнении значения ФНО- α при первом и втором типах ДДЛЖ достоверных различий не обнаружено ($U_3=750$; $p>0,05$).

При сравнении значения ИЛ-1 у пациентов с нормальной ДФЛЖ и с различными типами ДДЛЖ в группе АГ и МС выявлено, что его уровень у пациентов с нормальной ДФЛЖ был достоверно меньше, чем при первом и втором типе ДДЛЖ ($U_1=113,5$; $p<0,05$; $U_2=48$; $p<0,05$). При сравнении значения ИЛ-1 при первом и втором типах ДДЛЖ достоверных различий не обнаружено ($U_3=770,5$; $p>0,05$).

Аналогичные закономерности были получены при исследовании ИЛ-6. Уровень этого цитокина у пациентов с нормальной ДФЛЖ был достоверно меньше, чем при первом и втором типе ДДЛЖ ($U_1=117,5$; $p<0,05$; $U_2=64$; $p<0,05$). При сравнении значения ИЛ-6 при первом и втором типах ДДЛЖ достоверных различий не обнаружено ($U_3=759$; $p>0,05$).

Относительно содержания ИЛ-17 получены следующие данные. Значение ИЛ-17 у пациентов с нормальной ДФЛЖ было достоверно меньше, чем при первом и втором типе ДДЛЖ ($U_1 = 60,5$; $p < 0,05$; $U_2 = 0$; $p < 0,05$). Следует отметить, то уровень этого цитокина при первом типе ДДЛЖ был достоверно ниже, чем при втором типе ДДЛЖ ($U_3 = 238$; $p < 0,05$).

Таким образом, уровень всех исследованных 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. Следует подчеркнуть, что только значение ИЛ-17 было достоверно выше при втором типе ДДЛЖ, чем при первом типе ДДЛЖ, тогда как уровни ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 были сравнимы при первом и втором типе ДДЛЖ.

Представленные выше результаты, отражающие взаимосвязь между наличием у пациентов с АГ метаболического синдрома, сердечно-сосудистого ремоделирования, нарушения диастолической функции ЛЖ и изменением цитокинового профиля может быть проиллюстрировано следующими клиническими примерами.

Выписка из карты стационарного больного № 4583/240

Пациентка О., 53 года, поступила в отделение кардиологии с жалобами на головную боль, головокружение, связанную с повышением АД до 160/100 мм.рт.ст.

Диагноз: Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3. Криз. Ожирение 2 ст.

Коронарный анамнез не отягощен. Более 10 лет страдает артериальной гипертензией. Получает ИАПФ, при повышении АД –антагонисты кальция. Около месяца не принимала назначенные препараты. Была госпитализирована в кардиологическое отделение в связи с некупированным гипертоническим кризом, который был купирован каптоприлом и нифедипином.

При осмотре выявлено: ожирение 2 ст. ИМТ 37, абдоминальное ожирение ОТ=115см, ОБ=117см, ОТ/ОБ=0,98.

Динамика АД: при поступлении – 160/100 мм рт. ст.; в ходе лечения: 120/65 – 120/80 мм рт. ст.; при выписке – 120/65 мм рт. ст.

Общий анализ крови: гемоглобин - 120 г/л, эритроциты-3,49 (10^{12}), цветной показатель-0,94, лейкоциты-3,9(10^9), тромбоциты- 176 (10^9), гематокрит-27,7%, скорость оседания эритроцитов-15 мм/ч

Печёночные пробы: билирубин общий- 15,1 мкмоль/л, билирубин прямой- 1,9 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза -16 Ед./л, аспарагинаминотрансфераза -6,8 Ед./л, щелочная фосфатаза-272 Е/л

Биохимический анализ крови: мочевины-3,4 ммоль/л, креатинин-105 мкмоль/л, СКФ-СКД-EPI-52 мл/мин/1,73м², мочевая кислота-280 мкм/л

Липидный профиль: холестерин-4,8 ммоль/л, ЛПВП-0,6 ммоль/л, ЛПНП-1,7 ммоль/л, триглицериды-5,46 ммоль/л

глюкоза плазмы натощак – 4,5 ммоль/л, глюкоза плазмы после сахарной нагрузки -6,9 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 5,4%

Общий анализ мочи без патологии.

ЭКГ: Ритм синусовый 58 в мин. Горизонтальная ЭОС. В динамике: Синусовая брадикардия. Горизонтальная ЭОС. ЧСС – 55 в минуту. В ходе холтеровского мониторирования ЭКГ нарушения ритма не выявлены, признаков ишемии миокарда не отмечено.

Эхокардиография: ФВ – 68%, ПЖ – 2,5см, ЛЖ: КДР – 4,3, КСР – 2,7, МЖП – 1,32см, ЗСЛЖ – 1,1см, ОТС=0,61, ММЛЖ:198гр ИММЛЖ: 96 гр/м²,ЛА – 2 см, ЛП – 4,3*4,3 см, ИОЛП=35 мл/м²,ПП – 3,4 см, Аорт 3,4 см, МК – рег 1 ст., ТК – нет. 2,5 м/с E=92см/сек E/A= 0,55 E/e'=16, DT=280 мс, e' септальный = 5,5см/сек, e' латеральный= 6см/сек Заключение: Уплотнение аорты. Дилатация ЛП 1ст. Систолическая функция сохранена. Диастолическая дисфункция по I типу. Концентрическая гипертрофия левого желудочка. Регургитация МК 1 ст.

УЗДС сосудов шеи: общая сонная артерия: Диаметр справа – 5,6, слева 5,8. Толщина комплекса интима-медиа справа 0,86см, слева 0,75см. Бляшек нет.

Внутренняя сонная артерия: бляшек нет. Позвоночные артерии: диаметр справа 3,5 мм, слева 3,5 мм.

При определении цитокинового профиля выявлено: ФНО- α =11,73 пг/мл (референсное значение 8,8 пг/мл), ИЛ-1=16,57 пг/мл (референсное значение 16,75 пг/мл), ИЛ-6=14,48 пг/мл (референсное значение 13,37 пг/мл), ИЛ-17=4,34 пг/мл (референсное значение 3,76 пг/мл)

Пациентке проводилась коррекция гипотензивной терапии: амлодипин в суточной дозе 5 мг, эналаприл в суточной дозе 10 мг. Состояние с положительной динамикой, показатели гемодинамики стабилизированы на уровне 110/70-120/70 мм.рт.ст. В удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение.

Таким образом, у пациентки наблюдался неполный МС: абдоминальное ожирение с 3 мя дополнительными критериями (повышение АД, уровня ТГ и снижением уровня ЛПВП), наряду с этим выявлена ДДЛЖ по 1 му типу, концентрическая ГЛЖ и повышение уровней ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17. Приведенный пример демонстрирует ассоциацию между умеренно выраженным МС, концентрической ГЛЖ, ДДЛЖ по 1 му типу и повышением содержания трех из четырех исследованных провоспалительных цитокинов.

Выписка из карты стационарного больного №3976 /215

Пациент Б., 60 лет, поступил в отделение кардиологии с жалобами на головные боли, сердцебиение, связанные с повышением АД.

Диагноз: Артериальная гипертензия 3, риск 4.Криз. Ожирение 2 степени.

В течение нескольких лет отмечает колебание цифр АД от 160/90 до 200/110 мм.рт.ст. Регулярно принимает лизиноприл 20 мг и амлодипин 10 мг. Госпитализирован в кардиологическое отделение для коррекции терапии. В ходе лечения состояние с положительной динамикой, с целью антигипертензивной терапии пациенту были назначены следующие препараты: валсартан в суточной дозе 80 мг, амлодипин в суточной дозе 10 мг, индапамид в суточной дозе 1,5 мг, бисопролол в суточной дозе 5 мг в результате цифры АД стабилизированы.

При осмотре выявлено: ожирение 2 ст. ИМТ 39, абдоминальное ожирение
 ОТ=110см, ОБ=105см, ОТ/ОБ=1,05

Динамика АД: при поступлении – 200/100 мм рт. ст.; в ходе лечения: 160/90 –
 140/90-130/80 мм рт. ст.; при выписке – 130/80 мм рт. ст.

Общий анализ крови: гемоглобин- 156 г/л, эритроциты-4,51 (10^{12}), цветной
 показатель-0,99, лейкоциты-7,0(10^9), тромбоциты- 180 (10^9), гематокрит-41,7%,
 скорость оседания эритроцитов-10 мм/ч

Печёночные пробы: билирубин общий- 28,3 мкмоль/л, билирубин прямой- 6,5
 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза -51 Ед./л, аспарагинаминотрансфераза-37
 Ед./л, щелочная фосфотаза-244 Е/л

Биохимический анализ крови: мочевины-6,0 ммоль/л, креатинин-123 мкмоль/л,
 СКФ-СКД-ЕРІ-48 мл/мин/1,73м², мочевины-310 мкм/л

Липидный профиль: холестерин-5,1 ммоль/л, ЛПВП-0,95 ммоль/л, ЛПНП-3,53
 ммоль/л, триглицериды-1,25 ммоль/л

глюкоза плазмы натощак – 7,0ммоль/л; глюкоза плазмы после сахарной нагрузки-
 10,2 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 5,5%

Общий анализ мочи без особенностей.

ЭКГ: Синусовый ритм 95 в минуту, отклонение ЭОС влево. Гипертрофия ЛЖ. В
 ходе холтеровского мониторирования ЭКГ нарушений ритма не выявлено,
 признаков ишемии миокарда не отмечено.

Эхокардиография: ФВ –59 %, ПЖ – 2,5 см, ЛЖ: КДР – 4,8 , КСР – 3,2 , МЖП – 1,3
 см, ЗСЛЖ – 1,0 см, ОТС=0,41, ММЛЖ: 220 гр ИММЛЖ: 115 гр/м2, Аорта –
 3,4см. ЛА – 2,2 см, ЛП – 3,5×5,0см, ИОЛП=42 мл/м2 ПП – 4,5 см, МК – рег 1 ст.,
 ТК –рег 2 ст. 3,2м/с, E=81см/сек E/A= 1,9 E/e'=18, DT=120 мс, e' септальный= 3
 см/сек, e' латеральный= 6 см/сек. Заключение: Атеросклероз аорты. Дилатация
 левого предсердия 2 ст, правого предсердия 1 ст. Систолическая функция
 сохранена. Диастолическая дисфункция по 2 типу. Эксцентрическая гипертрофия
 левого желудочка. Регургитация ТК 2 ст., МК 1 ст.

УЗДС сосудов шеи: диаметр справа – 5,8см, слева 6,1см. толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии 1,1 мм. Атеросклеротические бляшки общей сонной артерии в области бифуркации с обеих сторон справа до 30%, слева до 50%. Толщина комплекса интима-медиа увеличена до 1,2 мм.

При определении цитокинового профиля выявлено: ФНО- α =14,12 пг/мл (референсное значение 8,8 пг/мл), ИЛ-1=17,68 пг/мл (референсное значение 16.75 пг/мл), ИЛ-6=16,25 пг/мл (референсное значение 13,37 пг/мл), ИЛ-17=7,6 пг/мл (референсное значение 3,76 пг/мл)

Таким образом, у пациента наблюдался полный МС: абдоминальное ожирение с 4 мя дополнительными критериями (повышение АД, уровня НПНП, нарушением углеводного обмена (повышением гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе) и снижением уровня ЛПВП), который сочетался с ДДЛЖ по 2-му типу, эксцентрической ГЛЖ, утолщением КИМ, наличием бессимптомного атеросклероза. У пациента отмечалось повышением уровней всех исследуемых цитокинов, в большей степени ФНО- α , ИЛ-6, что ассоциируется с более выраженным МС, а также ИЛ-17, отражающего степень ДДЛЖ. Приведенный пример подтверждает обнаруженную нами взаимосвязь между тяжестью МС и выраженностью сердечно-сосудистого ремоделирования и нарушения ДФЛЖ, а также характером и степенью изменений со стороны цитокинового профиля с существенным повышением уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17.

Выписка из карты стационарного больного № 5007/ 249

Пациентка А., 69 лет, поступила в отделение кардиологии с жалобами на недомогание, головную боли при повышении АД.

Диагноз: Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3. Криз.

Коронарный анамнез не отягощен. Около 12 лет страдает АГ. Принимает амлодипин 5 мг. Ухудшение состояния накануне госпитализации, когда при повышении цифр АД до 160/100. Принимала каптоприл 25 мг с кратковременным

эффектом.. Госпитализирована в кардиологическое отделение. Гемодинамика стабилизирована на фоне назначения периндоприла в суточной дозе 10 мг.

При осмотре: ожирение и абдоминальное ожирение отсутствовали - ИМТ 24,3, ОТ 72см, ОБ 103см, ОТ/ОБ 0,7

Динамика АД: при поступлении – 160/100 мм рт. ст.; в ходе лечения: 110/70 – 120/80 мм рт. ст.; при выписке – 120/80 мм рт. ст.

