

**КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени первого президента Б.Н. ЕЛЬЦИНА**

На правах рукописи
УДК 616.12-008.331.1-072(043.3)

ЗАЛОВА ТАЗАГУЛ БАЙЫШБЕКОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ –
АЛЬФА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА И
УЛЬТРАЗВУКОВЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ У
БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.05 - кардиология
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Полупанов Андрей Геннадьевич

Бишкек – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4 - 6
ВВЕДЕНИЕ	7-13
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14-39
1.1. Общие понятия о цитокинах, группы цитокинов, механизм действия, функциональные значение	14-17
1.2. Фактор некроза опухолей-альфа: механизм действия и его функции	17-22
1.3. Интерлейкина-10: строение, механизм действия, функциональные значение.....	22-24
1.4. Роль фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 в ремоделировании миокарда у больных эссенциальной гипертензией	24-27
1.5. Роль фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 в развитии атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки.....	28-33
1.6. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 с морфологическими характеристиками атеросклеротических бляшек по данным не инвазивных визуализирующих исследований	33-35
1.7. Прогностическая значимость концентрации фактор некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями	35-38
Глава 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40-47
2.1. Контингент обследованных лиц и общая характеристика работы ...	40-42
2.2. Методы исследования	42-43
2.2.1. Клинико-биохимические исследования	42-43
2.2.2. Определение концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10	43-43
2.2.3. Методика эхокардиографического исследования	44-45
2.2.4. Дуплексное сканирование сонных артерий	45-46
2.3. Статистическая обработка результатов исследования	46-47
Глава 3. ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА И ИНТЕРЛЕЙКИН-10: ВЗАИМОСВЯЗЬ С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И НАЛИЧИЕМ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	48-72
3.1. Концентрация фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 у больных эссенциальной гипертензией с учетом возраста и пола	48-50

3.2. Анализ ассоциации концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 с метаболическими и гемодинамическими факторами	50-53
3.3. Цитокиновый статус у пациентов эссенциальной гипертензией с различными типами ремоделирования миокарда левого желудочка	53-60
3.4. Взаимосвязь цитокинового профиля с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией	60-65
Глава 4 ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ИХ БАЛАНС С РАЗВИТИЕМ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРОЦЕССЕ СРЕДНЕСРОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	73-84
4.1. Характеристика пациентов, включенных в этап проспективного среднесрочного наблюдения	73-76
4.2. Показатели гемодинамики и метаболические факторы у больных эссенциальной гипертензией к концу среднесрочного наблюдения	76-77
4.3. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкина-10 и их баланса с достижением конечной точки у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения	77-79
4.4. Факторы, влияющие на частоту развития осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения.....	79-80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85-85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86-86
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	87-107

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

HLA	- гистосовместимость
iNOS	- индуцибельная нитрооксидсинтаза
NO	- оксида азота
PV (-)	- прогностическая значимость отрицательного результата
PV (+)	- прогностическая значимость положительного результата
Se	- чувствительность
Sp	- специфичность
АГ	- артериальная гипертензия
АО	- абдоминальное ожирение
АРА2	- антагонисты к рецептору ангиотензина 2
АС	- атеросклероз
АСБ	- атеросклеротическая бляшка
АСК	- ацетилсалициловая кислота
Вч – СРБ	- высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГМК	- гладкомышечная клетка
ГХС	- гиперхолестеринемия
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДИ	- доверительный интервал
ИАПФ	- ингибитор ангиотензин превращающего фермента
ИЛ	- интерлейкин
ИМ	- инфаркт миокарда
ИММ	- индекс массы миокарда
ИМТ	- индекс массы тела
КБС	- коронарная болезнь сердца
КГЛЖ	- концентрическая гипертрофия левого желудочка
СКФ	- Скорость клубочковой фильтрации
КРЛЖ	- концентрическое ремоделирование левого желудочка

ЛЖ	- левый желудочек
ЛП(а)	- липопротеин (а)
Лп-ФЛА2	- липопротеин-ассоциированная-фосфолипаза А2
МЗ	- министерство здравоохранения
МИ	- мозговой инсульт
МС	- метаболический синдром
НГ	- нормальная геометрия
НТГ	- нитроглицерин
НЭЖК	- неэстерифицированные жирные кислоты
ОИМ	- острый инфаркт миокарда
ОКС	- острый коронарный синдром
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	- отношение рисков
ОСА	- общая сонная артерия
ОТ	- объем талии
ОТС	- относительная толщина стенки
ОХС	- общий холестерин
ОШ	- отношение шансов
ПОМ	- поражение органов мишеней
ПЭТ	- позитронно-эмиссионная томография
РААС	- ренин ангиотензин-альдостероновая система
РАГ	- резистентная артериальная гипертензия
РАС	- ренин ангиотензивная система
РГ	- реактивная гиперемия
рФНО-альфа-Р	- растворимый ФНО-альфа рецептор
САД	- систолическое артериальное давление
САС	- симпато-адреналовая система
СД	- сахарный диабет
СН	- сердечная недостаточность
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания

ТГ	- триглицерид
ТИА	- транзиторная ишемическая атака
ФАТ	- фактор активации тромбоцитов
ФНО-альфа	- фактор некроза опухолей-альфа
ХС – ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС – ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС - ЛПОНП	- холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ	- цереброваскулярное заболевание
ЭГ	- эссенциальная гипертензия
ЭГЛЖ	- эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
ЭЗВД	- эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭНВД	- эндотелий-независимая вазодилатация

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации.

Проблемы эссенциальной гипертензии (ЭГ) определяется её высокой распространенностью, влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о том, что ЭГ является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний человека. В частности, в Кыргызской Республике артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 44% лиц старше 18 лет [20, с.618]. Вклад АГ в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) очень велик: продолжительность жизни у мужчин, страдающих АГ, меньше на 8-10 лет, а у женщин – на 5-6 лет по сравнению с нормотензивными лицами [1, с.8].

Являясь ведущим фактором риска коронарной болезни сердца (КБС), инсульта, нефропатии и ретинопатии, ЭГ, как правило, сочетается с различными провоспалительными метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, гиперкоагуляция и воспалительная активация [75, с.1118]. Патогенетические механизмы развития ЭГ отличаются выраженной гетерогенностью. Исследования последних лет свидетельствуют о возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной цитокинами, в развитии данного заболевания [47, с.857].

Цитокины представляют собой пептиды, которые опосредуют межклеточные взаимодействия через специфические рецепторы на клеточной мембране. Секретируются цитокины как иммунокомпетентными клетками, к которым можно отнести Т-лимфоциты, макрофаги и моноциты, так и неиммунокомпетентными клетками (эндотелиоциты, кардиомиоциты). Цитокины регулируют активацию, дифференцировку, рост, апоптоз и эффекторные функции различных типов клеток [25, с.18], что делает их важными факторами в патофизиологии ЭГ и ее осложнений, в том числе при гипертрофии миокарда.

Среди провоспалительных цитокинов особого внимания в контексте развития гипертрофии миокарда при ЭГ заслуживает фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа). Во-первых, это обусловлено тем, что как показали экспериментальные исследования, гемодинамический стресс, обусловленный повышением АД, является одним из стимулов повышения продукции провоспалительных цитокинов, в том числе и ФНО-альфа [80, с.1449]. Во-вторых, была продемонстрирована способность цитокина модулировать структуру и функцию сердечно-сосудистой системы, в частности, снижать сократимость миокарда, изменять гомеостаз внутриклеточного кальция, инициировать гипертрофию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. [92, с.190] Кроме того, ФНО-альфа способствует апоптозу кардиомиоцитов, а также активирует металлопротеиназы и нарушает экспрессию их ингибиторов, возможно, способствуя ремоделированию сердца. В то же время следует отметить ограниченность и противоречивость клинических исследований по влиянию ФНО-альфа на развитие ГЛЖ, ремоделирование миокарда и состояние диастолической функции левого желудочка у гипертензивных пациентов [178, с.806].

Не менее важной, но гораздо меньше изученной представляется роль противовоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-10 (ИЛ-10). Продемонстрирована его способность снижать секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа) и ограничивать чрезмерный иммунный ответ [106, с.24]. ИЛ-10 отражает резервные возможности организма и способен тормозить повреждение и тромбоз атеросклеротической бляшки благодаря угнетению активности макрофагов. В то же время исследования, посвященные влиянию ИЛ-10 на развитие ремоделирования миокарда и состояние его функции при ЭГ, ограничены [180, с.632].

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что воспаление является важным патогенетическим фактором в развитии атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [146, с.705]. При этом воспаление, по-видимому, является центральным

звеном патогенеза на всех стадиях атеросклеротического процесса. Так, при формировании АСБ помимо эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток (ГМК), непосредственное участие принимают воспалительные клетки: мононуклеарные фагоциты и лимфоциты. Моноциты проникают в подэндотелиальное пространство, поглощают модифицированные ЛПНП, превращаются в пенистые клетки и накапливаются под эндотелием. Синтез коллагена ГМК окончательно формирует АСБ.

Воспалению придается особое значение в дестабилизации АСБ [126, с.2581]. В частности, дальнейшая судьба сформировавшейся атеромы во многом определяется уровнем циркулирующих цитокинов, которые с одной стороны угнетают синтез коллагена, а с другой активируют протеолитические ферменты (матричные металлопротеиназы). Последние расщепляют коллаген фиброзной покрышки бляшки и могут повредить её, особенно «уязвимую» в области плечиков (место перехода покрышки в стенку артерии) [52, с.63]. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) вследствие её разрушения металлопротеиназами и увеличение липидного ядра (более 30% объема) вследствие гиперхолестеринемии считаются важными факторами дестабилизации, приводящими к разрыву бляшки и развитию тромботических осложнений (острого коронарного синдрома, мозгового инсульта) [119, с.2883].

Роль про- и противовоспалительных цитокинов достаточно подробно изучена при развитии острых атеротромботических осложнений. В частности, было продемонстрировано повышение концентрации как ФНО-альфа, так и ИЛ-10 при развитии острого коронарного синдрома [40, с.811, 127, с.21, 136, с.251, 154, с.191], так и ишемического инсульта, определена их прогностическая значимость.

В то же время исследования, посвященные изучению ассоциации уровня цитокинов с другими показателями нестабильности бляшек, определяемыми ещё до развития клинической симптоматики, единичны. Во многом это обусловлено тем обстоятельством, что единого «золотого стандарта» нестабильности АСБ до развития клинически значимого события нет. Однако, во многих исследованиях

продемонстрировано, что некоторые ультразвуковые характеристики АСБ (неровность контуров, большое липидное ядро, тонкая фиброзная капсула и гипоэхогенность) являются критериями её нестабильности. Нам встретились единичные работы, посвященные изучению взаимосвязи между уровнем некоторых цитокинов (в частности ИЛ-6) и ультразвуковыми характеристиками АСБ.

Обобщая вышеизложенное, отметим, что в литературе нет однозначных ответов на ряд вопросов, касающихся ассоциации уровней ФНО-альфа и ИЛ-10 с вариантами ремоделирования миокарда ЛЖ и не изучена взаимосвязь концентрации данных цитокинов с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, что и определяет актуальность проведенного исследования.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.

Диссертационная работа выполнена на базе отделения «Артериальных гипертензий» в рамках научно-исследовательских работ Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при МЗ Кыргызской Республики, а также на базе кафедры терапии №2 специальности «Лечебное дело» медицинского факультета КРСУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина в рамках научной школы факультета.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь концентрации ФНО-альфа и ИЛ-10 с ремоделированием миокарда левого желудочка и ультразвуковыми характеристиками АСБ бляшек каротидных артерий и их влияние на прогноз заболевания у больных ЭГ.

Задачи исследования:

1. У больных эссенциальной гипертензией оценить ассоциацию концентрации про- и противовоспалительных цитокинов с метаболическими и гемодинамическими показателями.

2. Исследовать взаимосвязь уровней ФНО-альфа и интерлейкина-10 с различными вариантами ремоделирования миокарда у больных эссенциальной гипертензией

3. У больных эссенциальной гипертензией провести сопоставление концентрации ФНО-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек каротидных артерий.

4. Изучить влияние концентрации ФНО-альфа и интерлейкина-10 на течение эссенциальной гипертензии при среднесрочном наблюдении

Научная новизна работы. У больных эссенциальной гипертензией с концентрической гипертрофией левого желудочка обнаружена более высокая концентрация ИЛ-10, причем данная ассоциация сохранялась после коррекции на пол, возраст и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

У гипертензивных пациентов установлена независимая от основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ассоциация уровня ФНО-альфа с наличием ультразвуковых признаков нестабильности атеросклеротических бляшек. Причем повышение его уровня выше 10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием нестабильных бляшек в каротидных артериях.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Выявленная ассоциация концентрации ФНО-альфа с ультразвуковыми признаками нестабильности атеросклеротических бляшек, позволяет дифференцированно подходить к использованию данного маркера для рестратификации сердечно-сосудистого риска и проведения терапевтических вмешательств среди гипертензивных пациентов.

2. Обнаруженная взаимосвязь уровня ФНО-альфа более 10 пг/мл с нестабильностью бляшек каротидных артерий у больных эссенциальной гипертензией может служить основанием для усиления гиполипидемической терапии в этой группе пациентов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. У больных эссенциальной гипертензией концентрация цитокинов не зависела от пола и возраста пациентов. Установлена обратная корреляционная зависимость концентрации ФНО-альфа с уровнем как систолического, так и диастолического АД, а также выявлены гендерные различия во взаимосвязи уровня интерлейкина-10 с показателями гемодинамики и липидного спектра: у мужчин отмечается корреляция с ХС-ЛПВП, у женщин – с уровнем систолического АД, общим холестерином, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП.

2. У больных эссенциальной гипертензией не выявлено значимой взаимосвязи концентрации ФНО-альфа с различными вариантами ремоделирования миокарда. В то же время нами обнаружена более высокая концентрация интерлейкина-10 у больных с концентрической гипертрофией левого желудочка, причем данная ассоциация сохранялась после коррекции на пол, возраст и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Концентрация ФНО-альфа и интерлейкина-10 у пациентов, имеющих ультразвуковые признаки нестабильности атеросклеротических бляшек, была значимо выше по сравнению с пациентами, не имеющими ультразвуковых признаков нестабильности. Проведение логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст и основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, подтвердил независимость ассоциации уровня ФНО-альфа с наличием ультразвуковых признаков нестабильности бляшек у больных эссенциальной гипертензией. Причем повышение его уровня выше 10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием «ранных» атеросклеротических бляшек в каротидных артериях.

4. Независимым фактором риска, ассоциированным с развитием осложнений ЭГ при среднесрочном наблюдении, явился только уровень систолического АД (ОР – 1,03; 95% ДИ 1,00-1,05). Также продемонстрировано, что повышение уровня ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска и ассоциировалось со значимым 25% снижением риска развития осложнений ЭГ (ОР – 0,75; 95% ДИ 0,57-0,99).

Личный вклад соискателя. Автором проведен отбор пациентов, клинические обследования, сбор проб для биохимических исследований, присутствовала при проведении эхокардиографии и дуплексного сканирования сонных артерий, выполнена статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов исследований, а также подготовка рукописей к публикации.

Апробация результатов исследования. Апробация состоялась 03 декабря, 2020 года. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке» посвященной 70-летию декана медицинского факультета профессора Анэса Гургеновича Зарифьяна. 24.11.2016 г. Международной научно-практической конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке» посвященной памяти профессора Китаева М.И.. X и XI Международном интернет-конгрессе специалистов по внутренним болезням 10 февраля 2021 г., и 9 февраля 2022 г..

Результаты исследования внедрены в практику отделения артериальной гипертензии Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова.

Основные положения данной работы включены в программы подготовки студентов старших курсов, клинических ординаторов на кафедре терапии №2 специальности «ЛД» медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета по теме «Артериальные гипертензии».

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.

По материалам диссертации опубликовано 9 статей. Статьи опубликованы в рецензируемых изданиях из перечня Высшей Аттестационной Комиссии, рекомендованного для публикации материалов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников, перечня сокращений и обозначений; изложена на 107 страницах компьютерного текста, содержит 9 таблиц и 13 рисунков. Библиографический указатель содержит 180 источников.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Во всем мире эссенциальная гипертензия (ЭГ) является ведущей медико-социальной проблемой и занимает одно из ведущих мест в структуре кардиальной патологии в связи со значительной распространенностью и ранним развитием осложнений [120, с.121, 172, с.1123]. Являясь ведущим фактором риска коронарной болезни сердца (КБС), инсульта, нефропатии и ретинопатии, ЭГ как правило, сочетается с различными компонентами метаболического синдрома, такими как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперкоагуляция и воспалительная активация [75, с.1118]. Патогенетические механизмы ЭГ отличаются гетерогенностью. Исследования последних лет свидетельствуют о возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, в развитии ЭГ и ее осложнений, в первую очередь атеросклеротического генеза [75, с.1118, 47, с.857].

1.1. Общие понятия о цитокинах, группы цитокинов, механизм действия, функциональное значение

Цитокины представляют собой семейство белковых или гликопротеиновых молекул с молекулярной массой 15-40 кДа, которые регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем в норме и при патологии [17, с.142, 27, с.181].

В настоящее время известно более 200 молекул цитокинов, которые по структурным особенностям и биологическому действию можно отнести к разным группам:

- Провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа: интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6, 8, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), интерферон гамма.
- Противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления: ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста - бета.
- Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными свойствами (противовирусными, цитотоксическими) [14, с.139].

Кроме того, некоторые авторы считают целесообразным выделять два подвида провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии ССЗ: вазоконстрикторные цитокины (эндотелин-1 и большой эндотелин) [129, с.239] и вазодепрессорные провоспалительные цитокины, к которым относятся ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [128, с.356].

Цитокины действуют, главным образом, в зоне их образования, в отличие от гормонов, которые транспортируются в любую точку организма. По своей активности цитокины превосходят такие биологически активные вещества как гистамин, серотонин, гепарин, они не менее активны чем гормоны, но воздействуют, как правило, на клетки, расположенные рядом (паракринный эффект), или непосредственно на клетку, в которой они образовались (аутокринный эффект). Лишь некоторые из них (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6) оказывают и общий и отдаленный от места образования цитокина эффект [4, с.685].

Цитокины не синтезируются впрок, не запасаются в виде преформированных молекул. Образование и выделение их происходит только в ответ на активирующий стимул. Срок жизни цитокинов небольшой – они быстро инактивируются, связываясь с аутоантителами или со свободными рецепторами к ним. Синтез новых молекул ограничивается быстрым разрушением м-РНК.

Одинаковые цитокины могут синтезироваться с клетками разных типов – иммунной системы, селезенки, тимуса, соединительной ткани. С другой стороны, конкретная клетка способна образовывать множество различных

цитокинов. Наибольшее разнообразие цитокинов образуется лимфоцитами, благодаря этому происходит взаимодействие лимфоцитарного иммунитета с другими иммунными механизмами и с организмом в целом.

Действуют цитокины на клетку через высокоспецифичные клеточные рецепторы. Результатом действия цитокина может быть активация или ингибирование одной, или сразу нескольких функций клетки. Каждый цитокин обладает перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам. Это свойство цитокинов обеспечивает оптимальное развитие иммунных реакций в рамках так называемой «цитокиновой сети». Последняя рассматривается как саморегулирующаяся система, в функционировании которой наряду с самими цитокинами принимают участие другие молекулы, в том числе антагонисты цитокиновых рецепторов, растворимые рецепторы цитокинов, антитела к цитокинам, ингибиторные белки и др. [6, с.20, 24, с.16].

Существенной особенностью цитокинов, в отличие от гормонов и других сигнальных молекул, является одинаковый, разный или даже противоположный результат их воздействия для разных клеток, т.е. конечный результат воздействия цитокина зависит не от его типа, а от внутренней программы клетки-мишени, от ее индивидуальных задач [24, с.16].

Определение самих цитокинов в кровяном русле затруднено. Это связано с очень низкой их концентрацией в биологических жидкостях, высокой лабильностью, синтезом ингибиторов, антагонистов и растворимых форм цитокиновых рецепторов. Например, имеются данные о том, что истинную концентрацию ФНО-альфа очень трудно определить с помощью существующих тест-систем, если последний находится в связи с ФНО-рецептором. Поэтому используется альтернативный подход, который связан с определением не самих цитокинов, а растворимых форм цитокиновых рецепторов [22, с.389].

Наиболее важными для развития ССЗ, в том числе ЭГ и атеросклероза, ремоделирования миокарда и формирования синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН), являются «долговременные» эффекты

провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-альфа, а также их антагонистических цитокинов, в частности, ИЛ-10.

1.2. Фактор некроза опухолей-альфа: механизм действия и его функции

Фактор некроза опухолей-альфа (кахексин, кахектин) - внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, который рассматривается как важнейший медиатор иммуновоспалительного процесса при различных заболеваниях человека [48, с.1717].

Синтезируется ФНО-альфа в виде процитокина с массой 26 кДа, состоящего из 233 аминокислот. После воздействия специфического фермента - металлопротеазы - отщепляется резидуальный пептид и образуется растворимый ФНО-альфа с молекулярной массой 17 кДа, состоящий из 157 аминокислот. Процитокин является транспортной формой ФНО-альфа, а отщепление пептида происходит во время трансмембранной секреции.

Стимулированные макрофаги и моноциты являются основным источником ФНО-альфа, однако этот цитокин способен вырабатывать и другие клетки, в том числе Т-лимфоциты, нейтрофилы, клетки почечного эпителия и мезангия [34, с.7, 48, с.1717]. Кроме того показана способность к синтезу ФНО-альфа эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, причем последние синтезируют цитокин при увеличении напряжения стенки миокарда (диастолическом стрессе), чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке, тем больше количество производимого цитокина.

Синтез ФНО-альфа генетически детерминирован и связан с носительством различных аллелей антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Ген, кодирующий синтез ФНО-альфа расположен на 6 хромосоме и характеризуется выраженным полиморфизмом [173, с.3195]. Полиморфизм фрагмента -308 (-308G) ассоциируется с более высокой активностью ФНО-альфа и развитием сердечной недостаточности [8, с.29].

ФНО-альфа обладает широким спектром иммунорегуляторных и провоспалительных эффектов, который имеет фундаментальное значение в иммунопатологии воспалительных заболеваний. В настоящее время достоверно установлено, что ФНО-альфа принимает непосредственное участие в регуляции всех звеньев воспалительных процессов и оказывает токсические эффекты в организме в виде гипертермии, усиления катаболизма, гиперкоагуляции, гипотонии вследствие стимуляции выработки эндотелина и оксида азота, стимулирует экспрессию молекул адгезии [14, с.139]. Продемонстрировано участие данного цитокина на всех стадиях развития атеросклероза [16, с.53,116, с. 868].

ФНО-альфа включает промоцию миграции, приводит к эндотелий-зависимой вазодилатации и инициирует воспаление в сосудистой стенке, стимулирует миграцию лейкоцитов к эндотелию, увеличение синтеза молекул адгезии и хемоаттрактанта, увеличение капиллярной проходимости [116, с.868].

Появляются данные о способности ФНО-альфа модулировать структуру и функцию сердечно-сосудистой системы через ряд механизмов. Так, ФНО-альфа способен подавлять сократимость миокарда. Это может быть обусловлено блокированием β -адренергических сигналов, увеличением содержания оксида азота (NO) в миокарде или изменениями гомеостаза внутриклеточного кальция [80, с.1449]. Особого интереса заслуживают эффекты ФНО-альфа, связанные с его способностью активировать синтез индуцибельной нитрооксидсинтазы (iNOS) и тем самым повышая содержание NO в миокарде. Увеличенное количество цитокин-индуцированной формы NO может ухудшать функцию эндотелия, подавлять продукцию эндотелиального NO и прямо угнетать сократительную функцию миокарда, оказывать токсическое и отрицательное хронотропное действие на кардиомиоциты [84, с.273]. ФНО-альфа через активацию iNOS может также вызывать структурные изменения в миокарде, особенно у пациентов с повышенным АД, такие как гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. Кроме того, [91, с.2109] образующийся в процессе взаимодействия NO и супероксидных анионов,

пероксинитрит является высокоактивным оксидантом, способным оказывать цитотоксическое действие, окислять липиды, повреждать клеточные мембраны, окислять тиоловые группы и существенно снижать сократительную способность миокарда.

В дополнение к мощному отрицательному инотропному эффекту, ФНО-альфа играет ключевую роль в патогенезе и прогрессировании ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ). Abbate A и соавт полагают, что действие ФНО-альфа на ремоделирование миокарда может быть связано с активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса и индукцией экспрессии рецепторов ангиотензина II типа I на сердечных фибробластах [35, с.19725].

ФНО-альфа способен усиливать экспрессию Fas-антигена на клетках-мишенях, подготавливая их к апоптозу [117, с.529]. Ранее считалось, что апоптоз нехарактерен для высокодифференцированных тканей, однако в последние годы обнаружены морфологические признаки запрограммированной клеточной гибели как в сосудах, так и в самом миокарде в ответ на воздействие гипоксии, окислительного стресса, постинфарктных изменений и при сердечной недостаточности на фоне высокой концентрации ФНО-альфа [68, с.3].

При воздействии ФНО-альфа на клетки эндотелия происходит изменение электрического потенциала мембраны эндотелиоцита, стимуляция синтеза ИЛ-6, подавление активности протеина С, стимуляция фактора активации тромбоцитов и повышение прокоагулянтной активности [2, с.67].

В мышечной ткани ФНО-альфа вызывает снижение трансмембранного потенциала клетки, активацию процессов гликогенолиза и гексозного транспорта, усиливает выброс лактата и аминокислот из периферических тканей, происходит активный распад протеинов. В соединительной ткани – стимулирует синтез ИЛ-6, простагландинов и коллагеназ, выброс фактора роста фибробластов, резорбцию костной ткани и выброс кальция [50, с.758]. Воздействуя на клетки мозга, ФНО-альфа стимулирует: продукцию простагландинов (как следствие этого – лихорадка), усиление выброса АКТГ, в

печени ФНО-альфа усиливает синтез острофазовых протеинов, снижает синтез альбумина, стимулирует липогенез.

Помимо прямого провоспалительного действия ФНО-альфа обладает продиабетическими свойствами. В частности, около 30 лет назад стало известно, что гиперпродукция ФНО-альфа приводит к снижению чувствительности к действию инсулина и, как следствие, изменению метаболизма глюкозы в жировой, мышечной ткани и печени [60, с.429, 108, с.43]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что внедрение рекомбинантного ФНО-альфа в клеточные культуры здоровых животных приводит к снижению эффектов эндогенного инсулина, а дефицит функционального ФНО-альфа или рецепторов к нему у мышей с ожирением, напротив, сочетается с повышенной чувствительностью к инсулину [93, с.1141, 163, с.610]. ФНО-альфа ингибирует стимулированное инсулином аутофосфорилирование рецепторов к инсулину тирозинкиназой, в результате чего чувствительность к инсулину снижается, что, в свою очередь, приводит к инсулинорезистентности и нарушению транспорта глюкозы [101, с.745]. Внутриартериальное введение ФНО-альфа способствует выраженной ингибции инсулин-стимулированного поглощения глюкозы и инсулин-стимулированной эндотелий-зависимой вазодилатации [142, с.1815].

Последнее время большой интерес представляет изучение роли растворимых (р) рецепторов (Р) (рФНО-альфа-Р) к ФНО-альфа, которые рассматриваются как показатель отражающий синтез, биологическую активность цитокина [160, с.138]. рФНО-альфа-Р представляет собой внеклеточный домен мембран-ассоциированного ФНО-рецептора и обнаруживается в сыворотке и других биологических жидкостях в концентрациях в 100 - 1000 раз выше, чем ФНО-альфа.

В настоящее время выделены два типа клеточных рецепторов к ФНО-альфа: 55 кДа (тип 1, CD120a, рФНО-альфа-55Р) и 75кДа (тип 2, CD120b, рФНО-альфа-75Р). Рецепторы ФНО-альфа экспрессируются нейтрофилами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами. Воздействие 55кДа

рФНО-альфа-Р приводит к индукции апоптоза, опосредует цитотоксичность и экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах [48, с.1717].

Биологическая роль рФНО-альфа-Р определяется их способностью выступать в роли антагониста (ингибитора ФНО-альфа), напрямую блокируя его действие или конкурируя за связывание с мембранными ФНО-альфа-Р [15, с.64]. Избыток растворимых рецепторов «инактивирует» ФНО-альфа [167, с.4845]. Основными клетками, синтезирующими рФНО-альфа-Р, являются активированные нейтрофилы, Т-клетки и моноциты [109, с.1362]. Наряду с ФНО-альфа, который индуцирует высвобождение ФНО-альфа-Р клеточных мембран за счет ферментативного расщепления, увеличение сывороточного уровня рФНО-альфа-Р может происходить под влиянием других цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-2) [46, с.4010].