Общий анализ крови: гемоглобин - 137 г/л, эритроциты-4,44 (10^{12}), цветной показатель-0,92, лейкоциты-8,8(10^9), тромбоциты.- 255(10^9), гематокрит-39%, скорость оседания эритроцитов-15 мм/ч

Печёночные пробы: билирубин общий- 7,8 мкмоль/л, билирубин прямой- 1,2 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза -22 Ед./л, аспарагинаминотрансфераза-28 Ед./л, щелочная фосфатаза-152 Е/л

Биохимический анализ крови: мочевины-6,9 ммоль/л, креатинин-114 мкмоль/л, СКФ-СКД-ЕРІ=42 мл/мин/1,73м², мочевины-240 мкм/л

Липидный профиль: холестерин-6,2 ммоль/л, ЛПВП-3,32 ммоль/л, ЛПНП-3,05 ммоль/л, триглицериды-1,73 ммоль/л

Глюкоза плазмы натощак – 5,9 ммоль/л, глюкоза плазмы после сахарной нагрузки - 7,6 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 5,1%

Общий анализ мочи без особенностей.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный, 60 в мин. Нормальная электрическая ось сердца. В динамике без изменений. В ходе холтеровского мониторирования ЭКГ нарушений ритма и признаков ишемии миокарда не отмечено.

Эхокардиография:ФВ – 62 %, ПЖ – 2,5 см, ЛЖ: КДР – 3,17 , КСР – 4,75 , МЖП – 1,12 см, ЗСЛЖ – 0,91 см, ОТС=0,57, ММЛЖ: 170 гр ИММЛЖ: 91,8 гр/м², Аорта – 3,5 см, уплотнена. ЛА – 2,2 см, ЛП – 3,5 * 4,5 см, ИОЛП=25 мл/м² ПП – 3,5 см, МК – норма, ТК –регургитация I ст.1,2 м/с, Е= 108 см/сек, А=65 см/сек, Е/А= 1.1, DT 136 мс, е' септальный=10 см/сек,е' латеральный=12 см/сек,Е/е'=9, клапан ЛА – норма. Заключение: Атеросклероз аорты. Концентрическое ремоделирование

левого желудочка. Камеры сердца не расширены. Систолическая функция сохранена. Регургитация ТК I ст.

УЗДС сосудов шеи: диаметр справа – 5,5см, слева 5,8 см. Атеросклеротические бляшки не обнаружены. Толщина комплекса интима-медиа 1,0мм.

При определении цитокинового профиля выявлено: ФНО- α =6,34 пг/мл (референсное значение 8,8 пг/мл), ИЛ-1=15,25 пг/мл (референсное значение 16.75 пг/мл), ИЛ-6=11,8 пг/мл (референсное значение 13,37 пг/мл), ИЛ-17=3,1пг/мл (референсное значение 3,76 пг/мл)

Таким образом, у пациентки отсутствовали диагностические критерии МС, прежде всего, абдоминальное ожирение, хотя имело место повышение АД и дислипидемия. Ультразвуковое исследование сердечно-сосудистой системы выявило концентрическое ремоделирование ЛЖ без нарушения ДФЛЖ и незначительное утолщение КИМ. Обращал на себя внимание тот факт, что все исследованные цитокины не выходили за пределы, установленных нами референсных значений. Представленный клинический пример демонстрирует тот факт, что в отсутствие МС не возникло нарушений цитокинового профиля, несмотря на поражение органов мишеней вследствие АГ и наличия дислипидемии, нарушенной толерантности к глюкозе.

Таким образом, проведенное исследование показало, что МС характеризуется достоверным повышением частоты положительных проб и уровней всех исследуемых провоспалительных цитокинов с более значимыми изменениями цитокинового профиля при полном МС. С учетом рассчитанных нами референсных значений обнаружено повышение частоты положительных проб более высокий уровень всех исследованных цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ в группе с АГ и МС в сравнении с аналогичными показателями в группе с АГ без МС. Помимо этого, имело место достоверное повышение уровня ФНО- α при нормальной геометрии ЛЖ у пациентов с АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС. У пациентов в группе АГ и МС выявлено значимое повышение частоты положительных проб и уровней всех исследуемых

цитокинов при наличии ремоделирования ЛЖ в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ, тогда как в группе пациентов с АГ без МС достоверных различий не выявлено.

При анализе зависимости цитокинового профиля от сосудистого ремоделирования установлено, что значимое повышение показателей ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 имеет место у пациентов как с ремоделированием, так и без изменений сосудистой стенки в группе пациентов с АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС. Помимо этого, отмечается достоверное повышение частоты положительных проб и уровня всех исследуемых цитокинов у пациентов в группе АГ и МС в зависимости от наличия сосудистого ремоделирования, тогда как в группе пациентов с АГ без МС таких различий не выявлено.

Анализ уровня цитокинов в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ показал, что в группе пациентов АГ и МС значения всех цитокинов оказались достоверно выше при эксцентрической гипертрофии ЛЖ в сравнении с нормальной геометрией ЛЖ, концентрическим ремоделированием ЛЖ и концентрической ГЛЖ. Достоверное повышение значения ИЛ-17 имело место у пациентов с концентрическим ремоделированием в сравнении с группой пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Максимальные показатели всех исследуемых цитокинов были выявлены у лиц с эксцентрической ГЛЖ.

В результате исследования выявлено, что повышенные уровни всех исследуемых цитокинов у пациентов с АГ и МС были ассоциированы с нарушением ДФЛЖ. Исследованные показатели оказались достоверно выше при различных типах ДДЛЖ в сравнении с нормальной ДФЛЖ. При этом, если уровни ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 были сопоставимы при первом и втором типе ДДЛЖ, то значение ИЛ-17 оказалось достоверно выше при втором типе ДДЛЖ, чем при первом типе ДДЛЖ.

Как отмечалось выше, имело место значимое повышение частоты положительных проб и уровня всех исследуемых цитокинов при наличии ДДЛЖ в группе пациентов с АГ и МС в сравнении с аналогичными показателями в группе

АГ без МС. Помимо этого обнаружено достоверное повышение уровня ФНО- α при нормальной ДФЛЖ у пациентов с АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС. У пациентов в группе с АГ и МС отмечалось значимое повышение частоты положительных проб и уровней всех исследуемых цитокинов при наличии ДДЛЖ в сравнении с пациентами с нормальной ДФЛЖ, тогда как в группе АГ без МС таких различий не выявлено.

Глава 6 Оценка взаимосвязи между уровнем цитокинов с ультразвуковыми признаками сердечно-сосудистого ремоделирования и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Нами проведено изучение корреляционных связей между антропометрическими и лабораторными признаками, характеризующими степень выраженности МС, а также между ультразвуковыми показателями выраженности сердечно-сосудистого ремоделирования и степени диастолической дисфункции ЛЖ с одной стороны и уровнем провоспалительных цитокинов – с другой стороны. На основе определения корреляций по методу Спирмена между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 с одной стороны и показателями ОТ, ОБ, ИМТ, САД, ДАД, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, уровнем гликемии натощак, НТГ – с другой, была построена корреляционная матрица. (Таблица 32)

Таблица 32. Взаимосвязь уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и признаков выраженности МС, r

	ФНО- α	ИЛ-1	ИЛ-6	ИЛ-17
ОТ	0,436 ^{xx}	0,428 ^{xx}	0,418 ^x	0,461 ^{xx}
ОБ	0,044	0,058	-0,039	0,250 ^{xx}
ОТ/ОБ	0,388 ^x	0,376 ^x	0,378 ^x	0,028
ИМТ	0,537 ^{xx}	0,532 ^{xx}	0,613 ^{xx}	0,670 ^{xx}
САД	0,089	0,064	0,091	-0,146
ДАД	-0,076	-0,094	-0,071	-0,113
ЛПВП	-0,073	-0,066	-0,065	-0,196 ^x
ЛПНП	0,473 ^{xx}	0,467 ^{xx}	0,466 ^{xx}	0,448 ^{xx}
ТГ	0,657 ^{xx}	0,642 ^{xx}	0,656 ^{xx}	0,543 ^{xx}
НТГ	0,303 ^{xx}	0,312 ^{xx}	0,302 ^{xx}	0,310 ^{xx}

Глюкоза натошак	0,350 ^{**}	0,360 ^{**}	0,347 ^{**}	0,339 ^{**}
--------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

Примечание: r – Коэффициент Спирмена, * - p < 0,05, ** p < 0,01

Из представленных данных следует, что ИЛ-6 и ИЛ-17 имели достоверную прямую корреляцию сильной силы с ИМТ, а ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 с ТГ. Достоверная прямая умеренная связь была выявлена между всеми цитокинами и ОТ, ЛПНП, НТГ, уровнем гликемии натошак, а также между ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и ОТ/ОБ, между ФНО-α и ИЛ-1 и ИМТ, между ИЛ-17 и ТГ. ИЛ-17 слабо обратно достоверно коррелировал с ЛПВП. Слабая прямая достоверная корреляция отмечалась 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 роли системного воспаления в развитии прогрессирования МС.

Важным аспектом нашего исследования было изучение корреляционных связей между провоспалительными цитокинами с ультразвуковыми показателями, отражающими геометрию ЛЖ и сосудистое ремоделирование. На основе определения корреляций между уровнями ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 с одной стороны, и МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР, КСР, КИМ с другой стороны была построена корреляционная матрица (Таблица 33).

Таблица 33. Взаимосвязь уровней ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 с ультразвуковыми показателями, определяющими геометрию ЛЖ и ремоделирование сосудистой стенки, r

	ФНО-α	ИЛ-1	ИЛ-6	ИЛ-17
МЖП	0,531 ^{**}	0,524 ^{**}	0,509 ^{**}	0,482 ^{**}
ЗСЛЖ	0,664 ^{**}	0,661 ^{**}	0,648 ^{**}	0,520 ^{**}
ОТС	0,330 ^{**}	0,318 ^{**}	0,311 ^{**}	0,362 ^{**}

ММЛЖ	0,677**	0,674**	0,671**	0,546**
ИММЛЖ	0,681**	0,676**	0,678**	0,535**
КДР	0,511**	0,511**	0,514**	0,559**
КСР	0,119	0,113	0,116	0,110
КИМ	0,371**	0,387**	0,369**	0,271**

Примечание: r – коэффициент Спирмена, * - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Из представленных данных следует, что 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 достоверно положительно коррелировал с МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР и слабо с КИМ. Полученные результаты, подтверждающие наличие сильной и умеренной связи между исследуемыми провоспалительными цитокинами и ультразвуковыми показателями нарушения геометрии ЛЖ, а также утолщения КИМ, позволяют предположить, что низко активное системное воспаление способствует развитию и прогрессированию ремоделирования миокарда ЛЖ и сосудистой стенки.

Наряду с этим было проведено изучение корреляционных связей между провоспалительными цитокинами и ультразвуковыми показателями, отражающими наличие и тип ДДЛЖ. На основе определения корреляций между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 с одной стороны, и ИОЛП, пиком Е, пиком А, их отношением Е/А, е'с, е'л, е'ср, отношением Е/е', пиковой скоростью регургитации на ТК, DT, IVRT, также ФВ ЛЖ с другой стороны была построена корреляционная матрица (Таблица 34).

Таблица 34. Взаимосвязь уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и эхокардиографическими показателями, определяющими наличие и тяжесть ДДЛЖ, r

	ФНО- α	ИЛ-1	ИЛ-6	ИЛ-17
ИОЛП	0,505 ^{**}	0,496 ^{**}	0,492 ^{**}	0,633 ^{**}
Е	-0,166 [*]	-0,168 [*]	-0,167	-0,160 [*]
А	0,010	0,004	0,011	0,013
Е/А	0,205 [*]	0,209 [*]	0,215 [*]	0,082
е'с	-0,582 ^{**}	-0,571 ^{**}	-0,567 ^{**}	-0,564 ^{**}
е'л,	-0,547 ^{**}	-0,540 ^{**}	-0,529 ^{**}	-0,542 ^{**}
е'ср	-0,575 ^{**}	-0,567 ^{**}	-0,559 ^{**}	-0,568 ^{**}
Е/е'	0,499 ^{**}	0,502 ^{**}	0,504 ^{**}	0,593 ^{**}
Рег. на ТК	0,424 ^{**}	0,410 ^{**}	0,410 ^{**}	0,506 ^{**}
DT	0,127	0,124	0,137	0,004
IVRT	0,007	0,004	-0,012	-0,017
ФВ	0,290 ^{**}	0,299 ^{**}	0,295 ^{**}	-0,027

Примечание: r – коэффициент Спирмена, * - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Из представленных данных следует, что 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 Е/е', а также между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИОЛП. Отрицательная достоверная связь средней силы наблюдалась между уровнями всех цитокинов и значениями е'с, е'л, е'ср. Слабая положительная связь была установлена между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 с одной стороны и отношением Е/А, ФВ с другой стороны. Полученные результаты, свидетельствующие о наличии сильной и умеренной связи между всеми исследуемыми провоспалительными цитокинами и основными показателями, характеризующими наличие и степень выраженности ДДЛЖ, позволяют предположить, что низко активное системное воспаление вносит существенный вклад в механизм развития и прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ.

Таким образом, в результате проведенного корреляционного анализа, выявлена сильная и умеренная прямая взаимосвязь между исследуемыми провоспалительными цитокинами и основными антропометрическими показателями, характеризующими ожирение. Наиболее значимая зависимость отмечалась между маркерами воспаления и ИМТ. Помимо этого, была установлена достоверная связь средней силы между исследуемыми провоспалительными цитокинами и показателями липидного спектра крови и углеводного обмена. Наряду с этим проведенный корреляционный анализ показал достоверную взаимосвязь между основными ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и тип ремоделирования ЛЖ, утолщение сосудистой стенки, а также наличие и степень выраженности ДДЛЖ и изучаемыми маркерами воспаления.