В последнее время полагают, что ФНО-альфа, а также мембранная и растворимая форма ФНО-альфа-Р составляет единую биологическую систему, в которой функциональная активность самого ФНО-альфа зависит от относительной концентрации и скорости клиренса ее компонентов, в первую очередь от дисбаланса между синтезом ФНО-альфа и рФНО-альфа-Р [170, с.539]. Образование рФНО-альфа-Р является важной составляющей иммунного ответа и тесно связано с другими параметрами активации клеточного иммунитета при заболеваниях человека [15, с.64].

Определение уровня рФНО-альфа-Р имеет ряд преимуществ перед выявлением самого ФНО-альфа, так как свободный ФНО-альфа быстро выводится из циркуляторного русла и многие тест системы не обладают способностью выявить ФНО-альфа, связанного с рФНО-альфа-Р. Концентрация рФНО-альфа-Р является стабильной и выше, чем концентрация самого ФНО-альфа. Обнаружен определенный параллелизм между кинетикой синтеза цитокина и его растворимых рецепторов, а в ряде случаев цитокин-индуцированная продукция рФНО-альфа-Р выше, чем ФНО-альфа [15, с.64].

Итак, активация ФНО-альфа может играть важную роль в развитии и прогрессировании целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы,

прежде всего атеросклеротического генеза. Влияние ФНО-альфа на сердечно-сосудистую систему может быть представлена совокупностью следующих составляющих: отрицательного инотропного эффекта, ремоделирования сердечной мышцы с развитием гипертрофии и дилатации полостей, нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол, усиления апоптоза кардиомиоцитов.

1.3. Интерлейкин-10: строение, механизм действия, функциональное значение

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) – это плеiotропный цитокин, играющий важную роль в регуляции функций лимфоидных и миелоидных клеток. Благодаря своей способности блокировать синтез цитокинов и некоторые клеточные функции макрофагов, этот цитокин является сильным супрессором эффекторных функций макрофагов, Т-клеток и НК-клеток. Кроме того, ИЛ-10 участвует в пролиферации и дифференцировке В-клеток, тучных клеток и тимоцитов [67, с.1471].

Первичная структура человеческого ИЛ-10 была определена путем клонирования кДНК, кодирующей цитокин. Соответствующий белок содержит 160 аминокислот с предсказанной молекулярной массой 18,5 кДа. Ген ИЛ-10 типирован на 1-ой хромосоме (локус 1q32.1) и состоит из 5 экзонов. Описаны несколько генетических полиморфизмов, определяющих концентрацию ИЛ-10 в сыворотке крови и в тканях и оказывающих влияние на риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [90, с.622, 179, с.899].

Активные рецепторы к цитокину ИЛ-10 обнаруживаются на астроцитах, олигодендроцитах и микроглии мозга, причем и астроциты и микроглия способны синтезировать этот цитокин [158, с.427]. Рецепторный комплекс к ИЛ-10 содержит две разные субъединицы: ИЛ-10 Ra и ИЛ-10 Rb. Альфа-субъединица является основной и выполняет рецепторную роль, в то время как бета-субъединица выполняет вспомогательную функцию и необходима для инициации сигнальной трансдукции сигнала при активации ИЛ-10 рецептора.

Секретируется ИЛ-10 активированными моноцитами/макрофагами и лимфоцитами [159, с.515] и действует преимущественно ауто- или паракринно.

Следует отметить, что ИЛ-10 обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными и трофическими свойствами. Это связано, прежде всего, с его способностью ингибировать образование провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на антигены и митогены, подавлять выделение активированными моноцитами ИЛ-1b, ИЛ-6 и ФНО-альфа, а также образование NO [111, с.134]. Таким образом, ИЛ-10 оказывает сильный депрессорный эффект на продукцию провоспалительных цитокинов.

ИЛ-10 может стимулировать образование иммуноглобулина класса E (IgE), в связи с чем он способствует формированию гуморальной составляющей иммунитета, создавая защиту против паразитов, а также аллергическую реактивность организма.

Противовоспалительное действие данного белка обусловлено подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора, который приводит к угнетению синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшению деградации матриксных металлопротеиназ, снижению экспрессии тканевого фактора и неоптерина. Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки [87, с.614]. Было показано, что ИЛ-10 снижает атерогенез посредством ингибирования LDL/Ox-LDL-зависимого моноцит-эндотелиального взаимодействия [138, с.2847]. Кроме того, снижение концентрации ИЛ-10 ассоциировалось с несколькими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как метаболический синдром, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2 типа [41, с.2501, 164, с.1088] и связанное с избыточным весом апноэ во сне [149, с.583]. Снижение уровня ИЛ-10 наблюдается в начале ОКС, и повышенные его концентрации были связаны с улучшенным прогнозом после ОКС [100, с.745, 112, с.2249]. Интересно, что у мышей с нокаутом ИЛ-10 развивается сосудистая и сердечная дисфункция [155, с.128]. Кроме того, эпидемиологические данные показывают, что лица с повышенным уровнем ИЛ-10 в плазме имеют сниженный риск развития

инсульта [176, с.4], а у субъектов, перенесших мозговой инсульт, определяются более низкие уровни ИЛ-10, чем у пациентов без предшествующего инсульта [164, с.1088].

В то же время появляются данные о негативном влиянии избыточной концентрации ИЛ-10 на процессы кардиального ремоделирования, в частности при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. В частности, Hulsmans М. (2018) продемонстрировали возможность аутокринного воздействия ИЛ-10 на макрофаги сердца и индукцию в них профибротического фенотипа [94, с.423]. Индуцированные ИЛ-10 профибротические макрофаги активируют пролиферацию миофибробластов и выработку коллагена, что затем приводит к фиброз-опосредованной жесткости сердца и развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [94, с.189].

Итак, данные литературы в основном свидетельствуют о противовоспалительной активности данного цитокина и протективных свойствах в отношении регуляции сердечно-сосудистой системы. В то же время данные о влиянии ИЛ-10 на развитие ряда заболеваний сердца и его влиянии на прогноз после острых сосудистых катастроф остается предметом продолжающихся исследований.

1.4. Роль фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 в ремоделировании миокарда, развитии гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией

В настоящее время хорошо известно, что при ЭГ хроническая гемодинамическая перегрузка вследствие повышения АД вызывает развитие в сердце целого ряда функциональных и структурных изменений, определяемых как гипертрофия миокарда.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), являясь основным компонентом «гипертензивного сердца», под которым понимают функциональные и структурные изменения в миокарде вследствие возникновения и прогрессирования ЭГ, значительно ухудшает прогноз болезни и является

самостоятельным риск-фактором развития СН, острых форм коронарной болезни сердца, аритмий и внезапной смерти [114, с.135].

С развитием эхокардиографических методов исследования и углубленным изучением данной проблемы стало очевидным, что анатомические изменения левого желудочка (ЛЖ) при ЭГ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. В части случаев происходит изменение его геометрии, регистрируемое ещё до развития явной ГЛЖ, что получило название «ремоделирование миокарда» [95, с.87]. Описаны 4 основные геометрические модели сердца у больных ЭГ: концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование и нормальная геометрия ЛЖ [77, с.1550]. Указанные варианты адаптации сердца при ЭГ тесно связаны с показателями центральной и периферической гемодинамики. При этом рядом авторов было продемонстрировано, что геометрическая модель ЛЖ, независимо от его массы имеет самостоятельное прогностическое значение и во многом определяет частоту развития осложнений при ЭГ [101, с.352].

Известно, что основная роль в развитии ремоделирования миокарда принадлежит гемодинамическому фактору. Кроме этого, подчеркивается роль генетической детерминированности в развитии ГЛЖ [104, с.815], а также нейрогуморальных влияний, в частности активности симпато-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензинной системы (РАС). [18, с.142, 169, с.75].

Исследования последних лет свидетельствуют о возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной воспалительными цитокинами, в развитии гипертрофии миокарда у больных ЭГ [166, с.648]. Как уже отмечалось выше, цитокины представляют собой пептиды, которые опосредуют межклеточные взаимодействия через специфические рецепторы на клеточной поверхности. Они секретируются как иммунокомпетентными клетками, к которым можно отнести Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты, так и не иммунокомпетентными клетками (кардиомиоциты, эндотелиоциты). Цитокины регулируют активацию, дифференцировку, рост, смерть и эффекторные функции различных типов клеток, что делает их важными

факторами в патофизиологии ЭГ, поражении миокарда при данной патологии и развитии ХСН. Несмотря на большое число экспериментальных работ о взаимосвязи некоторых цитокинов (интерлейкин-6, ФНО-альфа) с развитием ГЛЖ, клинических исследований о влиянии как про-, так и противовоспалительных цитокинов на риск развития ГЛЖ недостаточно, а их результаты довольно неоднозначны [37, с.18, 54, с.743].

В настоящее время накапливается все больше данных о важной роли субклинического воспалительного статуса в патогенезе ЭГ и развитии органических поражений при этой патологии [166, с.648, 178, с.806]. В целом ряде исследований продемонстрированы гипертрофические эффекты ФНО-альфа у больных ЭГ [37, с.18, 54, с.743], метаболическим синдромом [153, с.833], хроническими заболеваниями почек [61, с.167], а также у уремических и диализных пациентов [166, с.648]. В то же время необходимо отметить, что данные литературы по этому вопросу неоднозначны. В частности, Jastrzebski M. и соавт. (2006) не выявили взаимосвязи уровня ФНО-альфа с наличием эхокардиографически определенной ГЛЖ [96, с.423]. Сходные данные приводят Malavazos A.E. и соавт. (2007) в отношении пациентов с метаболическим синдромом [122, с.294], Masiha S и соавт. в отношении пожилых гипертоников [125, с.13]. Leibowitz D. и соавт. считают, что «... гипертензивные пациенты с ГЛЖ не всегда демонстрируют повышенные уровни цитокинов» [113, с.21].

Интересные данные представлены в исследовании Jayanta Gupta и соавт. Авторы изучили содержание ряда цитокинов, в том числе ФНО-альфа, у больных с хроническими заболеваниями почек во взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием миокарда. При этом не было выявлено ассоциации типов ремоделирования миокарда с уровнем ФНО-альфа, хотя уровень цитокина повышался при наличии ГЛЖ. Об отсутствии связи концентрации ФНО-альфа с типом ремоделирования миокарда у пожилых гипертензивных лиц сообщают Masiha S. [125, с.13].

ИЛ-10, как указывалось выше, является одним из основных противовоспалительных цитокинов и наиболее чувствительных маркеров

субклинического воспаления при ССЗ. Снижая секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-1), ИЛ-10 тем самым ограничивает чрезмерный иммунный ответ [106, с.2484]. Исследования, посвященные роли ИЛ-10 в ремоделировании миокарда при ЭГ единичны. В частности, установлена взаимосвязь высокой концентрации ИЛ-10 с ремоделированием миокарда после острого инфаркта миокарда, в том числе у гипертензивных лиц [180, с.632]. Сходные результаты приводят Yilmaz R. и соавт., которые у недиабетических пациентов, находящихся на гемодиализе обнаружили отрицательную ассоциацию между выраженностью ГЛЖ и уровнем ИЛ-10 [178, с.806]. По-видимому, на фоне выраженного поражения миокарда и развития его гипертрофии происходит сдвиг баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в сторону преобладания первых с усилением воспалительных и апоптотических изменений в миокарде, что является одним из механизмов прогрессирования кардиальной дисфункции и развития сердечной недостаточности.

В то же время Чукаев И.И. и соавт. при изучении факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом выявил наличие прямой корреляционной зависимости массы миокарда ЛЖ с уровнем ИЛ-10 ($r=0,42$; $p<0,05$). По-видимому, повышение уровня ИЛ-10 в данном случае имеет компенсаторный характер, направленный на ограничение биологической активности провоспалительных цитокинов [28, с.50].

Таким образом, имеются немногочисленные и противоречивые данные о влиянии ФНО-альфа и ИЛ-10 на процессы кардиального ремоделирования при ЭГ. Причинами различных результатов могут быть как несопоставимость обследованных групп пациентов (больные с ЭГ, КБС, ХСН), так и цитокин-цитокиновые и цитокин-рецепторные взаимодействия у таких пациентов.

1.5. Роль фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 в развитии атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что воспаление является важным патогенетическим фактором в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [146, с.705]. При этом воспаление, по-видимому, является центральным звеном патогенеза на всех стадиях атеросклеротического процесса. Так, при формировании АСБ помимо эндотелиоцитов и ГМК, непосредственное участие принимают воспалительные клетки: мононуклеарные фагоциты и лимфоциты. Моноциты проникают в подэндотелиальное пространство, поглощают ХС-ЛПНП, превращаются в пенистые клетки и накапливаются под эндотелием. Синтез коллагена ГМК окончательно формирует АСБ.

Важная роль в развитии и прогрессировании атеросклероза отводится медиаторам межклеточного взаимодействия – цитокинам, в том числе ФНО-альфа и ИЛ-10. В частности, ФНО-альфа изменяет функциональную активность эндотелиальных и сосудистых ГМК, определяет взаимодействие эндотелия с клетками крови, а также способствует экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и инициированию воспалительного каскада внутри стенки артерий [147, с.115].

ФНО-альфа участвует в альтерации сосудистой стенки [70, с.315], в повышении экспрессии скавенджер-рецепторов и функциональной активности ГМК сосудистой стенки и индуцирует макрофаги к захвату окисленных ЛПНП [7, с.14].

Доказанным считается факт того, что ФНО-альфа вызывает генерацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота [29, с.4], усиливая процессы оксидативного стресса в эндотелиальных клетках сосудов [45, с.1908, 152, с.27]. В исследовании Esmon С.Т. (2004) продемонстрировано торможение антитромботических свойств эндотелия под влиянием ФНО-альфа. К тому же отмечено, что ИЛ-6 повышает продукцию тромбоцитов и тромбогенность плазмы [53, с.373, 72, с.409] при этом

продукция ИЛ-6 находилась под контролем ФНО-альфа [174, с.1574]. Ройтберг Г.Е. и соавт. определили позитивную ассоциацию между уровнем ФНО-альфа и гиперлипидемией крови [21, с.3].

Апоптотический сценарий клеточной гибели под влиянием ФНО-альфа оказался характерным для основных этапов развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. В частности, апоптирующие под влиянием ФНО-альфа макрофаги участвуют в расширении липидного ядра, тогда как апоптирующие ГМК утончают фиброзную покрышку бляшки, тем самым подготавливая ее к разрыву по наружному краю [118, с.469]. У пациентов старше 80 лет определили положительную ассоциацию толщины комплекса «интимамедиа» (КИМ) с сывороточной концентрацией ФНО-альфа [76, с.657].

Особая роль в атерогенезе принадлежит ИЛ-10, поскольку установлена его способность тормозить повреждение и тромбоз АСБ за счет подавления активации макрофагов, ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, экспрессии тканевых факторов роста [123, с.611]. ИЛ-10, как указывалось выше, является одним из немногих цитокинов, обладающих противовоспалительными свойствами. Секретируется активированными моноцитами/макрофагами и лимфоцитами [159, с.515]. Противовоспалительное и антиатеросклеротическое действие ИЛ-10 обусловлено подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора κB , что приводит к угнетению синтеза ряда цитокинов, уменьшению деградации матриксных металлопротеиназ, снижению экспрессии тканевого фактора и неоптерина, ингибированию апоптоза. Определена роль ИЛ-10 в снижении цитотоксичности и подавлении активности макрофагов.

В экспериментальных исследованиях было показано, что ИЛ-10 уменьшает атерогенез посредством ингибирования LDL/Ох-LDL-зависимого моноцит-эндотелиального взаимодействия [138, с.2847, 55, с.10]. Доказана способность ИЛ-10 оказывать благоприятное течение на стабильность течения атеросклеротического процесса [40, с.811], а также оказывать защитную роль в

отношении разрыва АСБ [79, с.519]. Напротив, дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации АСБ [87, с.614].

О важном влиянии ИЛ-10 на процессы атерогенеза свидетельствует исследование Freitas W., которые обнаружили негативную ассоциацию уровней ИЛ-10 с толщиной КИМ, у пациентов старше 80 лет [76, с.212]. Kablak-Ziembicka A. при обследовании 279 пациентов с атеросклеротическим заболеванием выявили связь уровней ИЛ-10 с выраженностью и распространенностью атеросклероза [97, с.646]. При этом высокий уровень ИЛ-10 снижал риск многососудистого поражения (ОР-0,86, $p=0,002$). В исследовании Yu G.I продемонстрирована связь полиморфных маркеров гена ИЛ-10 с развитием атеросклероза. Так, у пациентов с минорной аллелью С полиморфизма - 592 А/С, отвечающего за более высокие концентрации цитокина в крови, регистрировались наименьшие значения толщины КИМ [179, с.899]. В то же время следует отметить, что данный генотип и высокая концентрация ИЛ-10 были ассоциированы с повышенной артериальной жесткостью у молодых мужчин [90, с.622].

Важными представляются данные о снижении под действием ИЛ-10 прокоагулянтной и проагрегационной активности в различных моделях *in vitro* и *in vivo* [135, с.349, 123, с.611, 162, с.243].

Воспалению придается особое значение и в процессе дестабилизации АСБ [43, с.634, 62, с.361]. В частности, дальнейшая судьба атеромы во многом определяется уровнем циркулирующих цитокинов, которые с одной стороны угнетают синтез коллагена, а с другой активируют протеолитические ферменты (матричные металлопротеиназы). Последние расщепляют коллаген фиброзной покрышки бляшки и могут повредить ее, особенно «уязвимую» в области плечиков (место перехода покрышки в стенку артерии) [52, с.63]. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) вследствие ее разрушения металлопротеиназами и увеличение липидного ядра (более 30% объема бляшки) вследствие ГХС считаются важными факторами дестабилизации, приводящими

к разрыву бляшки и развитию тромботических осложнений (ОКС, мозгового инсульта) [119, с.2883].

В настоящее время активно изучается динамика концентрации маркеров воспаления при острых сердечно-сосудистых катастрофах, а также их прогностическая роль в увеличении сердечно-сосудистого риска при различной кардиальной патологии, прежде всего атеросклеротического генеза [78, с.308, 144, с.20].

В ранних исследованиях было продемонстрировано повышение концентрации ФНО-альфа у больных с ОКС. Так, Micia-Stec [128, с.356] продемонстрировал повышение сывороточного уровня ФНО-альфа у больных с нестабильной стенокардией и ОИМ по сравнению с пациентами со стабильной КБС и здоровыми людьми. Сходные данные приводят Chen L и соавт. при обследовании 56 пациентов с острым инфарктом головного мозга, обнаружив более высокие концентрации ФНО-альфа, ИЛ-6 и вч СРБ в сыворотке крови при наличии нестабильных АСБ, явившихся причиной инсульта [57, с.204].

В ряде исследований анализировалась степень экспрессии цитокинов в клетках-продуцентах (мононуклеарные клетки периферической крови) или непосредственно в АСБ. Так, Al Shahi H. продемонстрировал более высокий уровень экспрессии ФНО-альфа в мононуклеарах при ОКС, чем при стабильной стенокардии. Profumo E. обнаружил высокий уровень ФНО-альфа в Т-лимфоцитах при осложненном течении КБС [139, с.4806]. Schneiderman J. выявил более высокий уровень ФНО-альфа в симптомных каротидных бляшках в сравнении с бессимптомными пациентами [150, с.715]. Shindo A. на образцах, полученных после каротидной эндоатерэктомии, продемонстрировал, что гистологически нестабильные бляшки характеризуются повышенной экспрессией ФНО-альфа, ИЛ-6, а также сниженным уровнем ИЛ-10 [154, с.191].

Однако следует отметить, что имеется немало исследований, не подтвердивших повышение уровня ФНО-альфа у больных с острыми сердечно-сосудистыми событиями. В частности, Mouso O.M. не выявил различий в концентрации сывороточного ФНО-альфа между пациентами с ОКС и

здоровыми людьми [130, с.28]. Djordjevic V.B. и соавт. в своем исследовании отмечают, что уровень ФНО-альфа не отличался у пациентов со стабильным и нестабильным течением КБС [65, с.1149]. Patel K.D. также не выявил различий в концентрации между пациентами с ОИМ, нестабильной стенокардией и здоровыми людьми [136, с.251].

Более однозначные данные были получены в исследованиях, изучавших содержание ИЛ-10 при острых коронарных и церебральных катастрофах. В частности, Micia-Stec K. и соавт. продемонстрировали повышение сывороточного уровня ИЛ-10 у больных с нестабильной стенокардией и ОИМ по сравнению с пациентами со стабильной КБС и здоровыми людьми [127, с.21]. Patel K.D. [136, с.251] обнаружили более высокие уровни ИЛ-10 в крови у больных с ОКС в сравнении со здоровыми лицами. Al Shahi H. и соавт. (2015) продемонстрировали более высокий уровень экспрессии ИЛ-10 в мононуклеарах при ОКС, чем при стабильной стенокардии. Robertson L и Profumo E. получили сходные данные у пациентов, перенесших каротидную эндоатерэктомию на биопсийном материале атеросклеротических бляшек [139, с.349, 145, с.1421]. Arponen O. выявил ассоциацию сывороточного уровня ИЛ-10 с числом источников повышенного сердечно-сосудистого риска у больных с острым кардиоэмболическим инсультом, включая перенесенный ОКС. В исследовании Xiaoyan Min сывороточный уровень ИЛ-10 не был ассоциирован с нестабильностью АСБ, однако существенно повышался при тяжелом и распространенном атеросклеротическом поражении [175, с.1]. Лишь в одном исследовании при анализе гистологического материала, полученного с каротидных АСБ после эндоатерэктомии, было обнаружено снижение экспрессии ИЛ-10 у пациентов с нестабильными бляшками [154, с.191]. Однако, анализируя имеющиеся литературные данные, следует отметить, что при острых сосудистых событиях уровень ИЛ-10 повышается, причем как отмечают авторы обзора [87, с.614] важное значение в патогенезе дестабилизации АСБ имеет не просто динамика уровня ИЛ-10, а баланс между про- и противовоспалительными цитокинами.

Итак, повышение концентрации провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-альфа и баланс про- и противовоспалительных факторов, по-видимому, играет важную роль в нестабильности АСБ и развитии острых сосудистых событий. Однако, имеющиеся данные о концентрации ФНО-альфа и ИЛ-10 в этих ситуациях достаточно противоречивы, что требует проведения дополнительных исследований.

1.6. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 с морфологическими характеристиками атеросклеротических бляшек по данным неинвазивных визуализирующих исследований

В настоящее время является доказанным, что вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, главным образом обусловлена наличием нестабильных АСБ. Очень часто такие АСБ являются бессимптомными до того момента, когда они становятся причиной инфаркта миокарда (ИМ), либо инсульта, т.к. не вызывают гемодинамически значимого сужения просвета сосуда [74, с.657]. Исследования последних двух десятилетий свидетельствуют о том, что не степень стеноза, а структура АСБ оказалась более важным триггером тромбоэмболических осложнений [151, с.705, 131, с.2072]. При этом увеличиваются свидетельства того, что воспалительные процессы играют важную роль в развитии нестабильных атеросклеротических поражений и связанных с ними осложнений [148, с.1009]. Субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке, характерный для атеросклероза и опосредуемый цитокинами (в частности ФНО-альфа и ИЛ-10), дестабилизирует АСБ и способствуют её разрыву путем активации протеолитических ферментов (матричные металлопротеиназы), которые деградируют коллагеновые структуры сосудистой стенки [52, с.63]. Поэтому в дополнение к оценке морфологических характеристик АСБ в последних исследованиях основное внимание уделяется изучению воспалительной активности АСБ (в частности,

уровня сывороточных цитокинов), которая помогает выявлять нестабильные атеросклеротические поражения и «уязвимых пациентов» [137, с.39].

Выявление потенциально опасных нестабильных АСБ является непростой задачей. В частности, признанный «золотой стандарт» диагностики ишемической болезни сердца и оценки состояния коронарных артерий – коронароангиография – не позволяет охарактеризовать консистенцию АСБ, толщину и прочность её покрышки, что значимо снижает прогностическую ценность исследования. Поэтому ведутся исследования по возможности использования различных инструментальных и лабораторных методов и их комбинаций для оценки стабильности АСБ. Перспективными, однако очень затратными и трудоемкими, признаются радионуклидные методы диагностики, внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Ультразвук высокого разрешения является одним из неинвазивных методов диагностики атеросклероза экстракраниальных и некоторых других периферических артерий, а также позволяет оценить морфологию атеросклеротических поражений [134, с.2764]. Однако по данным доплерографического исследования сложно судить о выраженности интимального воспаления и о метаболическом статусе АСБ.

Поэтому изучение взаимосвязи морфологических изменений АСБ, определяемых неинвазивно (УЗИ высокого разрешения, ПЭТ и др.) с уровнем системных про- и противовоспалительных цитокинов представляется очень актуальным, однако следует отметить, что исследования по данному вопросу крайне немногочисленны.

В частности, в исследовании [137, с.39] была изучена взаимосвязь между уровнем циркулирующих воспалительных маркеров и выраженностью воспаления АСБ, оцененных по поглощению 18-фтордезоксиглюкозы (18F-FDG) при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). При этом авторами была выявлена положительная взаимосвязь между накоплением 18F-FDG и большинством системных воспалительных маркеров: вч СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа ($r=0,374$; $p=0,023$). Взаимосвязь 18F-FDG-ПЭТ с концентрацией ИЛ-10 в данном исследовании не изучалась.

Puz P [140, с.254] изучал взаимосвязь между морфологией АСБ, оцененной методом дуплексного сканирования и концентрацией отдельных маркеров воспаления. За ультразвуковые признаки нестабильности АСБ принимали наличие изъязвлений поверхности бляшки, а также её гипоэхогенную (или преимущественно гипоэхогенную) структуру. При этом оказалось, что у пациентов с нестабильной структурой бляшки определялись более высокой концентрации ФНО-альфа, ИЛ-6, фибриногена и вч СРБ по сравнению с пациентами со стабильными бляшками. Однако авторам не удалось выявить существенных различий в концентрации ИЛ-10 между сравниваемыми группами.

В другом исследовании Puz P изучалась динамика ультразвуковых характеристик АСБ во взаимосвязи с динамикой цитокинов у пациентов с каротидным атеросклерозом [141, с.97]. Концентрации ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-10 измерялись в начале исследования и через 6 месяцев [141, с.97]. УЗИ контроль проводился каждые 3 месяца для выявления любого прогрессирования каротидного атеросклероза, включая увеличение степени стеноза или появление признаков нестабильности АСБ. Оказалось, что у пациентов с неблагоприятной динамикой морфологии бляшек наблюдалось увеличение концентрации всех указанных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-10 и ИЛ-6).

Таким образом, имеются единичные исследования по данной проблеме, на основании которых трудно делать какие-либо заключения, что требует продолжения исследований в данном направлении.

1.7. Прогностическая значимость концентрации фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

К настоящему времени изучена прогностическая роль только некоторых маркеров воспаления (С-реактивный белок), повышение уровня которых ассоциируется с увеличенным сердечно-сосудистым риском [78, с.308, 144, с.20]. Так, в исследовании ABC (Health, Aging and Body Composition study) (2003)

повышение С-реактивного белка (СРБ) ассоциировалось с ростом частоты хронической сердечной недостаточности и риском развития КБС [132, с.323]. В рамках исследования West of Scotland Coronary Prevention Study (2000) при проведении многофакторного анализа наиболее тесная и достоверная связь с первичными острыми сердечно-сосудистыми событиями была выявлена для СРБ и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2) [82, с.553]. В то же время роль других цитокинов (в том числе ФНО-альфа, интерлейкин-10) остается недостаточно ясной.

В частности, в исследовании [19, с.39] было показано, что уровень ФНО-альфа, определяемый на 10-е сутки ОИМ, имел диагностическое значение для выделения группы повышенного риска в отношении развития постинфарктного ремоделирования миокарда и развития сердечной недостаточности. В других исследованиях данный маркер значимо увеличивал риск летальных исходов после ОКС или риск развития систолической дисфункции миокарда [5, с.24].

В исследовании [10, с.51] концентрация ФНО-альфа более 14,9 пг/мл ассоциировалась с повышением относительного риска развития любых сердечно-сосудистых катастроф в 2,5 раза в течение 12 месяцев наблюдения после ОКС. Однако авторы при этом подчеркивают, что «... несмотря на определенную предикторную способность ФНО-альфа, его диагностические возможности значительно уступают всем известным шкалам стратификации риска осложнений инфаркта миокарда...».

Шевченко О.П. [30, с.52], наблюдая за 97 пациентами с исходно стабильным течением КБС показали, что у пациентов с уровнем ФНО-альфа более 20 пг/мл существенно повышается риск неблагоприятного прогноза вследствие смерти от ССЗ, острых церебральных и кардиальных событий ($p=0,038$). В рамках исследования C-ALPHA также было продемонстрировано возрастание числа коронарных событий у больных с КБС с высоким уровнем ФНО-альфа в крови.

В то же время отметим, что в исследовании [130, с.28] Моусо О.М. и соавт., авторам не удалось выявить ассоциацию концентрации ФНО-альфа с прогнозом пациентов после ОКС без подъема сегмента ST.

Итак, данные литературы в основном свидетельствуют о нарастании сердечно-сосудистого риска и повышении числа неблагоприятных исходов при высокой концентрации ФНО-альфа у больных с ОКС или стабильным течением КБС. В то же время нам не встретилось источников о влиянии уровня ФНО-альфа на прогноз заболевания при ЭГ.