Полученные данные позволяют сделать вывод о патогенетической роли низкоактивного системного воспаления в развитии и прогрессировании МС, а также подтверждают участие иммуноопосредованного воспаления в механизме ремоделирования миокарда ЛЖ и сосудистой стенки и в развитии диастолической дисфункции ЛЖ.

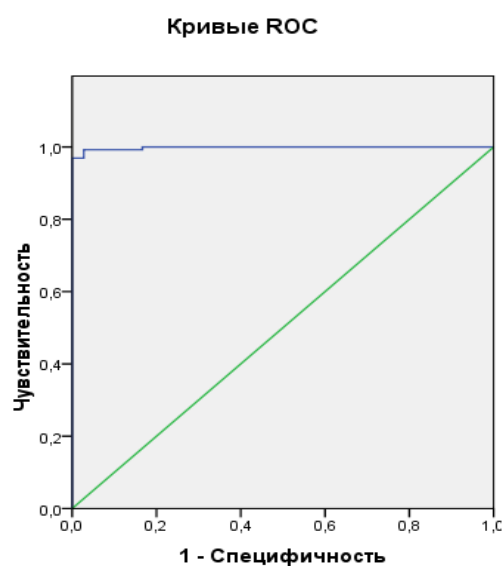
Глава 7 Оценка клинической эффективности определения циркулирующих цитокинов (ROC -анализ) при нарушении структуры и функции ЛЖ у лиц с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Сравнительный анализ качества методик определения уровней циркулирующих цитокинов в реальной клинической практике у пациентов с наличием ДДЛЖ, ремоделирования сердца и сосудистой стенки проведен с использованием функции построения ROC-кривых пакета статистической программы SPSS 17.0.

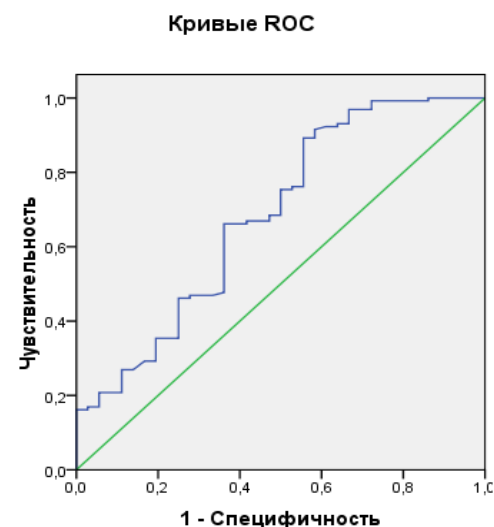
На первом этапе методом регрессионного анализа определялся прогноз наличия ДДЛЖ, а также ремоделирования миокарда и сосудистой стенки в группе пациентов с АГ и МС по показателям уровней исследованных цитокинов. Далее проводился анализ качества прогноза на основании построенных ROC -кривых.

Прогностическую силу теста определяли по показателю AUC (Area Under the Curve), при этом считая, что для идеальной методики, всегда дающей безошибочный прогноз, этот показатель равен 1,0, а для методики, не имеющей никакой прогностической силы 0,5. Интервальные значения AUC для оценки качества теста квалифицировали следующим образом: 0,9 — 1,0 «великолепное», 0,8 – 0,9 «отличное», 0,7 - 0,8 «очень хорошее», 0,6 — 0,7 «хорошее».

ROC-кривые, отражающие диагностическую эффективность определения уровня ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 при МС представлены на рисунке 8.

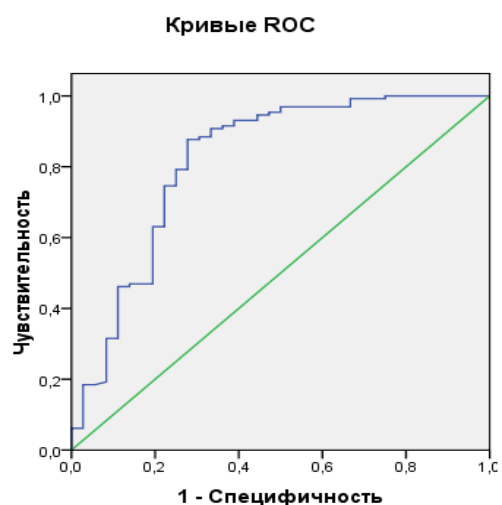


AUC=0,998 (ФНО- α)



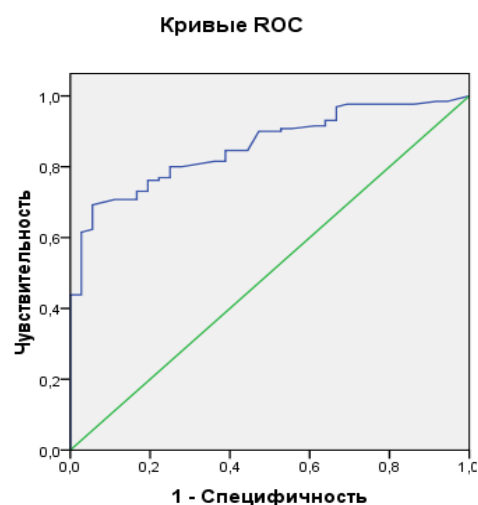
Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,683 (ИЛ-1)



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,818 (ИЛ-6)



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,858 (ИЛ-17)

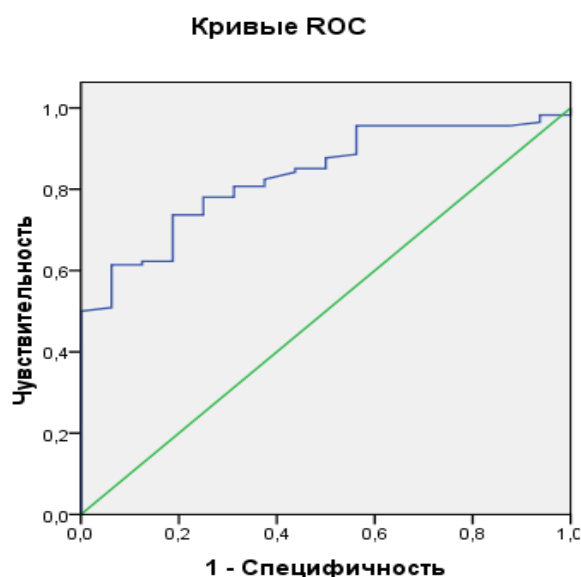
Рисунок 8. ROC-кривые для оценки диагностической информативности определения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 при МС у пациентов с АГ

Как следует из представленных данных, качество теста по показателю AUC для подтверждения МС было оценено как «великолепное» при определении

ФНО- α (0,998), «отличное» при определении ИЛ-6 и ИЛ-17 (0,818 и 0,858) и «хорошее» при исследовании ИЛ-1 (0,683).

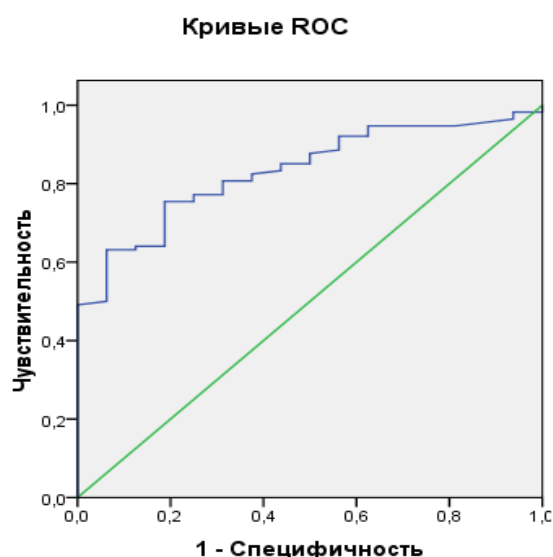
Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровни провоспалительных цитокинов отражают наличие и тяжесть МС. В связи с этим исследование содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в крови может быть целесообразным для объективизации тяжести метаболических нарушений у лиц с АГ.

ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность определения уровней ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 для диагностики ремоделирования миокарда, представлены на рисунке 9.



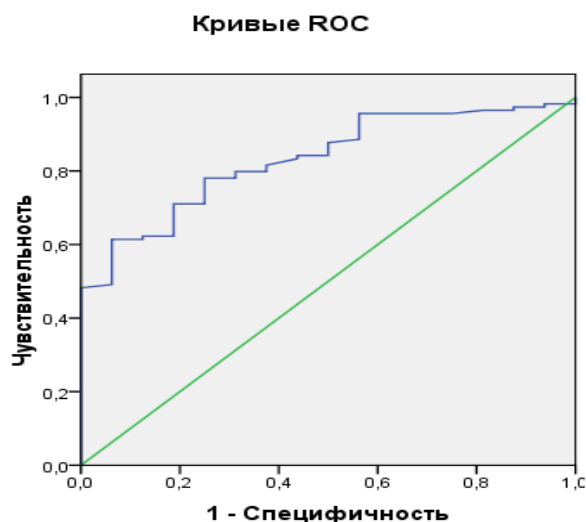
Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,835 (ФНО- α)



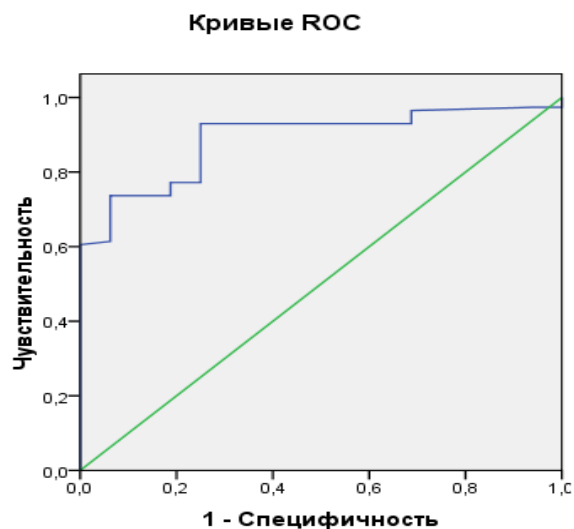
Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC 0,683 (ИЛ-1)



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,832 (ИЛ-6)



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC =0,888 (ИЛ-17)

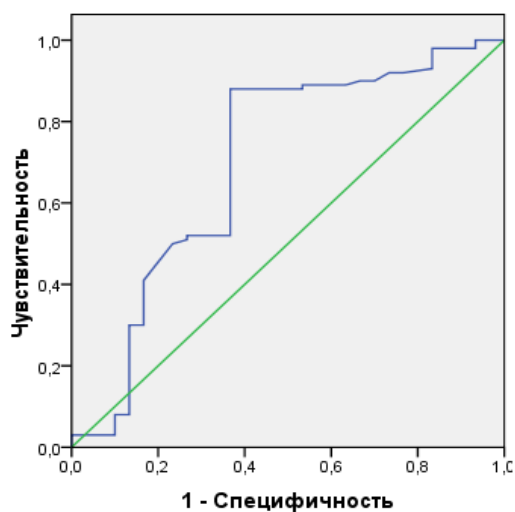
Рисунок 9. ROC-кривые для оценки диагностической информативности определения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 при ремоделировании ЛЖ у лиц с АГ и МС

Характеризуя результаты клинической эффективности проведенных тестов для диагностики ремоделирования миокарда, необходимо отметить, что ROC-кривые также удалось построить для всех показателей, и качество теста оценивалось как «отличное» для всех исследованных цитокинов (0,835 для ФНО- α ; 0,833 для ИЛ-1; 0,832 для ИЛ-6; 0,888 для ИЛ-17).

На основании проведенного ROC-анализа можно сделать заключение, что определение провоспалительных цитокинов может быть использовано для объективизации структурных нарушений миокарда и типа ремоделирования ЛЖ.

ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность определения уровней ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 для диагностики сосудистого ремоделирования, представлены на рисунке 10.

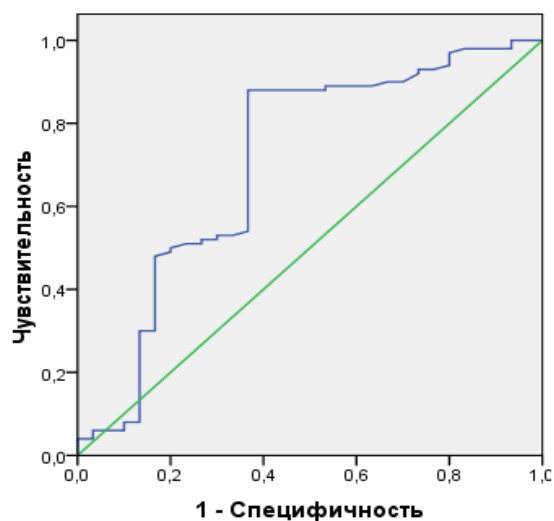
Кривые ROC



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,698 (ФНО-α)

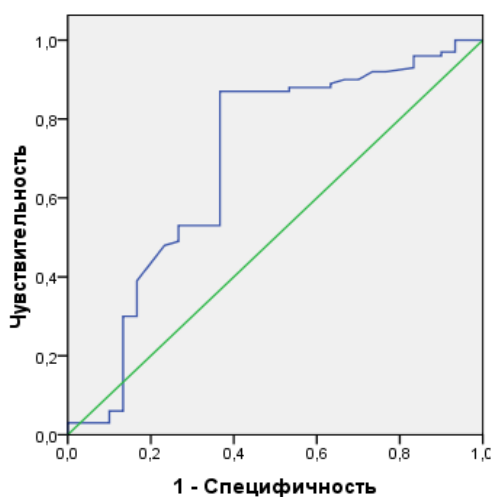
Кривые ROC



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC 0,706 (ИЛ-1)

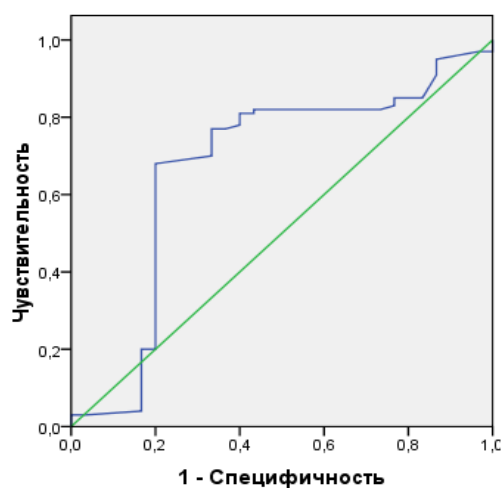
Кривые ROC



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,692 (ИЛ-6)

Кривые ROC



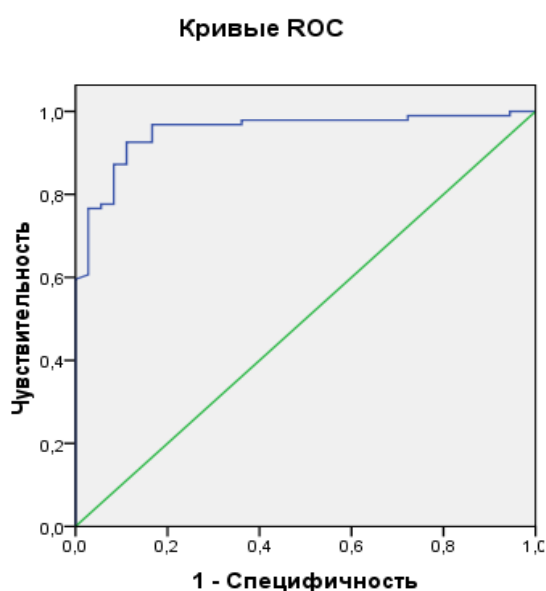
Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC =0,671 (ИЛ-17)

Рисунок 10. ROC-кривые для оценки диагностической информативности определения ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 при сосудистом ремоделировании у лиц с АГ и МС

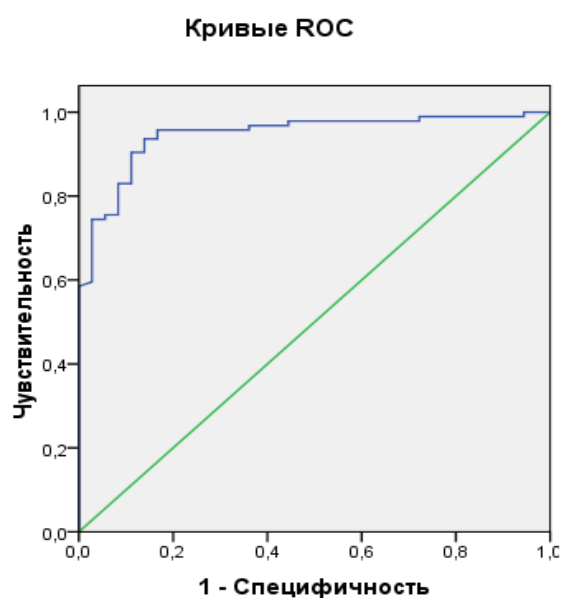
Представленные данные свидетельствуют об эффективности определения всех исследуемых цитокинов для диагностики ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с МС, качество тестов по показателю AUC было оценено как «хорошее» для ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 (0,698; 0,692; 0,671; соответственно) и как «очень хорошее» для ИЛ-1 (0,706). Таким образом, определение ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 можно эффективно использовать для объективизации диагностики ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с АГ и МС.

ROC-кривые, отражающие эффективность определения уровня ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 для диагностики ДДЛЖ представлены на рисунке 11.



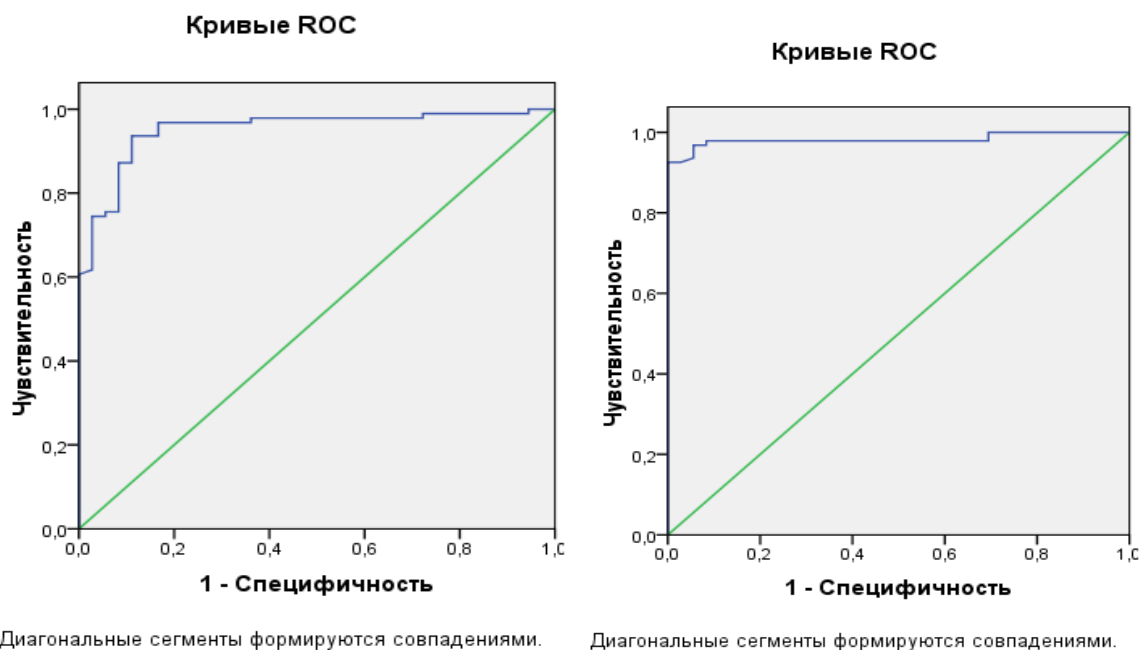
Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,952 (ФНО- α)



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

AUC=0,952 (ИЛ-1)



AUC=0,946 (ИЛ-6)

AUC=0,982 (ИЛ-17)

Рисунок 11. ROC-кривые для оценки диагностической информативности определения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 при нарушении диастолической функции ЛЖ у лиц с АГ и МС

Как следует из представленных данных, в группе пациентов с АГ и МС качество теста по показателю AUC для определения ДДЛЖ было оценено как «великолепное» для всех исследуемых цитокинов (0,952 для ФНО- α ; 0,952 для ИЛ-1; 0,946 для ИЛ-6; 0,982 для ИЛ-17).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение уровня ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 у пациентов с АГ и МС может быть целесообразным для подтверждения нарушения диастолической функции ЛЖ, а также для объективизации степени ДДЛЖ.

Результаты оценки прогностической эффективности определения цитокинов для диагностики наличия ДДЛЖ и ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с АГ и МС представлены в таблице 35.

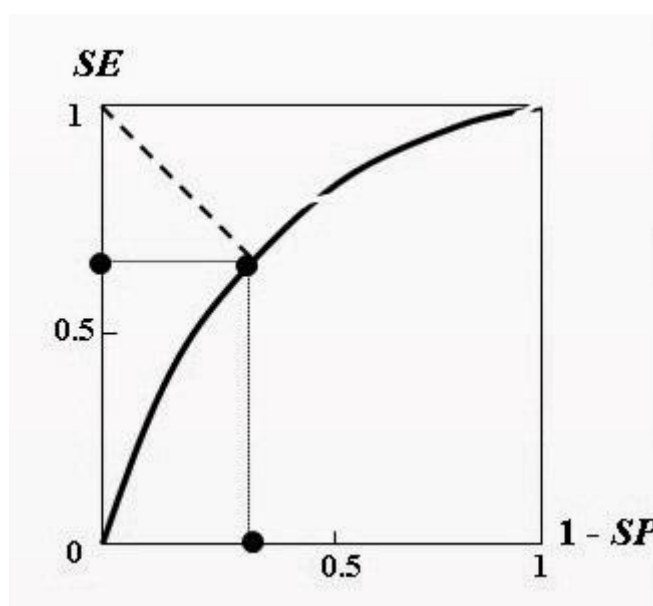
Таблица 35. Оценка эффективности определения уровней цитокинов при ДДЛЖ и сердечно-сосудистом ремоделировании

AUC (Area Under the Curve)

	ФНО- α	ИЛ-1	ИЛ-6	ИЛ-17
МС	0,998	0,683	0,818	0,858
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

Примечание: $p < 0,05$.

Поскольку общепринятых норм для исследуемых цитокинов не существует, используя данные, полученные в группах сравнения и контроля, мы рассчитали нормальные и пограничные референсные значения содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $\text{Cut-off} = \max (\text{Se} + \text{Sp})$. Референсное значение показателя, соответствующее наилучшему соотношению чувствительности и специфичности, было определено как точка на ROC-кривой, расположенная ближе всего к левому верхнему углу. Графическая характеристика метода представлена на рисунке 12.



**Рисунок 12. Методика определение референсного значения
ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17**

По описанному выше алгоритму были определены пограничные референсные значения ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 для диагностики МС, а также наличия ДДЛЖ, ремоделирования миокарда и сосудов у лиц с АГ и МС. Результаты представлены в таблице 36.

Таблица 36. Референсные значения цитокинов для диагностики МС наличия ДДЛЖ, ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у лиц с АГ и МС

	Чувствительность и специфичность	Порог, пг/мл
ФНО-α при МС	Se 99,2%, Sp 91,7%	8,8
ИЛ-1 при МС	Se 66,9%, Sp 68,3%	16,75
ИЛ-6 при МС	Se 79,2%, Sp 72,2%	13,37
ИЛ-17 при МС	Se 76,2%, Sp 77,8%	3,76
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

По результатам ROC-анализа были определены наиболее эффективные тесты и рассчитаны их аналитические характеристики (таблица 37).

**Таблица 37. Аналитические характеристики определения уровней
ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 при ДДЛЖ у лиц с АГ и МС**

	ФНО- α при	ИЛ-1 при	ИЛ-6 при	ИЛ-17 при ДДЛЖ
a (t +)	90	91	91	92
b (f +)	7	6	6	6
c (t –)	6	5	5	4
d (f –)	27	28	28	28
+ PV	92,7%	93,8%	93,8%	93,8%
–PV	81,8%	84,8%	83,3%	87,5%
ДЭ	90%	91,5%	91,5%	92,3%

Примечание: ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность, а - истинно положительные, b - ложно положительные, с - истинно отрицательные, d - ложно отрицательные, + PV - предсказательная ценность положительного результата, –PV - предсказательная ценность отрицательного результата, ДЭ - диагностическая эффективность.

Как следует из представленных выше данных, повышенный уровень ФНО- α ассоциирован с нарушением диастолической функции ЛЖ, ремоделированием ЛЖ и сосудистой стенки. При концентрации ФНО- α выше 11,66 пг/мл высока вероятность развития ДДЛЖ (предсказательная ценность положительного результата теста 92,7%, диагностическая эффективность 90%).

Повышенный уровень ИЛ-1 ассоциирован с наличием ДДЛЖ, ремоделирования ЛЖ и сосудистой стенки. При концентрации этого цитокина выше 15,88 пг/мл можно предполагать наличие ДДЛЖ (предсказательная ценность положительного результата теста составляет 93,8%, диагностическая эффективность-91,5%).

Повышенный уровень ИЛ-6 также отражает нарушение структуры и функции миокарда ЛЖ и ремоделирования сосудов. Для ДДЛЖ характерно повышение ИЛ-6 выше 14,17 пг/мл (предсказательная ценность положительного результата теста 93,8%, диагностическая эффективность 91,5%).

Что касается ИЛ-17, то для этого цитокина пограничное значение для верификации ДДЛЖ составило 4,33 пг/мл (предсказательная ценность положительного результата теста 93,8%, диагностическая эффективность 92,3%).

Следует подчеркнуть, что предсказательная ценность положительного результата теста по всем исследованным цитокинам была выше, чем отрицательного результата теста. Диагностическая эффективность всех описанных тестов была определена нами в пределах 90-92%.

Таким образом, аналитические характеристики тестов, основанных на исследовании уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, позволяют рекомендовать определение их сывороточных концентраций у пациентов с АГ и МС для диагностики ДДЛЖ, ремоделирования ЛЖ и сосудистой стенки.

Обсуждение результатов исследования

Актуальность изучения МС и его факторов риска определяется исключительно быстрым ростом заболеваемости. 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 [79]. В мире, 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 [10]. Люди с МС в 2-3 раза имеют более высокий риск развития инфаркта миокарда и в 5 раз выше риск развития СД, типа 2 [12-14,18-20,24-26,31,32,128].

Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку с одной стороны это состояние является обратимым: при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. С другой стороны, МС предшествует возникновению таких заболеваний, как СД 2 типа, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза [11,14]. Развитие сердечно сосудистых осложнений во многом определяет прогноз и качество жизни пациентов с МС. Согласно действующим национальным и международным рекомендациям МС у пациентов с АГ рассматривается как клинически значимый фактор высокого сердечно-сосудистого риска, а отдельные компоненты МС используются в качестве реклассификаторов сердечно-сосудистого риска [44,128]. .