В отношении прогностической значимости концентрации ИЛ-10 были получены менее однозначные результаты. В частности, Heeschen С. [89, с.211] при наблюдении за 547 пациентами с ОКС в рамках исследования CARTURE продемонстрировал, что повышенные уровни сывороточного ИЛ-10 сопряжены с более благоприятным прогнозом. Сходные данные приводят Anquera I. [40, с.811], которые, анализируя неблагоприятные исходы у 127 больных с тяжелой нестабильной стенокардией, выявили повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с исходно низкими значениями концентрации ИЛ-10.

С другой стороны, необходимо привести исследование Cavusoglu E. [56, с.724], которое анализировало возникающие сердечно-сосудистые события у больных с ОКС в течение 5 лет наблюдения. При этом авторами было показано, что высокий уровень ИЛ-10 у больных с ОКС, напротив, является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Некоторую ясность в вопросе о прогностической значимости ИЛ-10 при ОКС, КБС и некоторых заболеваниях сердца вносит недавний систематический обзор, проведенный Ni S.H. [133, с.37]. Авторами было показано, что высокие уровни ИЛ-10 были в значительной степени связаны с негативным прогнозом у пациентов с не ишемической патологией (ОР-1,10; 95% ДИ 1,01-1,20; $p=0,043$), но дифференцировано связаны с прогнозом у пациентов с ишемической этиологией. Так, если высокий уровень ИЛ-10 определялся до чрескожного вмешательства (ЧКВ), то риск неблагоприятных исходов резко возрастал (ОР-4,90; 95% ДИ 1,24-19,30; $p<0,001$), а если после ЧКВ – сердечно-сосудистый

риск, напротив, понижался (ОР-0,57; 95% ДИ 0,43-0,75; p=0,023). Авторы делают заключение, что концентрация ИЛ-10 может быть дифференцировано связана с прогнозом у кардиальных пациентов в зависимости от типа патологии, стадии заболевания и влияния других провоспалительных факторов. Следует отметить, что нам не удалось обнаружить исследований, посвященных прогностической значимости концентрации ИЛ-10 у больных с ЭГ.

Резюме

Исследования последних лет свидетельствуют о возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, в развитии ЭГ и ее осложнений, в первую очередь атеросклеротического генеза. Наиболее важными для развития ССЗ, в том числе ЭГ и атеросклероза, ремоделирования миокарда и формирования синдрома ХСН, являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-альфа, а также их антагонистических цитокинов, в частности, ИЛ-10.

Следует отметить, что, несмотря на длительный период изучения и огромное число экспериментальных работ, влияние указанных цитокинов на развитие ряда сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего атеросклеротического генеза, остается предметом оживленных дискуссий. В частности, имеются немногочисленные и противоречивые данные о влиянии ФНО-альфа и ИЛ-10 на процессы кардиального ремоделирования при ЭГ. Причинами различных результатов могут быть как несопоставимость обследованных групп пациентов (больные с ЭГ, КБС, ХСН), так и цитокин-цитоклиновые и цитокин-рецепторные взаимодействия у таких пациентов.

Данные литературы в основном свидетельствуют о нарастании сердечно-сосудистого риска и повышении числа неблагоприятных исходов при высокой концентрации ФНО-альфа у больных с ОКС или стабильном течении КБС. В то же время нам не встретилось источников о влиянии уровня ФНО-альфа на прогноз заболевания при ЭГ. В отношении прогностической значимости концентрации ИЛ-10 были получены менее однозначные результаты. Ряд

авторов считают, что концентрация ИЛ-10 может быть дифференцированно связано с прогнозом у кардиальных пациентов в зависимости от типа патологии, стадии заболевания и влияния других провоспалительных факторов. При этом отметим, что нам не удалось обнаружить исследования, посвященные прогностической значимости концентрации ИЛ-10 у больных с ЭГ.

Обращает на себя внимание единичность исследований по изучению взаимосвязи морфологических изменений АСБ, определяемых неинвазивно (в том числе с помощью УЗИ высокого разрешения) с уровнем системных про- и противовоспалительных цитокинов, что представляется весьма актуальным и может помочь в выявлении нестабильных атеросклеротических поражений и «уязвимых пациентов».

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Контингент обследованных лиц и общая характеристика работы

Объект исследования. Для выполнения поставленных в работе цели и задач было обследовано 156 больных с ЭГ в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $55,8 \pm 7,5$ лет), в том числе 57 женщин и 99 мужчин. Критериями исключения из исследования явились пациенты со вторичными формами АГ, перенесшие ИМ или МИ, или эпизод нестабильной стенокардии менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование, больные с высоким функциональным классом ХСН (III ФК и выше), имеющие печеночную или почечную недостаточность, онкологические заболевания, а также острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в течение 2 недель до включения в исследование.

Наиболее частой сопутствующей патологией среди всех обследованных пациентов явилась стабильная КБС (у 68 респондентов (43,5%), в том числе у 4 больных (2,5%) – постинфарктный кардиосклероз. У 9 пациентов (5,8%) выявлялись признаки компенсированной сердечной недостаточности, у 12 больных (7,6%) – сахарный диабет 2 типа с хорошим гликемическим контролем, у 117 больных (75%) – каротидный атеросклероз. У 66 пациентов (42,3%) определялось ожирение, ИМТ в среднем по группе составил $31 \pm 4,7$ кг/м², средний уровень САД - 163 ± 25 мм.рт.ст., средний уровень ДАД - 97 ± 12 мм.рт.ст., уровень глюкозы сыворотки крови в среднем по группе составил $5,18 \pm 1,26$ ммоль/л, креатинина - 97 ± 36 мкмоль/л. Средние показатели липидного спектра у обследованных пациентов были следующими: ОХС – $5,16 \pm 1,13$ ммоль/л, ТГ – $2,1 \pm 0,9$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $3,32 \pm 0,99$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,85 \pm 0,21$ ммоль/л.

Пациенты до включения в исследование получали следующие группы лекарственных препаратов: ингибиторы системы РАС – 76 больных (48,7%), антагонисты кальция – 46 больных (29,5%), бета-адреноблокаторы – 70 (44,9%), диуретики – 18 пациентов (11,5%), ацетилсалициловую кислоту – 45 больных

(28,8%), статины – 8 (5,1%).

Предмет исследования. Для решения основных аналитических задач исследования, все пациенты были разделены на группы: 1) в зависимости от вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ; 2) в зависимости от ультразвуковых характеристик АСБ.

Для решения первой задачи все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от массы миокарда ЛЖ и относительной толщины его стенок. В первую группу вошли 73 пациента с нормальной геометрией ЛЖ (нормальная масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и относительная толщина стенок (ОТС)). Эта группа в дальнейшем выступала в качестве референсной, с которой сравнивали характеристики пациентов других групп. Во вторую – 10 пациентов с концентрическим ремоделированием (нормальная ММЛЖ и увеличенная ОТС), в третью группу вошли 16 пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ (наличие ГЛЖ и увеличение ОТС). И, наконец, четвертую группу составили 57 пациентов с эксцентрической ГЛЖ (наличие ГЛЖ и нормальная ОТС).

Для решения второй задачи при описании структурных характеристик АСБ и определения локальных гемодинамических дефектов мы использовали общепринятую классификацию Gray-Weale АС и соавт. (1988). При этом выделяли 3 группы пациентов. В 1-ю группу были включены 48 пациентов с однородными гиперэхогенными бляшками, во 2-ю – 56 больных с преимущественно гиперэхогенными АСБ (более 50% участков), в 3-ю группу вошли 13 пациентов с анэхогенными, низкой ультразвуковой плотности АСБ или с преимущественно гипозоногенными средней плотности АСБ (более 50% участков средней плотности). Контрольную группу составили 39 больных ЭГ без атеросклеротического поражения каротидных артерий.

Всем пациентам были проведены общеклинические обследования, биохимические исследования, эхокардиографическое исследование, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, а также определение концентрации ФНО-альфа и ИЛ-10 сыворотки крови.

Для проведения проспективного наблюдения из общей группы больных

случайным образом была отобрана когорта из 90 пациентов, которые не отличались от общей выборки по возрасту, полу и тяжести заболевания. Период наблюдения составлял от 20 до 26 месяцев (медиана наблюдения – 24 месяца). По завершении срока наблюдения всем пациентам помимо клинического и биохимического исследования проводилось эхокардиографическое исследование, а также ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен биоэтическим комитетом Кыргызско-Российского Славянского университета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-биохимические исследования

Всем больным были проведены общеклинические исследования: измерение роста, веса, индекса массы тела, объема талии, АД и ЧСС, а также измерение биохимических показателей крови: уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом его почечного клиренса по формуле MDRD, уровня ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и триглицеридов.

АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью anerоидного сфигмоманометра в положении пациента сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (ВОЗ, 1986). Для определения наличия избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах с последующим расчетом индекса массы тела по Кетле: $\text{вес(кг)}/\text{рост(м}^2\text{)}$. Для выявления лиц с абдоминальным ожирением производилось измерение окружности талии на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При окружности талии

более 94 см. у мужчин и более 80 см. у женщин диагностировали абдоминальное ожирение.

Кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены в положении сидя, утром натощак после 12-ти часового ночного перерыва между приемами пищи. Содержание глюкозы, креатинина, общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA («Beckman», США). При этом концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности вычислялась по формуле Friedewald (1972):

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2) - \text{ЛПВП}$$

2.2.2. Определение концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10

Для определения концентрации ФНО-альфа и ИЛ-10 проводилась пункция локтевой вены в положении сидя, утром натощак. После чего в течение первых 4 часов после пункции выполнялось центрифугирование полученной крови с отделением сыворотки. Выделенная сыворотка в количестве 1 мл. разливалась в пробирки «Eppendorf». Собранные образцы, согласно инструкции, в течении 24 часов при температуре +6°C находились в холодильнике, после чего перемещались в морозильный шкаф «GDF – 6385» (Германия), где хранились при температуре -86°C до проведения лабораторной процедуры тестирования.

Определение массы ФНО-альфа и ИЛ-10 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест систем фирмы «ЦИТОКИН–СТИМУЛ–БЕСТ», г. Новосибирск (Россия). Исследование проведено на базе Кыргызско-Индийского горного биомедицинского научного центра (выполнено зав. научно-диагностической лабораторией Сатиевой Н.С.).

2.2.3. Методика эхокардиографического исследования

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате IE 33 фирмы Philips (США) в стандартном положении исследуемого на спине (Мадиярова Ы.М., НЦКТ). Исследование выполнялось в утренние часы, натощак после предварительного 15-минутного отдыха. Количественная оценка размеров камер сердца, массы и функции желудочков проводилась согласно рекомендации Американского эхокардиографического общества (ASE) совместно с Европейской ассоциацией специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) (2015). По стандартной методике определяли конечно-диастолические (КДР) и конечно-систолические (КСР) размеры полости левого желудочка, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, толщину задней стенки в диастолу (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), фракцию выброса левого желудочка (ФВ), ударный объем ЛЖ (УО).

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Cube:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - (\text{КДР})^3) + 0,6$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определялся делением ММЛЖ на площадь поверхности тела:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}/S$$

где: S - площадь поверхности тела (м^2).

Наличие ГЛЖ признавалось в том случае, если толщина задней стенки левого желудочка и/или толщина межжелудочковой перегородки составляла 12 мм. и более, а величина индекса массы миокарда левого желудочка, соотнесенная к площади поверхности тела, равнялась или превышала $115 \text{ г}/\text{м}^2$ у мужчин и $95 \text{ г}/\text{м}^2$ у женщин.

Относительную толщину стенок (ОТС) рассчитывали, как

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})/\text{КДР}$$

Об увеличенной ОТС говорили при ее превышении 0,42.

Нормальной геометрией ЛЖ считали, если у пациента определялась нормальная ММЛЖ и ОТС. Концентрическим ремоделированием миокарда считали респондентов с нормальной ММЛЖ и увеличенной ОТС, концентрической гипертрофией ЛЖ признавали наличие ГЛЖ и увеличение ОТС. И, наконец, пациентов с эксцентрической ГЛЖ отличало наличие ГЛЖ и нормальная ОТС.

2.2.4. Дуплексное сканирование сонных артерий

Состояние сонных артерий исследовалось на ультразвуковом сканере IE 33 фирмы Philips (США) (Турусбекова А.К., НЦКТ). Общую сонную артерию сканировали в продольном сечении с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц, изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на электронный носитель информации. При дуплексном сканировании каротидного бассейна исследовались бифуркация брахиоцефального ствола, дистальный, средний и проксимальный отделы ОСА, бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней сонной и наружной сонной артерий с обеих сторон.

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) измерялась в средней трети по задней стенке ОСА в местах, свободных от АСБ, как расстояние от внутренней границы между просветом артерии и интимой до границы между медией и адвентицией.

При наличии атеросклеротического поражения максимальная ТИМ составляла поперечный размер АСБ, ТИМ и липидные депозиты. При наличии множественного поражения учитывался размер бляшки, имеющей наибольший поперечный размер. АСБ считалось локальное утолщение ТИМ более 1,5 мм., согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (2013). Степень стенозирования сосуда определялась исходя из соотношения диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру «референтного» сегмента сосуда, в

качестве которого выступал предполагаемый/должный диаметр сонной артерии на уровне максимального сужения (использовались критерии рандомизированного исследования European Carotid Trialists (ECST), 1991).

Для описания структурных характеристик атеросклеротической бляшки использовалась классификация Gray-Weale AC и соавт. (1988), согласно которой выделяется 5 типов АСБ: I – анэхогенные, низкой ультразвуковой плотности АСБ; II – преимущественно гипоэхогенные, средней плотности АСБ (более 50% участков средней плотности); III – преимущественно эхогенные (более 50% участков); IV – однородные гиперэхогенные АСБ; V – неклассифицированные бляшки, АСБ с кальцинозом.

При оценке эхогенности структурных компонентов АСБ за условный эталон принималась эхогенность просвета сосуда и эхогенность адвентиции. Так, гипоэхогенный компонент АСБ считался сопоставимым с эхогенностью просвета сосуда, компонент средней плотности – с эхогенностью прилежащих мышечных тканей, гиперэхогенный компонент – превосходил адвентицию по плотности (Adeseum GA et al., 2012).