Одной из основных задач нашего исследования было изучение вклада МС в развитие ремоделирования миокарда ЛЖ, сосудистой стенки и диастолической дисфункции ЛЖ.

В результате проведенной работы мы установили, что МС характеризуется нарушением геометрии ЛЖ, главным образом, по типу концентрической ГЛЖ

(60% против 30% в сравнении с группой пациентов АГ без МС $\chi^2=9.82$, $p<0.005$), что отражалось в достоверно более высоких значениях показателей, характеризующих геометрию ЛЖ, таких как толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ, относительная толщина стенок ЛЖ, масса миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ в сравнении с аналогичными показателями в группе АГ без МС. Также выявлено, что утолщение КИМ достоверно чаще регистрировалось в группе пациентов с АГ и МС ($\chi^2=9.94$, $p<0.005$). Данные выводы соответствуют результатам, полученным в проведенных зарубежных исследованиях. Так, в исследовании, выполненном Mule G. [98] на итальянской популяции было показано, что индекс массы левого желудочка, размер левого предсердия (ЛП), толщина стенок ЛЖ и количество пациентов с ГЛЖ были выше в группе пациентов с МС. В проспективном масштабном исследовании Chinali M. [57], включавшем 1436 участников, установлено, что лица с МС продемонстрировали более высокие значения размеров ЛЖ, ММЛЖ и толщины стенок ЛЖ, а также размеров ЛП по сравнению с субъектами без МС. Частота обнаружения ГЛЖ при АГ, сочетавшейся с МС оказалась достоверно выше, чем у лиц без МС. Аналогичные результаты были получены у Eguchi K et al. [65]. Эти авторы подтвердили тот факт, что при МС чаще обнаруживается ГЛЖ и утолщенная КИМ.

Нами было установлено, что у пациентов с АГ и МС чаще, чем с АГ без МС, диагностировалась ДДЛЖ ($\chi^2=36.44$, $p<0.005$), что отражалось в наличии достоверно более высоких показателей, характеризующих нарушение диастолической функции ЛЖ, таких как значения размера левого предсердия, объема и индекса его объема, пика А, отношения E/e' , скорости регургитации на ТК, DT и достоверно более низких значениях отношения E/A , $e's$, $e'l$ $e'sr$, IVRT в сравнении с группой АГ без МС.

Полученные нами данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований. По данным Ladeiras-Lopes R, et al. [84] из 1582 участников исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) с ФВ $\geq 50\%$ и без сердечно-сосудистых событий в анамнезе около половины обследованных имели

нарушения углеводного обмена. В ходе мультивариабельного анализа без учета лиц с СД, выявлено, что МС и инсулинорезистентность ассоциировались с нарушением диастолической функции ЛЖ. По результатам мета-анализа Li NY et al. [90] (14 исследований, 5994 пациентов) МС имеет важное значение в развитии ГЛЖ. Наличие МС у пациентов с АГ приводит к более выраженной ГЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ.

Нами было проанализирована зависимость степени тяжести структурных нарушений миокарда и сосудистой стенки от выраженности МС. Было установлено, что при полном МС достоверно чаще наблюдались более выраженные структурные нарушения миокарда ЛЖ и сосудистой стенки, чем при неполном МС. Так, у лиц с полным МС достоверно чаще регистрировался эксцентрический тип ГЛЖ, 2 тип ДДЛЖ, утолщение КИМ. Полученные данные согласуются с исследованием, проведенным Kim HJ, et al. [81], в которое было включено 565 человек с МС. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени выраженности МС. В ходе исследования установлено, что в группе пациентов с манифестным МС отмечались худшие показатели ДДЛЖ, а также более выраженная ГЛЖ.

На основании корреляционного анализа мы установили достоверную взаимосвязь между ультразвуковыми показателями, демонстрирующими наличие и тип ремоделирования ЛЖ, утолщение сосудистой стенки и ДДЛЖ со степенью выраженности отдельных признаков МС. 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), а также показателями липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПНП).

Эти результаты согласуются с исследованием Halldin M. et al. [74], показавшем, что помимо абдоминального ожирения, гипергликемия и гиперинсулинемия были независимо связаны с ГЛЖ, в то время как взаимосвязи между ГЛЖ и нарушением липидного спектра этими авторами не обнаружена. В

результате проведенного нами исследования была выявлена слабая корреляционная связь между толщиной КИМ и антропометрическими показателями у лиц с АГ и МС. Сравнение этих результатов с имеющимися публикациями показало следующее. По данным Scuteri A, Franco OH, масштабного популяционного исследования MARE [113] с включением 41 513 добровольцев, доказана взаимосвязь КИМ не только с абдоминальным ожирением, но и показано, что высокий уровень ТГ, гликемии натощак, АД, низкий уровень ЛПВП повышают вероятность увеличения толщины КИМ на 50-90%. О связи МС и его компонентов с жесткостью сосудистой стенки свидетельствуют результаты, полученные Sipil K, Koivisto T [118]. Установлено, что САД, ДАД, ИМТ, окружность талии и бедер, а также уровень холестерина высокой плотности, триглицеридов и уровня гликемии натощак значимо коррелировали с о скоростью распространения пульсовой волны. Тогда как взаимосвязи с показателями углеводного обмена и основными значениями, характеризующими липидный обмен, а также уровнями САД и ДАД в этой работе не обнаружено.

Возвращаясь к проведенному нами исследованию, следует отметить, что эхокардиографические показатели, отражающие ДФЛЖ (ИОЛП, е'с, е'л, е'ср, скорость регургитации на ТК) достоверно 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.

Подобные результаты, за исключением связи ДДЛЖ с нарушением липидного обмена, были получены итальянскими авторами Cuspidi C. et al. [60], установившими, что размер ЛП коррелировал с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и типами ремоделирования ЛЖ, а также с ожирением, гипергликемией у лиц с МС.

Как известно, поздняя диагностика МС и его последствий, таких, как поражение миокарда, сосудистой стенки ухудшает прогноз и повышает риск неблагоприятных исходов. В связи с этим актуальным является поиск

качественных маркеров ранней диагностики поражения сердца и сосудов при АГ, ассоциированной с МС. Результаты проведенных ранее исследований подтверждают, что даже транзиторное изменение гемодинамических и метаболических условий приводит к синтезу провоспалительных цитокинов. Длительное воздействие различных провоцирующих факторов, в частности, гипергликемии, гиперинсулинемии на сосудистую стенку и миокард, усугубляет возникшие функциональные нарушения, трансформируя их в структурные, морфологически необратимые. В связи с этим особый интерес представляет анализ ассоциации МС с гиперцитокинемией.

Нами были определены базальные уровни ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в основной группе больных с АГ и МС, а также в группе сравнения – у пациентов с АГ без МС. Значимое повышение уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 отмечено в группе пациентов с АГ и МС, достоверно превышающее аналогичные показатели в группе АГ без МС. Полученные результаты подтверждают имеющиеся литературные данные о связи низкоактивного системного воспаления с развитием сердечно-сосудистого ремоделирования и дисфункции ЛЖ при АГ и МС.

В ходе проведенного исследования мы попытались дать характеристику наличия и выраженности ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с АГ и МС и разработать подход к совершенствованию ранней диагностики поражения миокарда и сосудов на основе определения уровней циркулирующих цитокинов в сыворотке крови.

Результаты нашей работы показали, что МС характеризуется достоверным повышением уровней всех исследуемых провоспалительных цитокинов, с более значимым нарастанием при полном МС. Наряду с этим, установлено более высокое значение всех исследуемых цитокинов у пациентов с ремоделированием ЛЖ в группе с АГ и МС, в сравнении с аналогичными показателями в группе с АГ без МС. Следует подчеркнуть, что имело место достоверное повышение уровня ФНО- α даже при нормальной геометрии ЛЖ у пациентов с АГ и МС в

сравнении с группой АГ без МС. У пациентов в группе АГ и МС выявлено значимое повышение уровней всех исследуемых цитокинов при наличии ремоделирования ЛЖ, в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ, тогда как в группе пациентов с АГ без МС, достоверных различий в зависимости от структурных нарушений ЛЖ не выявлено.

Подобные результаты получены Roselló-Lletí E, et al. [110] при обследовании лиц с бессимптомной гипертензией и ремоделированием сердца (142 с ГЛЖ и 109 без ГЛЖ). Установлено, что у пациентов с ГЛЖ имело место достоверное повышение уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 по сравнению с группой пациентов без ГЛЖ. На ряду с этим, в зарубежной литературе имеется ряд публикаций, не подтверждающих связь между уровнем ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ультразвуковыми показателями сердечного ремоделирования [66,69, 89, 107]. Следует подчеркнуть, что в указанных работах исследования проводились на небольших выборках (не более 35 пациентов), что ставит под сомнение объективность сформулированных выводов.

Одной из задач проведенной нами работы была оценка взаимосвязи между циркулирующими цитокинами и толщиной КИМ брахиоцефальных артерий. В результате было установлено, что значимое повышение показателей ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 имело место у пациентов как с ремоделированием, так и без изменений сосудистой стенки в группе АГ и МС, в сравнении с аналогичными показателями в группе АГ без МС. Помимо этого, отмечалось достоверное повышение уровня всех исследуемых цитокинов у пациентов в группе АГ и МС при сосудистом ремоделировании в сравнении с группой пациентов с неизменной сосудистой стенкой, тогда как в группе пациентов с АГ без МС, значимых различий в зависимости от сосудистого ремоделирования не выявлено.

Данные, подтверждающие связь маркеров системного воспаления с сосудистым ремоделированием, при эссенциальной АГ были получены в исследовании Mahmud A, et al. [92]. Авторы обнаружили значимую связь между скоростью пульсовой волны и уровнем СРП ($r=0.31$; $P<0.001$), ФНО- α ($r=0.30$;

$P < 0.001$) и ИЛ-6 ($r = 0.21$; $P < 0.05$). По другим данным Barbaro NR, et al. [51] достоверная связь между уровнем провоспалительных цитокинов и наличием ремоделирования сосудистой стенки имела место только по показателям ФНО- α и ИЛ-1, в то время как ИЛ-6 такой связи не продемонстрировал. Вместе с тем следует отметить, что в приведенных выше исследованиях пациенты не рассматривались с позиции наличия или отсутствия у них МС.

При анализе влияния типов сердечного ремоделирования на цитокиновый профиль нами было установлено, что в группе пациентов с АГ и МС значения всех цитокинов оказались достоверно выше при эксцентрической гипертрофии ЛЖ по сравнению с когортами пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, концентрическим ремоделированием ЛЖ и концентрической ГЛЖ. При этом по показателю ИЛ-17 обнаружено достоверное превышение уровня данного цитокина у пациентов с концентрическим ремоделированием в сравнении с группой пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Максимальные показатели всех исследуемых цитокинов были выявлены у лиц с эксцентрической ГЛЖ.

Мы сопоставили собственные данные с результатами зарубежных исследований. Результаты, отражающие отсутствие связи ФНО- α и ИЛ-6 с нарушением геометрии ЛЖ наблюдались в исследовании Masiha S, et al. [93], включающем 1016 участников из исследования Prospective Study of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS), в котором у лиц с АГ были определены уровни маркеров воспаления и эхокардиографические показатели. Пациенты были разделены на 4 группы: с нормальной геометрией ЛЖ, концентрическим ремоделированием ЛЖ, концентрической ГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ. Более высокий уровень СРП и Е-селектина наблюдались в группах с нарушенной геометрией ЛЖ в сравнении с группой с нормальной геометрией ЛЖ, в то время как уровень ФНО- α , ИЛ-6 был сравним в обеих группах. Важно подчеркнуть, что в приведённой работе не исследовался аспект метаболических нарушений и их влияния на ремоделирование сердца.

В результате нашего исследования установлено значимое повышение

показателей всех исследуемых цитокинов при наличии ДДЛЖ в группе пациентов с АГ и МС, в сравнении с таковыми показателями в группе АГ без МС. Помимо этого, отмечалось достоверное повышение уровня ФНО- α при нормальной ДФЛЖ у пациентов с АГ и МС в сравнении с группой АГ без МС. При сочетании АГ и МС обнаружено значимое повышение уровней всех исследуемых цитокинов в группе с подтвержденной ДДЛЖ в сравнении с пациентами без нарушения ДФЛЖ, тогда как в группе контроля таких различий не выявлено. Также было установлено, что уровни всех исследуемых цитокинов у пациентов с АГ и МС, достоверно повышались как при первом типе ДДЛЖ, так и при втором типе ДДЛЖ в сравнении с нормальной ДФЛЖ. Значение ИЛ-17 оказалось достоверно выше при втором типе ДДЛЖ, чем при первом типе ДДЛЖ. Однако зависимости уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 от тяжести ДДЛЖ нами не обнаружено: показатели по данным цитокинам достоверно не различались в группах с первым и вторым типом ДДЛЖ. В отличие от указанных цитокинов уровень ИЛ-17 отражал степень ДДЛЖ: значение ИЛ-17 было достоверно выше в группе лиц с ДДЛЖ по 2 типу по сравнению с ДДЛЖ по 1 типу.