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка, Лилефорса и Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Для оценки различий между 3-мя группами и более использовался дисперсионный анализ ANOVA с последующим post-hoc анализом и попарным сравнением групп с помощью LSD-теста. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Для оценки нарастания сердечно-сосудистых осложнений за период наблюдения было проведено построение кривой Каплана-Майера. Для

оценки прогностической значимости метаболических, гемодинамических факторов и цитокинов в развитии ремоделирования миокарда применялся многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Для оценки этих же факторов в развитии нестабильности АСБ использовался метод логистической регрессии. В последующем, для выявленных таким методом риск-факторов, оценивалась сила их влияния на развитие нестабильных бляшек с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Кроме этого проводился анализ их чувствительности и специфичности, а также прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста. Различия считались значимыми при достижении вероятности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА И ИНТЕРЛЕЙКИН-10: ВЗАИМОСВЯЗЬ С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И НАЛИЧИЕМ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1. Концентрация фактор некроза опухолей-альфа и интерлейкин-10 у больных эссенциальной гипертензией с учетом возраста и пола

При анализе распределения показателей концентрации ФНО-альфа среди обследованных нами больных, средний уровень данного цитокина по группе составил $8,48 \pm 1,47$ пг/мл (рисунок 3.1) без существенных гендерных различий ($8,48 \pm 1,53$ пг/мл у мужчин и $8,49 \pm 1,37$ пг/мл у женщин, $p > 0,05$).

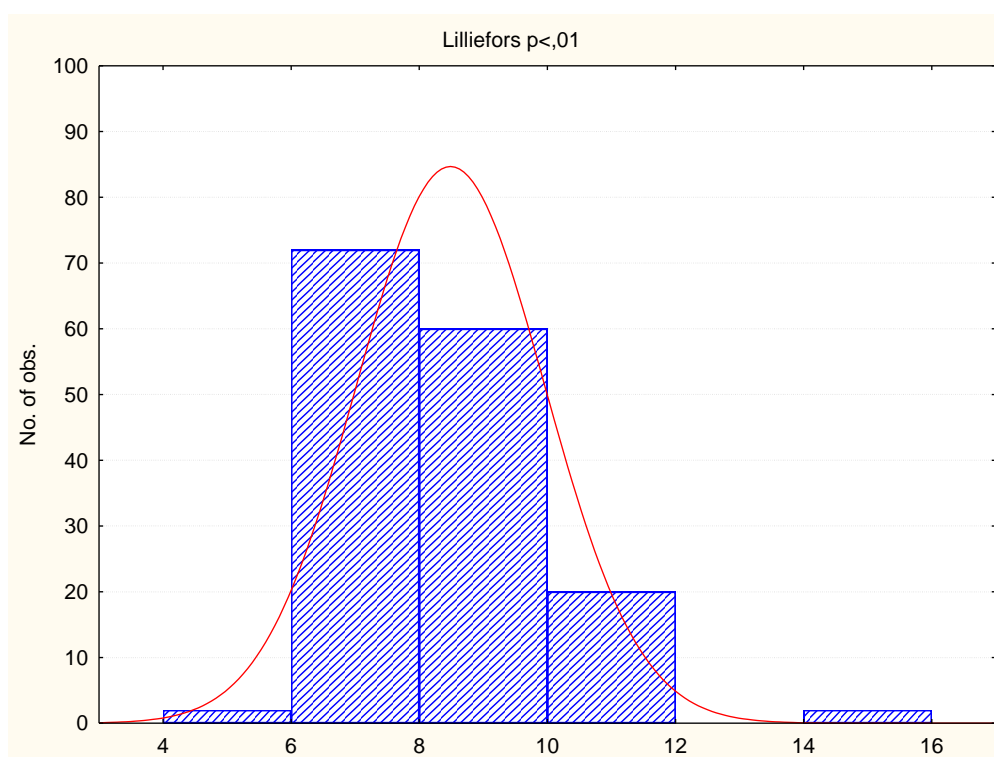


Рисунок 3.1 - Распределение концентрации ФНО-альфа у больных эссенциальной гипертензией

При этом отсутствовала значимая корреляционная взаимосвязь концентрации ФНО-альфа с возрастом, среди обследованных больных эссенциальной гипертензией ($r=-0,01$; $p>0,05$) (рисунок 3.2).

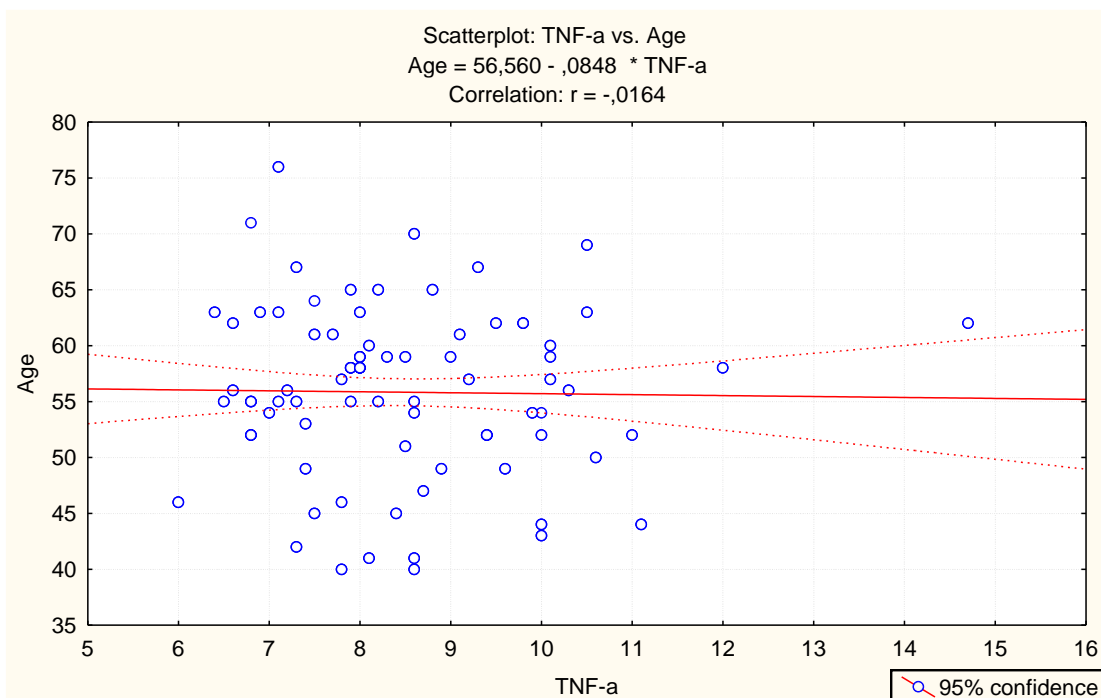


Рисунок 3.2 - Взаимосвязь концентрации ФНО-альфа с возрастом у больных эссенциальной гипертензией

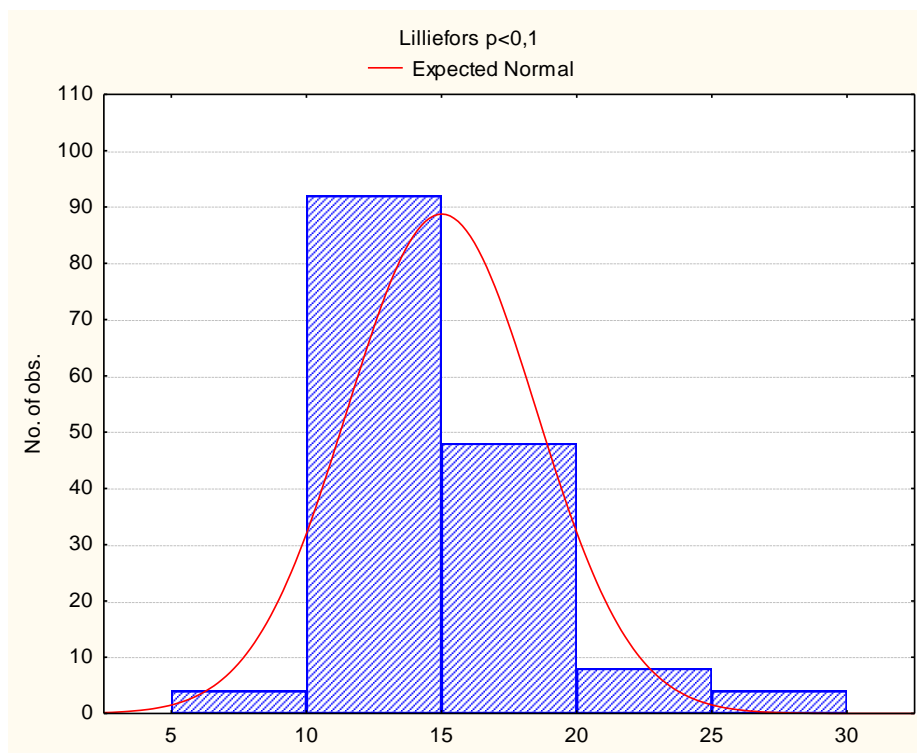


Рисунок 3.3 - Распределение концентрации ИЛ-10 среди обследованных больных эссенциальной гипертензией

Концентрация ИЛ-10 в среднем по группе составила $15,0 \pm 3,5$ пг/мл без существенных гендерных различий (у мужчин $15,3 \pm 3,3$ пг/мл, у женщин $14,3 \pm 3,7$ пг/мл, $p > 0,05$) (рисунок 3.3). Не выявлено значимой корреляции уровня ИЛ-10 с возрастом ($r = 0,10$; $p > 0,05$) (рисунок 3.4).

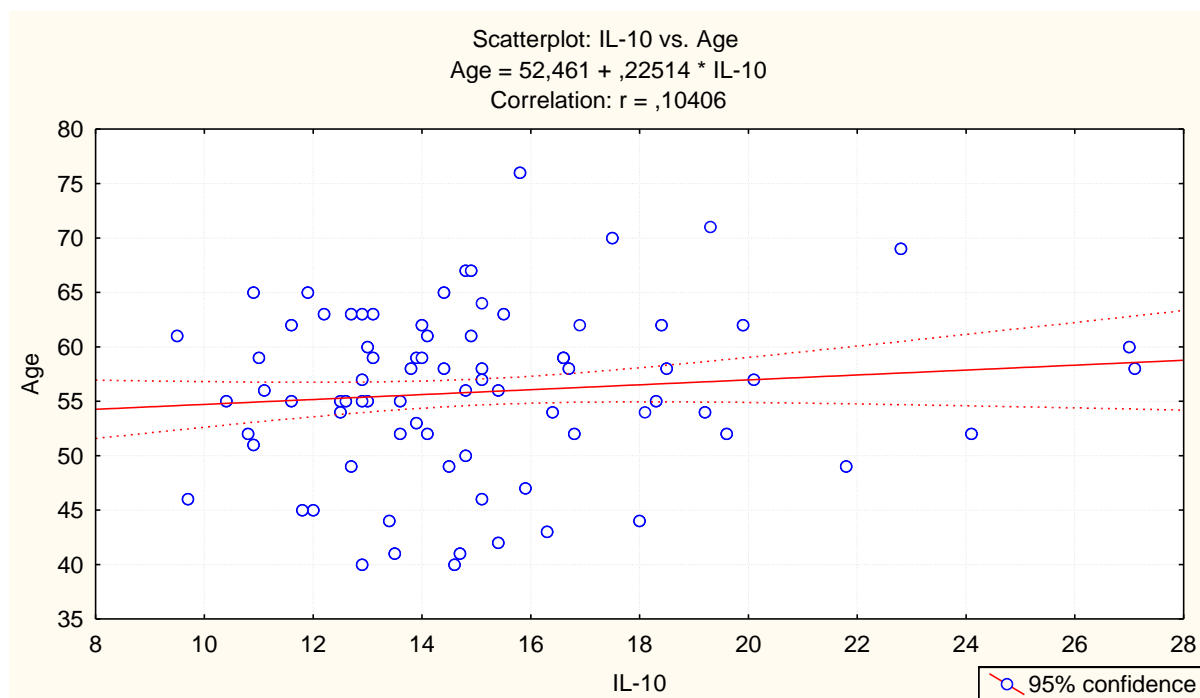


Рисунок. 3.4 - Взаимосвязь концентрации ИЛ-10 с возрастом у больных эссенциальной гипертензией

Итак, в исследуемой группе пациентов с ЭГ концентрации ФНО-альфа и ИЛ-10 носило нормальный характер. При этом концентрация цитокинов не зависела от пола и возраста пациентов.

3.2. Анализ ассоциации концентрации фактор некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 с метаболическими и гемодинамическими факторами

При анализе ассоциации концентрации ФНО-альфа с метаболическими и гемодинамическими факторами были получены следующие результаты. Оказалось, что содержание ФНО-альфа в сыворотке крови значимо негативно коррелировало с уровнем как систолического ($r = -0,23$; $p < 0,01$) (рисунок 3.5), так и диастолического АД ($r = -0,19$; $p < 0,05$) (рисунок 3.6).