Сопоставимые результаты, свидетельствующие о связи ФНО- α и ИЛ-6 с развитием ДДЛЖ были получены в исследование Dinh W, et al. [64]. Участники были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия ДДЛЖ и степени ее выраженности. Авторами установлено, что пациенты с соотношением E/Em ratio ≥ 15 , (отнесенные к группе с ДДЛЖ) и пациенты с отношением E/Em 8-14 (отнесенные к пограничной ДДЛЖ) характеризовались достоверным повышением уровня ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с пациентами без нарушения ДФЛЖ. Приведенные данные позволили авторам сделать заключение о вкладе ИЛ-6 и ФНО- α в развитие ДДЛЖ. Аналогичные результаты получены австралийскими исследователями Fang L, et al. [68], которые продемонстрировали, что у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией уровни ФНО- α , ИЛ-6, хемоаттрактанта протеина-1 и ИЛ-10 были ассоциированы с параметрами диастолической дисфункции. Данные, указывающие на наличие связи ДДЛЖ с ИЛ-6 и отсутствии таковой с ФНО- α , опубликованы Patrick C, et

al. [107]. Выборка из 275 пациентов с бессимптомной АГ и сохраненной ФВ была обследована с целью определения уровней маркеров воспаления, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, моноцитарный хемоаттрактант протеин-1 (МХП) и др. Авторами показано, что уровни ИЛ-6, ИЛ-8, МХП значимо коррелировали с наличием ДДЛЖ у пациентов с АГ и сохранённой ФВ, тогда как ФНО-альфа был сравним в обеих группах. Необходимо отметить, что как и в приведенных выше исследованиях, в данной работе авторы не ставили задачу оценки влияния метаболических нарушений на исследованный цитокиновый профиль.

Как показывают многочисленные исследования, повышение выработки цитокинов при целом ряде нозологий обуславливает патогенетическую общность ремоделирования сердца и сосудов различного происхождения. Однако столь значительное повышение уровней исследуемых цитокинов у пациентов с АГ и МС в сравнении с таковыми в группе пациентов с АГ, но без МС может свидетельствовать об особой роли низкоактивного системного воспаления на ранних стадиях повреждения сосудов и миокарда в условиях метаболических нарушений.

Проведенный нами сравнительный анализ показал, что у лиц с АГ и МС уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов были достоверно выше при наличии сердечно-сосудистого ремоделирования и ДДЛЖ, чем при отсутствии данных нарушений. Выявленные закономерности свидетельствуют о важной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ремоделирования сердца и сосудов, а также в развитии ДДЛЖ.

Указанные закономерности были доказаны с помощью корреляционного анализа. Ассоциация цитокинового дисбаланса и основных компонентов МС подтверждена корреляционным анализом, который показал достоверные взаимосвязи сильной силы ИЛ-6 и ИЛ-17 с ИМТ, а также связь ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 с ТГ. Достоверная прямая связь средней силы была выявлена между всеми цитокинами и ОТ, ЛПНП, ТТГ и уровнем гликемии натощак, а также между ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и ОТ/ОБ, между ФНО-α и ИЛ-1 и ИМТ, между ИЛ-17 и ТГ.

ИЛ-17 слабо обратно достоверно коррелировал с ЛПВП. Слабая прямая достоверная корреляция отмечалась между ИЛ-17 и ОБ. Полученные результаты еще раз говорят о патогенетической роли медиаторов системного воспаления в процессе формирования основных компонентов МС, что находит свое подтверждение и в приведенных нами литературных данных. Связь ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 с развитием ожирения, его типом и тяжестью продемонстрировано в целом ряде работ. Meier et al. [95] обнаружили значимое повышение уровня ИЛ-1 у женщин с ожирением. По данным Bruun et al. [53] установлена прямая корреляция между уровнем ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и показателями ожирения. Наряду с этим показано, что ожирение в сочетании с МС приводит к более значительному повышению ИЛ-6 и ИЛ-10 [67]. Интересные результаты, подтверждающие связь между маркерами воспаления и ожирением, были получены американскими исследователями [125]. Показано, что снижение веса у женщин с ожирением приводило к достоверному уменьшению концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и СРП в крови. Целый ряд исследований, выполненных в Европе за последнее десятилетие подтверждают роль цитокинов и адипокинов в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности [76,112,120]. Кроме того, обнаружена достоверная связь ФНО- α , ИЛ-6 и адипокинов с показателями липидного спектра крови. Buldak L, et al. [54] показали, что уровни лептина, резистина, адипонектина, ФНО- α и ИЛ-6 отражают положительную динамику под воздействием лечения, направленного на коррекцию дислипидемии. Аналогичные результаты были получены исследователями разных стран при оценке ассоциации ожирения, в том числе, абдоминального с маркерами системного воспаления и адипокинами [58,81,104,107,111]. Вместе с тем, по данным японских ученых [83] у мужчин с ожирением из спектра изученных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-17) только ИЛ-9 обратно коррелировал с уровнем ЛПВП, остальные маркеры связи с показателями липидного спектра крови не продемонстрировали.

Большой интерес представляет вопрос о взаимосвязи провоспалительных цитокинов и нарушений углеводного обмена. Этот аспект активно изучается за рубежом [77,102]. По результатам целого ряда исследований установлена

положительная тесная корреляция ФНО- α с гиперинсулинемией и ИР, причем снижение веса сопровождалось уменьшением уровня ФНО- α и ИР, что позволило авторам сделать вывод о роли аномальной продукции этого цитокина в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности. Экспериментально доказано, что эндогенный ФНО- α повышает уровень кортизола и ИЛ-6, а также влияет на индекс инсулинорезистентности, что говорит о связи медиаторов воспаления и ИР. Однако нами обнаружены работы, отрицающие связь провоспалительных цитокинов с нарушением углеводного обмена [49,78]. Следует отметить, что в указанных публикациях результаты были получены на небольших выборках 20-30 человек и без учета гендерных и возрастных различий.

Важным аспектом проведенного нами исследования был анализ уровней провоспалительных цитокинов и ремоделирования ЛЖ. В результате анализа выявлена достоверная положительная корреляция между содержанием провоспалительных цитокинов и эхокардиографическими показателями, характеризующими геометрию ЛЖ. Была установлена связь сильной силы между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 с одной стороны и толщиной задней стенкой ЛЖ, массой миокарда и индексом массы миокарда ЛЖ с другой стороны. Связь средней силы выявлена между всеми исследуемыми цитокинами и толщиной межжелудочковой перегородки, относительной толщиной стенок ЛЖ, конечно-диастолическим размером, а также показателем сосудистого ремоделирования - толщиной КИМ.

Наряду с этим корреляционный анализ доказал связь между содержанием провоспалительных цитокинов в крови и эхокардиографическими показателями, отражающими диастолическую функцию ЛЖ. Так, была установлена сильная положительная достоверная корреляция между ИЛ-17 и индексом объема ЛП. Умеренная достоверная положительная связь наблюдалась между всеми цитокинами и скоростью регургитации на ТК и E/e' , а также между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и индексом объема ЛП. Отрицательная достоверная связь средней силы отмечалась между уровнями всех цитокинов и значениями показателей тканевой доплерографии ($e's$, $e'l$, $e'sr$). Слабая положительная связь была выявлена нами

между ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 с одной стороны и значением отношения пиков E/A, ФВ с другой стороны. Как отмечалось выше, в результате проведенного исследования была подтверждена сильная и умеренная взаимосвязь между провоспалительными цитокинами и такими компонентами МС, как ожирение, изменением липидного спектра, углеводного обмена, а также основными ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и тип ремоделирования ЛЖ, утолщение сосудистой стенки, наличие и степень выраженности ДДЛЖ. Полученные результаты позволяют сделать вывод о вкладе провоспалительных цитокинов в развитие и прогрессирование МС, а также в нарушение геометрии ЛЖ, ремоделирование сосудистой стенки и развитие диастолической функции ЛЖ. Таким образом, подтверждается тот научный факт, что в структурной и функциональной перестройке миокарда и сосудистой стенки принимает участие низкоинтенсивное системное воспаление.

Для оценки эффективности определения каждого из исследуемых цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) с целью выявления риска развития, наличия МС, а также ДДЛЖ, ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с АГ и МС нами был выполнен ROC-анализ и рассчитаны аналитические характеристики метода. Качество теста по показателю AUC было оценено как «отличное» с целью определения наличия нарушения геометрии ЛЖ для всех исследуемых цитокинов. Качество теста по показателю AUC было оценено как «хорошее» с целью диагностики ремоделирования сосудистой стенки для ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 и как «очень хорошее» для ИЛ-1. Качество теста по показателю AUC было оценено как «великолепное» с целью диагностики ДДЛЖ для всех исследуемых цитокинов. Предсказательная ценность положительного результата теста во все случаях была выше, чем отрицательного результата теста. Диагностическая эффективность всех описанных тестов определена нами в пределах 77-92%, что позволяет сделать вывод о возможности их применения в условиях повседневной клинической практики.

Более значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов при наличии структурно-функциональных нарушений со стороны сердечно-

сосудистой системы отражает активационный характер секреции ключевых маркеров воспаления в ответ на воздействие метаболических нарушений, что согласуется с литературными данными. С учетом вышеизложенного, исследование ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 может быть рекомендовано для ранней диагностики и прогнозирования риска поражения органов-мишеней у пациентов с АГ и сопутствующим МС.

Принимая во внимание полученные нами данные, а также результаты многочисленных исследований [65,74,84,98,113,129] можно сделать заключение о том, что существует взаимосвязь не только между компонентами МС и морфо-функциональными параметрами сердца, но и между цитокиновым дисбалансом и нарушением структуры и функции миокарда ЛЖ, а также сосудистым ремоделированием.

По современным представлениям, компоненты метаболического синдрома являются факторами, способствующими развитию патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [10,11,44,48]. Висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена оказывают негативное влияние на сердце и сосуды как независимые факторы риска [32]. Кроме того, их сочетание, характерное для МС, приводит к более тяжелому поражению органов-мишеней, прежде всего, миокарда и сосудистой стенки при МС. Одним из механизмов развития диастолической дисфункции служит ограничение подвижности миокарда из-за висцерального ожирения, что приводит к нарушению релаксации миокарда и наполнения левого желудочка в диастолу. Артериальная гипертензия, вследствие повышения периферического сопротивления, приводит к гипертрофии миокарда ЛЖ и утолщению сосудистой стенки. Помимо этого, развитию диастолической дисфункции при АГ способствует повышение давления наполнения, вследствие возросшей постнагрузки, приводящей к задержке релаксации миокарда, особенно в сочетании с повышенной преднагрузкой. Дислипидемия приводит к развитию раннего атеросклероза, который, нарушая микроциркуляцию, влияет на трофику

и кровоснабжение миокарда, способствует ишемизации сердца, даже в отсутствие коронарного стеноза.

Еще один компонент МС – инсулинорезистентность, в развитии которой участвуют такие факторы, как генетическая предрасположенность, избыточное питание и ожирение, стресс и хроническое воспаление в условиях нарушения передачи инсулинового сигнала внутри клеток [11]. Инсулинорезистентность влияет на эндотелий сосудистой стенки, который представляет собой мощную метаболическую систему, осуществляющую взаимодействие с клетками крови, регуляцию хемотаксических, пролиферативных, воспалительных, репаративных процессов в ответ на локальное повреждение. Свою регулируемую функцию сосудистый эндотелий реализует с помощью вырабатываемых и выделяемых им биологически активных соединений, среди которых ведущую роль играет монооксид азота (NO). Многими исследователями показано, что ИР и сопутствующая гиперинсулинемия запускают каскад патологических реакций, тесно ассоциированных с дисфункцией эндотелия (ДЭ), и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим заболеваниям [94,97].

МС сопровождается увеличением содержания циркулирующих эндотелиальных клеток, снижением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, увеличением толщины комплекса интима-медиа. При гипергликемии в результате экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов происходит скопление активированных клеток белой крови, продуцирующих зависимые от кислорода свободные радикалы, что вызывает нарушение микроциркуляции и может явиться причиной повреждения миоцитов. При оксидативном стрессе, с одной стороны, NO теряет антиатерогенные свойства, с другой стороны, окисленные липиды снижают активность эндогенного NO, а также стимулирует секрецию вазоконстрикторов. Важным фактором развития ДЭ является апоптоз эндотелиальных клеток, индуцируемый супероксид-анионами, которые образуются при взаимодействии свободных радикалов с ядерной и митохондриальной ДНК, и пероксинитритом, возникающим при окислении NO. Гипергликемия и оксидативный стресс также

способствуют образованию медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов.

Как уже отмечалось ранее, важным механизмом в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений является цитокиновый дисбаланс [92-113], который также тесно связан с компонентами метаболического синдрома. Провоспалительные цитокины вносят свой вклад в развитие и прогрессирование МС, также как и компоненты МС способствуют увеличению уровня воспалительных маркеров, тем самым формируя порочный круг [53-57]. Ключевые провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) влияют на миокард, реализуя системное воспаление и нарушая метаболизм кардиомиоцитов, а также на сосудистую стенку, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции. Рассматриваемые маркеры воспаления вызывают нарушение тканевой микроциркуляции и трофики, провоцирующее активацию перекисного окисления и накопление свободных радикалов. В результате происходит активация клеток иммунного воспаления-макрофагов и моноцитов, секретирующих провоспалительные цитокины, образуя еще один порочный круг. Цитокины принимают участие в развитии воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения. Как известно, провоспалительные цитокины запускают каскад патологических биохимических реакций, приводящих в конечном итоге к индукции клеточного апоптоза кардиомиоцитов и, как следствие,- к кадиосклерозу и фиброзу. Цитокиновый дисбаланс, сочетающийся с эндотелиальной дисфункцией, играет важную роль в механизме сосудистого ремоделирования, в результате которого происходит повышение сосудистого сопротивления, постнагрузки с последующим развитием гипертрофии левого желудочка. Влияние цитокинов на процессы фиброза и апоптоза приводят к повышению жесткости и толщины миокарда, изменению геометрии камер сердца и толщины стенок ЛЖ, что, в свою очередь, приводит к нарушению диастолической функции ЛЖ.

Таким образом, в патогенезе развития сердечно-сосудистых изменений при МС, таких как нарушение геометрии ЛЖ, диастолическая дисфункция,

ремоделирование сосудистой стенки участвуют не только основные компоненты МС, но и ключевые провоспалительные цитокины.

В заключение следует отметить, что результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о клинической значимости оценки уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с АГ и МС и возможности использования циркулирующих маркеров системного воспаления для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений, а также поражения органов-мишеней при АГ, сочетающейся с 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 аналогичными показателями при нормальной геометрии 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 у лиц с АГ. 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), утолщения сосудистой стенки, наличие и степень выраженности ДДЛЖ (скоростью регургитации на ТК и E/e' , $e's$, $e'_{л}$, $e'sr$, 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- $\alpha > 11,6$ 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 использованных сокращений

AUC – area under curve – площадь под кривой

АГ – артериальная гипертензия

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

ИР – инсулинорезистентность

КДР – конечно-диастолический размер

КИМ – комплекс интима-медиа

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МЖПмежжелудочковая перегородка

МКмитральный клапан

ММЛЖмасса миокарда левого желудочка

МСметаболический синдром

НТГнарушение толерантности к глюкозе

ОБокружность бедер

ОКСострый коронарный синдром

ОЛПобъем левого предсердия

ОТокружность талии

ОТСотносительная толщина стенки

РТКрегургитация на трикуспидальном клапане

САДсистолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМАДсуточное мониторирование артериального давления

СРПВскорость распространения пульсовой волны

ТГ – триглицериды

ФВфракция выброса

ФНО – фактор некроза опухоли

ФКфункциональный класс

ХСНхроническая сердечная недостаточность

Список литературы

1. Безбородова Т.А. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике диабетической ангиопатии: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Безбородова Татьяна Анатольевна, Волгоград, 2013. – 148 с.
2. Белоусов Ю.Б. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы / Ю.Б. Белоусов, А.Г. Чучалин, Е.Л. Насонов и др. // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 12, № 9. – С. 487–503.
3. Бокарев И.Н. Метаболический синдром/ Бокарев И.Н.// Клиническая медицина.- 2014.-Т.92,№ 8.-С.71-76.
4. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / Волкова И.И.//Патология кровообращения и кардиохирургия.-2010-;4.- С.96-98.
5. Воротников А. В. Латентное воспаление нарушение обновления жировых депо как механизм развития резистентности к инсулину при ожирении /Воротников А.В., Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В.//Биохимия. 2019. Т. 84, № 11.- С. 1649-1667.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / С.Гланц.-М.:Практика,1999.- 462с.
7. Гордеева М.А. Значение провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике острого коронарного синдрома: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Гордеева Мария Алексеевна, Волгоград, 2015. – 191 с.
8. ГОСТ Р 52379 – 2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика «Good Clinical Practice, (GCP)» – М.: Стандартиформ, 2016. – 32 с.
9. Давыдов С.И. Клиническое значение определения антител к гликозаминогликанам при остром коронарном синдроме: дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Давыдов Сергей Иванович, Волгоград, 2004. – 158 с.
10. Дедов И.И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного

ожирения у взрослых) / Дедов И.И., Мельниченко Г.А. // Ожирение и метаболизм.-2018.- Т.15,№1.-С.53-70.

11. Дедов. И. И. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомешеней для новых лекарственных средств/ Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воротников А.В., Кочегура Т.Н., Майоров А.Ю., Шестакова М.В.//Сахарный диабет. -2018.- Т. 21, № 5.- С. 364-375.
12. Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения) / Деев А.Д., Шальнова С.А // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 6. - С. 60-63.
13. Демидова Т.Ю. Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа / Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л. // РМЖ. – 2009. – Т. 17,№7. – С. 3-450.
14. Драпкина О. М. Борьба с ожирением “золотой стандарт ” и новые горизонты /Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., Бойцов С.А.//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 4. С. 450-458.
15. Евдокимова А.А. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин / Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Токарева З.Н., Еганян Р.А, Оганов Р.Г.// Профилактическая медицина. - 2010.-Т.1, №1 – С. 3-8.
16. Ершова О. Б. Роль цитокинов в развитии сердечнососудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы)/ Ершова О. Б., Белова К.Ю. //Остеопороз и остеопатии.-2011.-Т.143.-33-35.
17. Журавлева Л. В. Роль интерлейкина-1 β в формировании диабетической кардиомиопатии у больных с повышенной массой тела / Л. В. Журавлева, Н. В. Сокольникова // Диабет и сердце.-2015.-№2. – С. 41-44.
18. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое

значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X / Ю.В. Зимин // Кардиология. – 1998. – №6. – С. 71–81.

19. Исаева Е.Н. Распространенность клинических вариантов метаболического синдрома и их динамика в неорганизованной популяции /Е.Н.Исаева // – автореф. канд. диссерт. – Ориенбург. – 2013. – С. 27.

20. Казека Г.Р. Ишемическая болезнь сердца и компоненты метаболического синдрома (популяционное исследование) / Г.Р. Казека // – автореф. канд. диссерт. – Новосибирск-1998. – С. 23.

21. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа/ Клебанова Е.М., Балаболкин М.И.// Лечащий врач.-2010.-№11.-С.97.

22. Кобалава Ж. Д. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г/ Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода, Г. П. Арутюнов, Е. И Баранова и др.// Российский кардиологический журнал.-2018.-Т.23, №12- С. 131–142

23. Кологривова И.В. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа/ Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Суслова Т.Е. //Бюллетень сибирской медицины.-2011.- Т.10, № 4-С.93-98

24. Колуэлл Д.А.Сахарный диабет. Новое в лечении и профилактике/ Д.А. Колуэлл – М:БИНОМ,2007. – С. 288.

25. Константинов В.В. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других ХНИЗ у мужского населения в городах разных регионов / В.В. Константинов, А.Д. Деев, А.В. Капустина и др. // Кардиология. – 2002. - №10. – С. 15-19.

26. Крысанова, В.С. Проблема ожирения и избыточной массы тела в

Российской Федерации и ее фармакоэкономическая оценка / В.С. Крысанова, М.В. Журавлева, О.В. Дралова, О.А. Рогачева, Т.Р. Каменева // Альманах клинической медицины. - 2015. - Спецвыпуск 1. – С. 36–41.

27. Ливзан М.А. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме / Ливзан М.А., Колбина М.В //Дневник Казанской медицинской школы.- 2014.- №1.- С.44-48.

28. Лямина Н. П. Клинико-лабораторные и прогностические особенности маскированной артериальной гипертензии у работающих женщин среднего возраста/ Лямина Н.П., Наливаева А.В., Малинова Л.И., Сенчихин В.Н.//Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21. № 1. С. 93-99.

29. Лямина Н. П. Особенности клинико-анамнестических и лабораторных показателей у женщин репродуктивного возраста с маскированной артериальной гипертензией /Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Котельникова Е.В.//Проблемы женского здоровья. 2017. Т. 12. № 1. С. 14-21.

30. Матвеева Л. В. Изменения сывороточной концентрации интерлейкина-17 при заболеваниях гастродуоденальной зоны / Матвеева Л. В., Мосина Л. М// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2013-№8.-С.24-27.

31. Национальные клинические рекомендации. Сборник/ Под.ред. Р.Г. Оганова. — 4-е издание. — Москва: Силиция-Полиграф, 2011. — 568 с. Раздел VII

32. Недогода С. В. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы/ Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С.//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 1 (61). С. 134-140.

33. Осипова О. А. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Осипова О. А., Власенко М. А.// Вестник новых медицинских технологий. – 2012. - №2. – С. 233-237.

34. Осипова О.А. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности /Осипова О.А., С.Б. Суязова // Российский медико-

- биологический вестник имени академика И.П. Павлова.- 2013.- №2.-С.130-135.
35. Райдинг Э. Эхокардиография/Э. Райдинг.- М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 280 с .
 36. Российский статистический ежегодник. 2015. Стат.сб. Росстат. Москва 2015; 795 с.
 37. Серебренникова С.Н. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса / Серебренникова С.Н., Семинский И. Ж., Семенов Н.В. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск).-2012.-Т.115, №8.- С. 5-7.
 38. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление.- 2004 Т. 3, №2.-С. 16-22.
 39. Тарасов А. А. Антитела к коллагену и гиалуроновой кислоте в диагностике обострений ишемической болезни сердца: дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Тарасов Андрей Анатольевич, Волгоград, 2005. – 155 с.
 40. Токмачев Р. Е. Участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности // Молодой ученый. — 2015. — №3. — С. 296-298. — URL <https://moluch.ru/archive/83/15046/>
 41. Учамприна В.А. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против»/ Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф.// Ожирение и метаболизм.- 2012.-Т.9, №2.- С.17-27.
 42. Фатхуллина А. Р. Роли цитокинов в развитии атеросклероза (обзор)/ Фатхуллина А. Р// Биохимия. – 2016. - №11. – С. 1614-1627.
 43. Чазова И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова, С.А.Бойцов, Д.В.Небиеридзе //Системные гипертензии.-2010. № 3.-С. 5–26
 44. Чазова И. Е. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр)/Чазова И.Е., Мычка В.Б., Кисляк О.А.,

Кузнецова И.В., Литвин А.Ю., Шестакова М.В.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2009.- Т. 8,№ 6.- С. 1-29.

45. Чукаева И.И. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда /Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирякина Я.Г.// Российский кардиологический журнал.-2010.-Т.15,№4.-С.5-9.

46. Шаленкова М. А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогрессировании острых форм ишемической болезни сердца/ Шаленкова М. А.// Клиническая медицина. – 2013. - №11. – С. 14-20.

47. Шальнова С. А. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца/ Шальнова С.А., Деев А.Д., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Шепель Р.Н., Ротарь О.П., Недогода С.В., Шабунова А.А., Черных Т.М., Романчук С.В., Индукаева Е.В., Гринштейн Ю.И., Либис Р.А., Дупляков Д.В., Трубачева И.А., Ефанов А.Ю., Толпаров Г.В. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2018.- Т. 17, № 3.- С. 11-16.

48. Шляхто Е.В., Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс] / Шляхто Е.В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-4876-2 - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448762.html>

49. Amouzou C. Skeletal Muscle Insulin Resistance and Absence of Inflammation Characterize Insulin-Resistant Grade I Obese Women /Amouzou C., Breuker C// PLoS One.- 2016.- Vol. 11(4). P.e0154119. doi: 10.1371/journal.pone.0154119. eCollection 2016.

50. Andersen K. The role of inflammation in vascular insulin resistance with focus on IL-6 / K. Andersen, BK. Pedersen //Horm Metab Res.- 2008.-Vol.40(9).-P.635-639.

51. Barbaro NR. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers/ NR Barbaro, P Boutouyrie //Blood Press.- 2015.- Vol.24(1).-P. 7-13. doi: 10.3109/08037051.2014.940710. Epub 2014 Jul 25.

52. Bracey N. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β / N. Bracey, P.L. Beck, D. Muruve // *Experim. Physiol.* – 2013. – Vol. 98, №2. – P. 462–472.
53. Bruun JM. Verdich C. Toubro S. Astrup A. Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men/ JM Bruun, C Verdich, S Toubro// *Eur J Endocrinol.*-2003.-Vol. 148(5).-P.535–542.
54. Buldak L. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose / Buldak L., Dulawa-Buldak A // *Int J Clin Pharmacol Ther.*-2012.- Vol.50(11). P.805-813. doi: 10.5414/CP201735.
55. Cecelja, M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review / M.Cecelja, P. Chowienczyk // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 6. – P. 1328 – 1336.
56. Cheung BM. C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort /Cheung BM, Ong KL, Tso AW// *J Hum Hypertens.*-2012.-Vol.26.-P.108–116.
57. Chinali M. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (The Strong Heart Study) / M. Chinali, R.B. Devereux, B.W. Howard // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 93, №1. – P. 40 – 44.
58. Christiansen T. Richelsen B. Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects/ T. Christiansen, B. Richelsen, JM. Bruun // *Int J Obes (Lond).*-2005.-Vol.29(1).-P.146–150.
59. Chuang SY. C-reactive protein predicts systolic blood pressure and pulse pressure but not diastolic blood pressure: the Cardiovascular Disease Risk Factors Two-Township Study/Chuang SY, Hsu PF, Chang HY// *Am J Hypertens.*-2013.-Vol.26.

P.657–664.

60. Cuspidi C. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study / C. Cuspidi, S. Meani, V. Fusi // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, №4. – P. 875 – 882.

61. Dandona P. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss/ P. Dandona, R. Weinstock, K. Thusu, // *J Clin Endocrinol Metab.* -1998.-Vol.83.-P.2907–2910.

62. Danesh J. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review/ Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G.// *PLoS Med.* -2008.-Vol.5.- P.600–610.