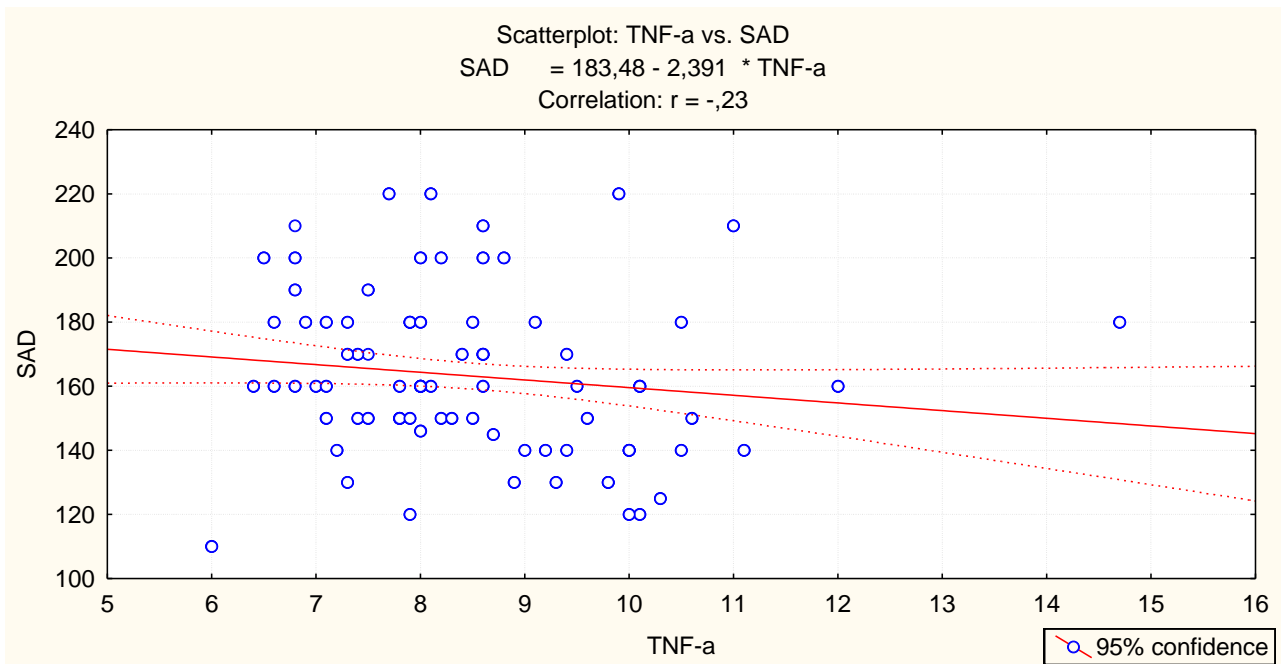


Рисунок 3.5 - Взаимосвязь концентрации ФНО-альфа с уровнем систолического АД среди обследованных пациентов

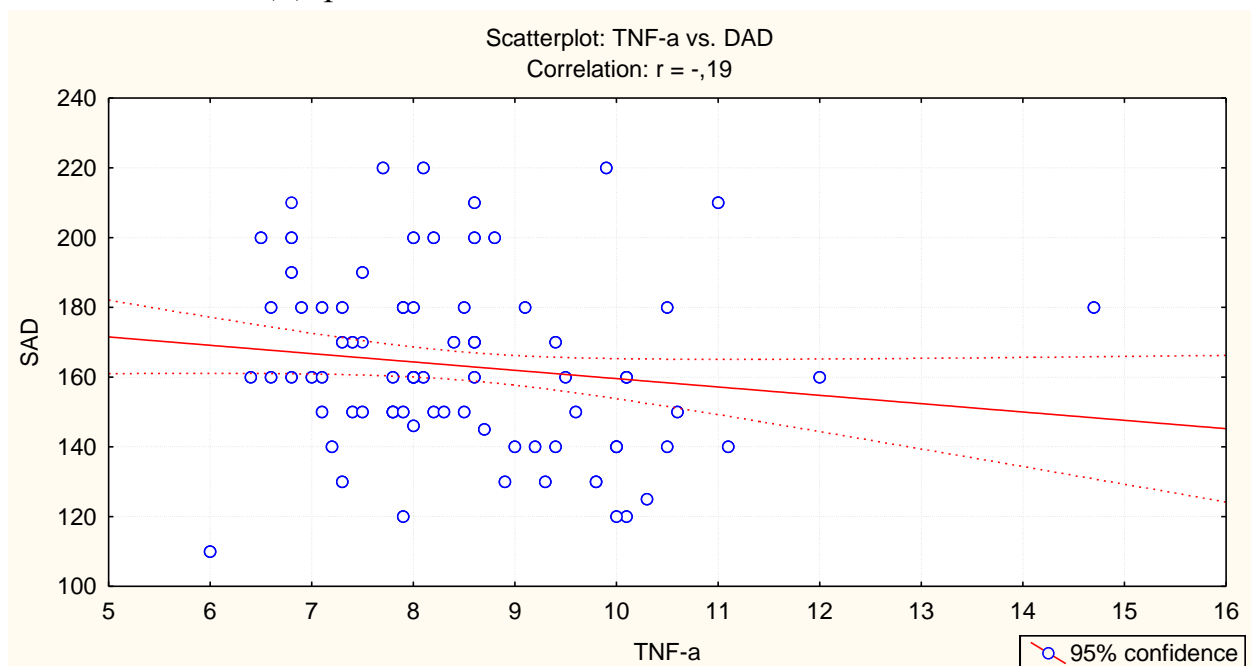


Рисунок 3.6 - Взаимосвязь концентрации ФНО-альфа с уровнем диастолического АД среди обследованных пациентов

В то же время нами не было выявлено существенных ассоциаций между концентрацией ФНО-альфа, с одной стороны, и показателями липидного спектра, глюкоза крови, СКФ и свертывающей системой крови – с другой стороны ($p > 0,05$).

При анализе взаимосвязи уровня ИЛ-10 с гемодинамическими и метаболическими факторами риска были выявлены значимые гендерные различия в изучаемых ассоциациях. Так, оказалось, что у мужчин выявлялась существенная негативная корреляция уровня ИЛ-10 с ХС-ЛПВП ($r=-0,35$; $p<0,001$) (рисунок 3.7), в то время как у женщин – с уровнем систолического АД ($r=-0,35$; $p<0,001$), общего холестерина ($r=-0,35$; $p<0,001$), ХС-ЛПВП ($r=-0,35$; $p<0,001$) и ХС-ЛПНП ($r=-0,35$; $p<0,001$).

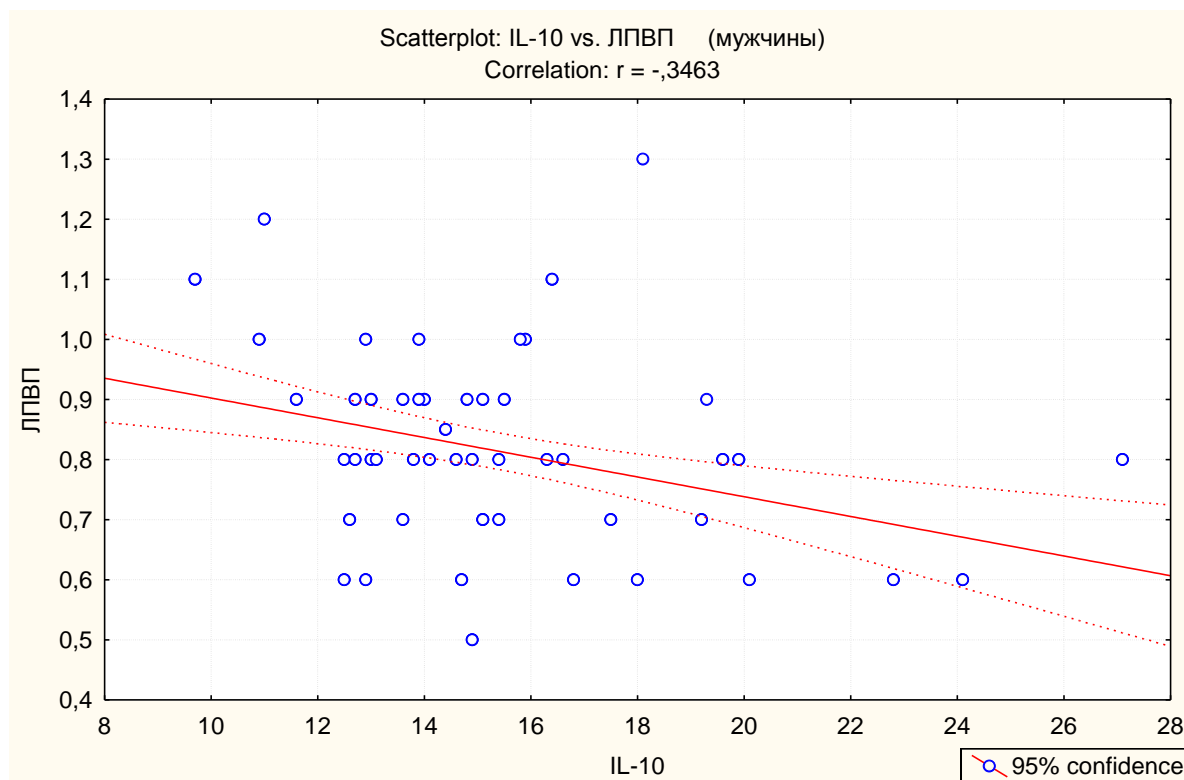


Рисунок 3.7 - Взаимосвязь концентрации ИЛ-10 с уровнем ХС-ЛПВП среди обследованных пациентов-мужчин

В то же время нами не было обнаружено существенных корреляций уровня данного цитокина с содержанием глюкоза крови, показателями свертывающей системы и СКФ ($p>0,05$).

Итак, у больных эссенциальной гипертензией концентрация ФНО-альфа значимо ассоциировалась с уровнем АД, что, возможно, свидетельствует о наличии прямого гипотензивного эффекта у данного цитокина и предполагает его моделирующее влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии. Выявлены гендерные различия во взаимосвязи уровня ИЛ-10 с показателями

гемодинамики и липидного спектра: у мужчин отмечается корреляция с ХС-ЛПВП, у женщин – с уровнем систолического АД, ОХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП.

3.3. Цитокиновый статус у пациентов с эссенциальной гипертензией с различными типами ремоделирования миокарда левого желудочка

В настоящее время широко применяется термин «гипертензивное сердце», под которым понимают функциональные и структурные изменения в миокарде вследствие возникновения и прогрессирования ЭГ. ГЛЖ являясь основным компонентом гипертензивного сердца, значительно ухудшает прогноз болезни и является самостоятельным риск-фактором развития сердечной недостаточности, острых форм КБС, аритмий и внезапной смерти. Вместе с тем, ГЛЖ является далеко не единственным проявлением гипертензивного сердца. С развитием эхокардиографических методов исследования и углубленным изучением данной проблемы стало очевидным, что анатомические изменения ЛЖ при ЭГ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. В части случаев происходит изменение его геометрии, регистрируемое ещё до развития явной ГЛЖ, что получило название «ремоделирование миокарда». Описаны 4 основные геометрические модели сердца у больных ЭГ: концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование и нормальная геометрия ЛЖ. Указанные варианты адаптации сердца при ЭГ тесно связаны с показателями центральной и периферической гемодинамики. При этом рядом авторов было продемонстрировано, что геометрическая модель ЛЖ, независимо от его массы имеет самостоятельное прогностическое значение и во многом определяет частоту развития осложнений при ЭГ.

Известно, что основная роль в развитии ремоделирования миокарда принадлежит гемодинамическому фактору. Кроме этого, подчеркивается роль генетической детерминированности в развитии ГЛЖ, а также нейро-гуморальных влияний, в частности активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Исследования последних лет свидетельствуют о

возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной воспалительными цитокинами, в развитии гипертрофии миокарда у больных ЭГ.

Поэтому далее нам представилось важным изучить цитокиновый статус (концентрацию ФНО-альфа и ИЛ-10) у больных ЭГ с различными вариантами ремоделирования миокарда.

Для этого, как указывалось в разделе «Материал и методы исследования», все пациенты по данным эхокардиографического исследования были разделены на 4 группы в зависимости от массы миокарда ЛЖ и относительной толщины его стенок. В первую группу вошли 73 пациента с нормальной геометрией ЛЖ (нормальная масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и относительная толщина стенок (ОТС)). Эта группа в дальнейшем выступала в качестве референсной, с которой сравнивали характеристики пациентов других групп. Во вторую – 10 пациентов с концентрическим ремоделированием (нормальная ММЛЖ и увеличенная ОТС), в третью группу вошли 16 пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ (наличие ГЛЖ и увеличение ОТС). И, наконец, четвертую группу составили 57 пациентов с эксцентрической ГЛЖ (наличие ГЛЖ и нормальная ОТС). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.1.

Как из неё следует, больные ЭГ с концентрическим ремоделированием (КР) были сопоставимы с референсной группой (группа пациентов с нормальной геометрией ЛЖ) по возрасту, полу, индексу массы тела, уровню сахара и липидов крови, концентрации фибриногена, а также состоянию почечной функции. Группы не различались по распространенности абдоминального ожирения, атеросклеротического поражения сонных артерий и частоте КБС ($p > 0,05$). Однако, у больных ЭГ с КР уровень диастолического АД, в значительной степени отражающий состояние периферического русла и артериол, у пациентов с КРЛЖ в среднем по группе, составив 104 ± 10 мм.рт.ст. оказался значимо выше в сравнении со значениями аналогичного показателя больных ЭГ референсной группы (94 ± 13 мм.рт.ст., $p < 0,025$).

Больные ЭГ с концентрической ГЛЖ в сравнении с референсной группой имели существенно более высокий уровень систолического (175 ± 25 мм.рт.ст.

против 160 ± 28 мм.рт.ст. соответственно, $p < 0,05$) и диастолического АД (102 ± 8 мм.рт.ст. против 94 ± 13 мм.рт.ст. соответственно, $p < 0,025$), большую величину окружности талии (107 ± 12 см. против 100 ± 9 см. соответственно, $p < 0,01$) и чаще страдали ожирением (75% против 42,4% соответственно, $p < 0,01$). При этом в этой группе пациентов определялся наиболее высокий среди всех групп средний уровень сахара крови ($5,88 \pm 2,78$ ммоль/л) и они чаще страдали сахарным диабетом. В то же время у больных ЭГ с концентрической ГЛЖ определялся более низкий уровень ОХ и ХС-ЛПНП в сравнении с референсной группой ($p < 0,01$). По уровню фибриногена, состоянию почечной функции, распространенности каротидного атеросклероза и КБС группы значимо не различались ($p > 0,05$) (таблица 3.1).

Среди пациентов с эксцентрической ГЛЖ было больше мужчин (82% против 57,5% в контроле, $p < 0,01$), они имели более высокий ИМТ ($32,7 \pm 4,9$ кг/м² против $29,7 \pm 4,1$ кг/м² в контроле, $p < 0,001$), объем талии (107 ± 11 см. против 100 ± 9 см. в контрольной группе, $p < 0,001$) и чаще страдали ожирением (75,4% против 42,4% в контрольной группе, $p < 0,001$). Среди больных этой группы отмечались наиболее низкие значения ХС-ЛПВП и регистрировалось нарушение почечной функции в виде умеренного повышения уровня креатинина и гиперфльтрации (таблица 3.1). По уровню АД, сахара крови, уровню фибриногена, а также распространенности каротидного атеросклероза и КБС группа пациентов с эксцентрической ГЛЖ значимо не отличалась от референсной группы ($p > 0,05$).