63. Dinarello CA. The role of interleukin-1 in disease / CA. Dinarello, SM. Wolff // *N Engl J Med.* -1993.-Vol.328.-P.106–112.

64. Dinh W. Elevated plasma levels of TNF- α and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders/ Dinh W., Füh R., Nickl W. // *Cardiovasc Diabetol.* - 2009.- Vol.12(8).-P58. doi: 10.1186/1475-2840-8-58.

65. Eguchi K. Metabolic syndrome less strongly associated with target organ damage than syndrome components in a healthy, working population / K. Eguchi, J.E. Schwartz, M.J. Roman // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. 337 – 344.

66. Erten Y. An association between inflammatory state and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients/ Erten Y, Tulmac M// *Ren Fail.* -2005.-Vol.27(5).-P.581-589.

67. Esposito K. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women/ K. Esposito, A. Pontillo, FJ. Giugliano// *Clin Endocrinol Metab.* -2003.- Vol.88(3).-P.1055–1058.

68. Fang L. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy/ Fang L, Ellims AH// Am J Transl Res.- 2017.-Vol.9(11).-P.5063-5073. eCollection 2017.
69. Farcaş AD. Plasma leptin, but not resistin, TNF- α and adiponectin, is associated with echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease/ Farcaş AD, Rusu A//Cytokine.- 2018.- Vol.103.-P.46-49. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.002. Epub 2018 Jan 8.
70. Fischer E. Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in Escherichia coli septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia / E. Fischer, M. Maramo, K. van Zee // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 89. – P. 1551–1557.
71. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey/ ES.Ford //Atherosclerosis.-2003.-Vol.168.-P.351–358.
72. Guerra F. The association of left ventricular hypertrophy with metabolic syndrome is dependent on body mass index in hypertensive overweight or obese patients/ F. Guerra, L. Mancinelli, L. Angelini // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, №1. – P. e16630. doi: 10.1371/journal.pone.0016630.
73. Haehling S. Von. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders / S. Von Haehling, J.C. Schefold, M. Lainscak] // Heart Fail. Clin. – 2009. – Vol. 5, №4. – P. 549–560.
74. Halldin M. The metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy the influence of gender and physical activity /M. Halldin, P. Fahlstadius, U. de Faire // Blood Press. – 2012. – Vol. 21, №3. – P. 153 – 160.
75. Hanley J. A. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve / Hanley J. A., McNeil B. J. // Radiology. – 1982. – Vol.143,

№ 1. – P. 29-36.

76. Herder C. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents/ Herder C. Schneitler S. Rathmann W.// J Clin Endocrinol Metab.-2007.- Vol.92(12).-P.4569–4574.

77. Hotamisligil GS. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance/ Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF// Journal of Clinical Investigation.-1995.-Vol.95(5).-P.2409–2415.

78. Ibfelt T. The acute effects of low-dose TNF- α on glucose metabolism and β -cell function in humans/ Ibfelt T., Christian P.// FischerMediators Inflamm.- 2014.- Vol.2014.-P.295478. doi: 10.1155/2014/295478. Epub 2014 Feb 16.

79. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.

80. Katsuki A. Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus / A. Katsuki, Y. Sumida, S. Murashima // J Clin Endocrinol Metab.-1998.-Vol.83.P.859–862.

81. Kim HJ. Association of Exercise Capacity, Cardiac Function, and Coronary Artery Calcification with Components for Metabolic Syndrome/ HJ. Kim, MC. Joo //Biomed Res Int.- 2018.- Vol.2018.-P.4619867. doi: 10.1155/2018/4619867. eCollection 2018.

82. Koenig W. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture / Koenig W., Khuseyinova N.//Arterioscler Thromb Vasc Biol.-2007.- Vol.1.- P.15–26. 35.

83. Kumagai H. Which cytokine is the most related to weight loss-induced decrease in arterial stiffness in overweight and obese men? /Kumagai H, Zempo-Miyaki A.// Endocr J.- 2018.- Vol.65(1).-P. 53-61. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0117. Epub 2017 Sep 30

84. Ladeiras-Lopes R. Metabolic Syndrome Is Associated With Impaired Diastolic Function Independently of MRI-Derived Myocardial Extracellular Volume: The MESA Study/ R. Ladeiras-Lopes, HT. Moreira // Diabetes.- 2018.-Vol. 67(5).- P. 1007-1012. doi: 10.2337/db17-1496. Epub 2018 Feb 14.
85. Lakoski SG. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)/Lakoski SG, Cushman M, Siscovick DS// J Hum Hypertens.-2011.-Vol.25.-P.73–79.
86. Lang Roberto M. GUIDELINES AND STANDARDS Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging/ Roberto M. Lang, Luigi P. Badano// Journal of the American Society of Echocardiography-2015.- Vol.28, № 1.- P.1-59.
87. Leclerc J. Determinants of Improvement In Left Ventricular Diastolic Function Following a 1-Year Lifestyle Modification Program in Abdominally Obese Men with Features of the Metabolic Syndrome 21./ J. Leclerc, M. Arsenault //Metab Syndr Relat Disord.- 2016.- Vol. 14(10).- P. 483-491.
88. Lee M.J. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion/ Lee M.J., Fried S.K.// Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.- 2009.- Vol. 296, № 6.- P. 1230–1238.
89. Leibowitz D. Tumor necrosis factor and interleukin-6 levels in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy/ D Leibowitz , D Planer//Blood Press.- 2005.-Vol.14(1).-P.21-24.
90. Li NY. Features of left ventricular hypertrophy in patients with metabolic syndrome with or without comparable blood pressure: a meta-analysis / NY. Li, J. Yu, XW. Zhang // Endocrine. – 2013. – Vol. 43, №3. – P. 548 – 563.
91. López Bl. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension/ López B, Castellano JM //Hypertension.-

2007.- Vol.50(5).-P.977-83.

92. Mahmud A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension/ A Mahmud, John Feely // Hypertension.- 2005.-Vol.46(5).-P.1118-22.

93. Masiha S. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women/ Masiha S, Sundström J/ // J Hum Hypertens.- 2013.- Vol.27(1).-P.13-17. doi: 10.1038/jhh.2011.113. Epub 2012 Jan 12

94. Mather K.J. Interaction between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes/ K.J. Mather, A. Lteif, H.O. Steinberg // Diabetes. – 2004.–Vol.53,№8. – P.2060–2066.

95. Meier CA. IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin?/CA.Meier, E. Bobbioni, C. Gabay //J Clin Endocrinol Metab.-2002.-Vol.87(3).-P.1184–1188.

96. Mirhafez SR. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome/ S R Mirhafez, A Pasdar //British Journal of Nutrition.-2015.-Vol. 113 (12).- P. 1911-1919. ISSN 0007-1145

97. Montecucco F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension/ F. Montecucco, A.Pende, A. Quercioli // J. Nephrol. – 2011. – Vol. 24. – P. 23–34.

98. Mule G. Influence on metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage / G. Mule, E. Nardi, S. Cottone // J Intern Med. – 2005. – Vol. 257, №6. – P. 503 – 513.

99. Nagueh Sherif F. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Sherif F. Nagueh, Otto A. Smiseth// Journal of the American Society of Echocardiography-2016.- Vol.29, № 4.- P.277-314.

100. Nagueh Sherif F. ASE/EAE Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography/ Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton.// European Journal of Echocardiography.-2009.- Vol.10.- P. 165–193. doi:10.1093/ejechocard/jep007
101. Naka T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine/ Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T.// Arthr Res.- 2002.-Vol.4.-P.233–242.
102. Nielsen ST. Tumour necrosis factor-alpha infusion produced insulin resistance but no change in the incretin effect in healthy volunteers/ Nielsen ST Lehrskov-Schmidt L// Diabetes Metab Res Rev.- 2013 Vol. 8.-P.655-663. doi: 10.1002/dmrr.2441.
103. Nikolopoulou A. Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease/ Nikolopoulou A, Kadoglou NP.// Expert Rev Cardiovasc Ther.-2012.- Vol.10(7).-P.933–939.
104. Olszanecka-Glinianowicz M. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity/ M Olszanecka-Glinianowicz, B. Zahorska-Markiewicz // Janowska J.Metab Clin Exp.-2004.-Vol.53(10).-P.1268–1273.
105. Ovchinnikov RS. Effects of interleukin-17A on the bioelectric activity of rat atrial myocardium under normal conditions and during gradual stretching /Ovchinnikov RS, Mitrokhin VM, Mladenov MI//Cytokine.-2015.-Vol. 76, №2.- P. 561-565.
106. Park HS. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. Diabetes/ Park HS. Park JY. Yu R.// Res Clin Pract.-2005.-Vol.69(1).-P.29–35.
107. Patrick C. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure?/ Patrick C Watson CJ// Eur J Heart Fail.-2011.-Vol.13(10).-P.1087-1095. doi: 10.1093/eurjhf/hfr079. Epub 2011 Jun 30.

108. Pilatz A. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males/ A. Pilatz, C. Hudemann // *Andrology*.- 2017.-Vol. 5,№ 1.-P.23.– 30.
109. Prasad H. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications / Prasad H., Ryan DA., Celzo MF., Stapleton D.//*Postgraduate medicine*.- 2012. -Vol. 124(1).- P. 21–30.
110. Roselló-Lletí E. Inflammatory activation and left ventricular mass in essential hypertension/ Roselló-Lletí E, Rivera M// *Am J Hypertens*.- 2009.- Vol.22(4).-P.444-450. doi: 10.1038/ajh.2008.369. Epub 2009 Jan 22.
111. Ruotsalainen E. Changes in inflammatory cytokines are related to impaired glucose tolerance in offspring of type 2 diabetic subjects/ Ruotsalainen E. Salmenniemi U. Vauhkonen I.// *Diabetes Care*.-2006.-Vol.29(12).-P.2714–2720.
112. Schmidt FM. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity/ FM. Schmidt, J Weschenfelder // *PLoS One*.- 2015.- Vol.10(3).-P.e0121971. doi: 10.1371/journal.pone.0121971. eCollection 2015.
113. Scuteri A. The relationship between the metabolic syndrome and arterial wall thickness: A mosaic still to be interpreted / Scuteri A, Franco OH // *Atherosclerosis*.- 2016.-Vol.255.-P.11–16.doi: 10.1016 /j.atherosclerosis.2016. 10.032.
114. Sesso HD. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women/ Sesso HD, Wang L, Buring JE//*Hypertension*.- 2007.-Vol.49.-P.304–310.
115. Sesso HD. C-reactive protein and the risk of developing hypertension/ Sesso HD, Buring JE, Rifai N// *JAMA*.-2003.-Vol.290.-P.2945–2951.
116. Sesso HD. Plasma Inflammatory Markers and the Risk of Developing Hypertension in Men/ Sesso HD, Jiménez MC // *J Am Heart Assoc*.-2015.-Vol.4(9).- P.:e001802. doi: 10.1161/JAHA.115.001802.
117. Shoelson S.E. Obesity, inflammation, and insulin resistance/ S.E. Shoelson L.

Herrero // Gastroenterology.- 2007.-Vol. 132(6). –P.2169-80.

118. Sipil K. Metabolic syndrome and arterial stiffness: The Health 2000 Survey/ K. Sipil, T. Koivisto //Metabolism Clinical and Experimental.-2007.-Vol. 56.- P. 320–326.

119. SPSS Version 10 Einführung in die modern Datenanalyse under Windows / A. Buhl, P. Zofel. – M., Diasoft : 2005. – 603 c.

120. Strackowski M. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system/ Strackowski M. Dzienis-Strackowska S. Stêpień A.//J Clin Endocrinol Metab.-2002.- Vol. 87(10).- P.4602–4606.

121. Taghizadeh S. The Role of Lipids in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome in Adolescents/S Taghizadeh, M Alizadeh// Exp Clin Endocrinol Diabetes.-2018.-Vol. 126(1).-P.14-22.

122. Valle M. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome /M Valle, R Martos // Diabetes Metab.- 2005.-Vol.31(1).-P.55-62.

123. Wen Y. Renal effects of cytokines in hypertension/ Wen Y, Crowley SD//Curr Opin Nephrol Hypertens.- 2018.-Vol.27(2).-P.70-76.

124. Williams B. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension/ Williams B, Mancia G, Spiering W.// Eur. Heart J.- 2018.- vol. 39. №. 33.- P. 3021-3104.

125. Wong E. Epidemiology of cytokines: the Women On the Move through Activity and Nutrition (WOMAN) Study/ Wong E. Freiberg M. Tracy R.//Am J Epidemiol.- 2008.-Vol.168(4).-P.443–453.

126. Younis A. Metabolic syndrome is independently associated with increased 20-year mortality in patients with stable coronary artery disease/ A. Younis, A. Younis, B.

Tzur// Cardiovasc Diabetol.-2016.-Vol.15.-P. 149. doi:10.1186/s12933-016-0466-6

127. Yudkin JS. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study /JS Yudkin , I Juhan-Vague , E Hawe// Metabolism.- 2004.- Vol. 53.-P.852–857.

128. Zimmet P. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report / Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N // Pediatr Diabetes.- 2007.- Vol. 8(5).-P.299-306

129. Zocchi L. Does the metabolic syndrome predict subclinical atherosclerotic damage in an asymptomatic population at intermediate cardiovascular risk?/ L. Zocchi, F. Perego, F. Casella // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2013. – Vol. 23, №9. – P. 864 – 870.