Таблица 3.1 - Клинико-функциональная характеристика больных эссенциальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования миокарда (дисперсионный анализ ANOVA)

Показатель	НГ (1)	КРЛЖ (2)	КГЛЖ (3)	ЭГЛЖ (4)	F*	p
N	73	10	16	57	-	-
Возраст, лет	55,8±7,6	52,6±5,2	54,8±5,7	56,6±8,2	0,90; н/з	н/з
Пол, м (%)	42 (57,5%)	2 (20%)	8 (50%)	47 (82%)	-	p1-4<0,01; p2-4<0,001
САД, мм.рт.ст.	160±28	158±20	175±25	163±21	2,49; =0,05	p1-3<0,05
ДАД, мм.рт.ст.	94±13	104±10	102±8	99±11	3,21; <0,025	p1-2<0,025; p1-3<0,025
ИМТ, кг/м ²	29,7±4,1	30,4±3,2	30,9±2,6	32,7±4,9	4,84; <0,005	p1-4<0,001
Ожирение, п (%)	31 (42,4%)	4 (40%)	12 (75%)	43 (75,4%)	-	p1-4<0,001; p1-3<0,025
ОТ, см	100±9	101,4±7,3	107±12	107±11	6,18; <0,001	p1-3<0,01; p1-4<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,32±1,12	4,73±0,66	5,88±2,78	4,90±0,60	3,49; <0,025	p2-3<0,025; p3-4<0,01
ОХС, ммоль/л	5,30±1,12	5,29±1,47	4,55±0,89	5,15±1,12	1,96; н/з	p1-3<0,025
ТГ, ммоль/л	2,10±1,10	2,31±0,72	1,87±0,81	2,01±0,74	0,64; н/з	н/з
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,90±0,21	1,02±0,33	0,82±0,12	0,76±0,14	7,77; <0,001	p1-4<0,001; p2-3<0,025; p2-4<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,36±0,86	3,54±0,94	2,65±0,83	3,41±1,12	2,94; <0,05	p1-3<0,01; p2-3<0,05; p3-4<0,01
Фибриноген, мг/л	4180±1079	4706±1285	4607±1066	4233±1500	0,43; н/з	н/з
Креатинин, мкмоль/л	92±23	75±11	107±83	108±86	0,28; н/з	н/з
СКФ, мл/мин	90±30	103±20	102±36	104±43	0,12; н/з	p1-4<0,025
КАС, п (%)	53 (72,6%)	8 (80%)	12 (75%)	35 (61,4%)	-	н/з
КБС, п (%)	32 (43,8%)	6 (60%)	8 (50%)	22 (38,6%)	-	н/з

Примечание :

1. КАС – каротидный атеросклероз;
2. н/з – не значимо;
3. F – критерий Фишера.

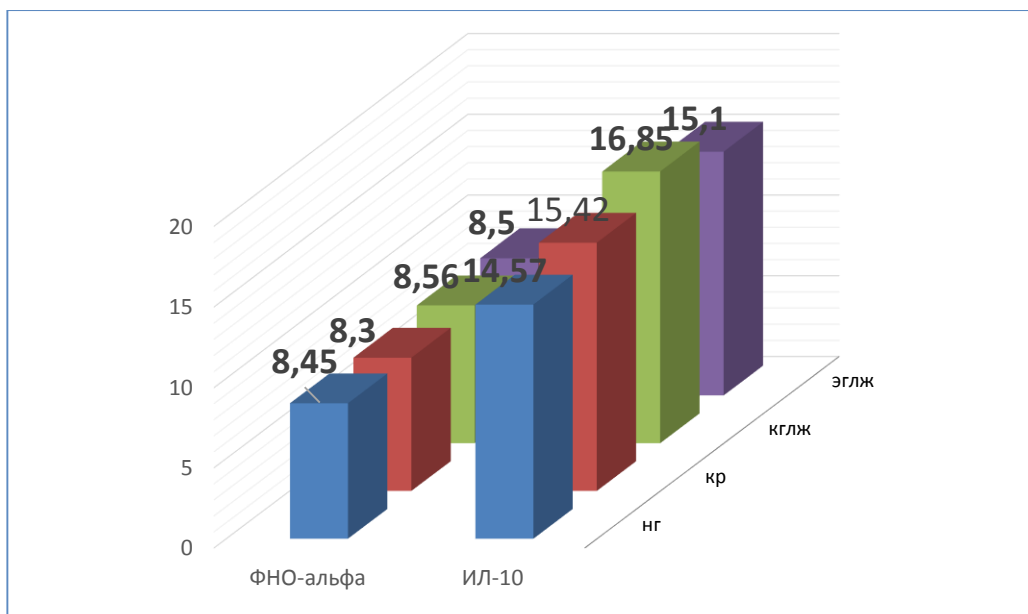


Рисунок 3.8 - Концентрация ФНО-альфа у больных эссенциальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования миокарда

Далее нами была изучена концентрация цитокинов (ФНО-альфа и ИЛ-10) в выделенных группах больных. Как следует из данных, представленных на рисунке 3.8 - нами не было выявлено ассоциации между концентрацией ФНО-альфа и различными вариантами ремоделирования ЛЖ у больных ЭГ. Так, концентрация ФНО-альфа у больных ЭГ с КРЛЖ составила $8,30 \pm 0,92$ пг/мл, с концентрической ГЛЖ – $8,56 \pm 1,56$ пг/мл, с эксцентрической ГЛЖ – $8,50 \pm 1,72$ пг/мл и значимо не отличалась от значений данного показателя в референсной группе ($8,45 \pm 1,42$ пг/мл, $p > 0,05$ для всех групп).

Несколько иные результаты были получены при изучении ассоциации уровня сывороточного ИЛ-10 с ремоделированием миокарда (рисунок 3.9).

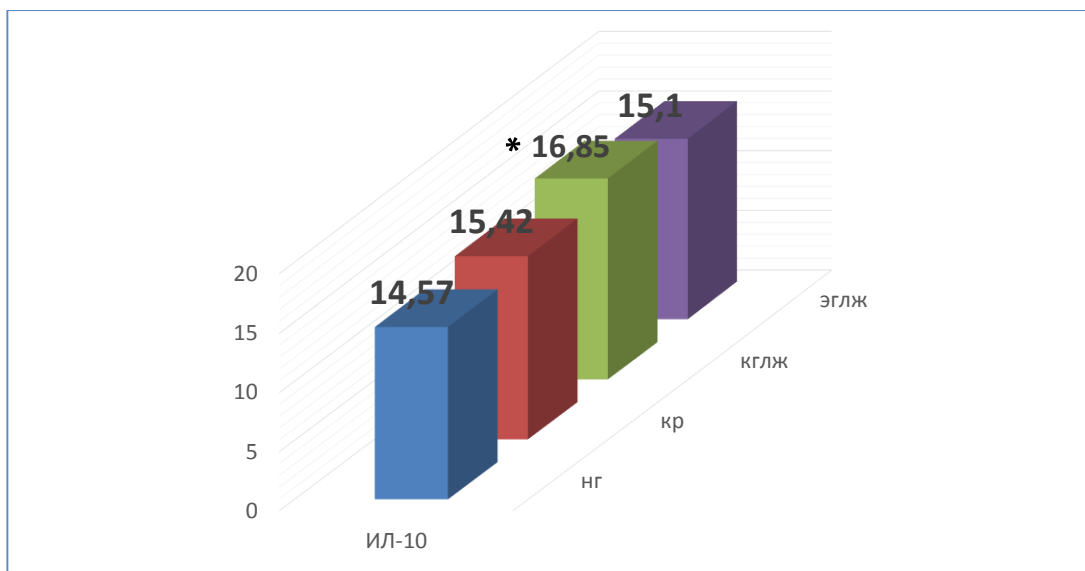


Рисунок 3.9 - Концентрация интерлейкина-10 у больных эссенциальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования миокарда
1.* - $p < 0,05$.

Оказалось, что концентрация ИЛ-10 у больных с КРЛЖ, составив $15,4 \pm 2,5$ пг/мл, и у больных с эксцентрической ГЛЖ, составив $15,1 \pm 5,3$ пг/мл, значимо не отличалась от соответствующего показателя пациентов контрольной группы ($14,5 \pm 3,5$ пг/мл, $p > 0,05$ в обоих случаях). В то же время, у больных ЭГ с концентрической ГЛЖ уровень ИЛ-10 оказался существенно выше, чем в группе пациентов с нормальной геометрией ЛЖ ($16,9 \pm 3,0$ пг/мл против $14,5 \pm 3,5$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Для выявления независимых предикторов развития того или иного варианта ремоделирования миокарда нами использовался метод логистической регрессии. Были сформированы 3 модели, соответствующие вариантам ремоделирования, а в качестве референсной группы выступила группа пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. В качестве независимых переменных в модель вошли пол, возраст, уровни систолического и диастолического АД, индекс массы тела, объём талии, СКФ, содержание холестерина, глюкоза и фибриногена сыворотки крови, а также концентрация ФНО-альфа и ИЛ-10.

При анализе полученных результатов оказалось (таблица 3.2), что:

Таблица 3.2 - Факторы, влияющие на риск развития различных вариантов ремоделирования миокарда по данным логистического регрессионного анализа*

Цитокин	КРЛЖ-10		КГЛЖ-16		ЭГЛЖ-57	
	ОР	р	ОР	р	ОР	Р
Возраст	0,86 (0,65-1,13)	н/з	0,87 (0,67-1,12)	н/з	1,08 (1,02-1,15)	=0,016
ИМТ	0,82 (0,48-1,41)	н/з	0,43 (0,21-1,10)	н/з	1,14 (0,98-1,33)	н/з
САД	1,25 (1,02-1,51)	<0,05	1,06 (0,95-1,17)	н/з	0,98 (0,95-1,01)	н/з
ДАД	1,56 (1,13-2,15)	<0,01	1,02 (0,86-1,21)	н/з	1,07 (1,00-1,14)	=0,05
АО	0,99 (0,75-1,31)	н/з	1,47 (1,16-1,87)	<0,001	0,94 (0,88-1,01)	н/з
Глюкоза крови	0,44 (0,06-3,17)	н/з	2,51 (1,15-5,51)	<0,01	0,46 (0,25-1,03)	н/з
ОХС	0,82 (0,27-2,52)	н/з	0,12 (0,02-0,57)	<0,01	0,97 (0,62-1,25)	н/з
Фибрино ген	1,0 (0,99-1,01)	н/з	0,99 (0,98-1,00)	н/з	1,00 (0,99-1,01)	н/з
СКФ	1,01 (0,97-1,05)	н/з	1,03 (0,98-1,08)	н/з	1,02 (1,00-1,04)	=0,022
ФНО- альфа	0,51 (0,07-3,35)	н/з	1,19 (0,58-2,43)	н/з	0,87 (0,60-1,25)	н/з
ИЛ-10	1,18 (0,62-2,24)	н/з	1,39 (1,01-1,92)	=0,047	1,09 (0,93-1,29)	н/з

Примечание - * - введена поправка на пол, возраст, уровни систолического и диастолического АД, индекс массы тела, объём талии, СКФ, содержание холестерина, глюкоза крови и фибриногена сыворотки крови.

независимыми факторами риска, ассоциированными с развитием концентрического ремоделирования явились уровни систолического (ОР-1,25; 95% ДИ 1,02-1,51; $p<0,05$) и диастолического АД (ОР – 1,56; 95% ДИ 1,13-2,15; $p<0,01$).

С развитием концентрической ГЛЖ выявлялась независимая ассоциация для следующих риск-факторов: наличие абдоминального ожирения (ОР-1,47; 95% ДИ 1,15-1,87; $p<0,001$), повышение глюкоза сыворотки крови (ОР-2,51; 95%

ДИ 1,15-5,51; $p < 0,01$), концентрации ИЛ-10 (ОР-1,39; 95% ДИ 1,01-1,92; $p < 0,05$) и низкий уровень ОХС (ОР-0,12; 95% ДИ 0,02-0,57; $p < 0,01$). Для развития эксцентрической ГЛЖ наиболее значимыми факторами риска явились: возраст (ОР-1,08; 95% ДИ 1,02-1,15; $p = 0,016$), уровень диастолического АД (ОР-1,07; 95% ДИ 1,00-1,14; $p = 0,05$) и повышение СКФ (ОР-1,02; 95% ДИ 1,00-1,04; $p = 0,022$).

Итак, нами не было выявлено ассоциации между концентрацией ФНО-альфа и различными вариантами ремоделирования ЛЖ у больных ЭГ. В то же время возрастание концентрации ИЛ-10 значимо ассоциировалось с развитием эксцентрической ГЛЖ.

3.4. Взаимосвязь цитокинового профиля с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией

Далее нам представилось важным изучить ассоциацию концентрации цитокинов сыворотки крови с ультразвуковыми характеристиками АСБ и признаками ее нестабильности (неровность контуров, гетерогенность атеромы с преимущественно гипоэхогенными очагами и т.д.). Для этого, как указывалось в разделе «Материал и методы исследования», для описания структурных характеристик АСБ и определения локальных гемодинамических дефектов мы использовали общепринятую классификацию Gray-Weale АС и соавт. (1988). При этом выделяли 3 группы пациентов. В 1-ю группу были включены 48 пациентов с однородными гиперэхогенными бляшками, во 2-ю – 56 больных с преимущественно гиперэхогенными АСБ (более 50% участков), в 3-ю группу вошли 13 пациентов с анэхогенными, низкой ультразвуковой плотности АСБ или с преимущественно гипоэхогенными средней плотности АСБ (более 50% участков средней плотности).

Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 3.3. Как из нее следует, пациенты 3-ей группы были несколько старше по возрасту по сравнению с пациентами 2-ой группы и не отличались по данному показателю от пациентов 1-ой группы. Кроме того, следует отметить, что в 3-ей

группе было меньше мужчин по сравнению с пациентами 1-ой группы. Больные выделенных групп значимо не различались между собой по уровню систолического и диастолического АД, ИМТ, окружности талии и частоте ожирения ($p>0,05$). При анализе биохимических показателей в сравниваемых группах оказалось, что у пациентов 3-й группы регистрировались значимо более высокие уровни общего холестерина ($6,11\pm 1,08$ ммоль/л против $5,12\pm 1,05$ ммоль/л у больных 1-й группы и $5,08\pm 1,20$ ммоль/л у больных 2-й группы, $p<0,01$) и триглицеридов ($3,67\pm 1,65$ ммоль/л против $1,91\pm 0,73$ ммоль/л у больных 1-й группы и $1,86\pm 0,61$ ммоль/л у больных 2-й группы, $p<0,001$). По содержанию фибриногена, уровню СКФ, а также частоте встречаемости КБС выделенные группы оказались сопоставимыми ($p>0,05$) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Клинико-биохимическая характеристика больных эссенциальной гипертензией с различными типами атеросклеротических бляшек (дисперсионный анализ ANOVA)*

Показатель	1-я группа (1)	2-я группа (2)	3-я группа (3)	p
n	48	56	13	-
Возраст, лет	$58,2\pm 8,0$	$55,9\pm 6,1$	$60,6\pm 3,4$	2-3<0,001
Пол, м (%)	33 (68,7%)	37 (66,0%)	5 (38,4%)	1-3<0,05
САД, мм.рт.ст.	166 ± 21	167 ± 31	157 ± 21	н/з
ДАД, мм.рт.ст.	100 ± 11	97 ± 14	94 ± 9	н/з
ИМТ, кг/м ²	$30,4\pm 4,9$	$30,3\pm 4,6$	$30,4\pm 3,8$	н/з
Ожирение, п (%)	28 (58,3%)	27 (48,2%)	6 (46,1%)	н/з
ОТ, см.	102 ± 11	103 ± 10	101 ± 7	н/з
глюкоза, ммоль/л	$5,03\pm 0,85$	$5,27\pm 1,12$	$5,93\pm 2,83$	н/з
ОХС, ммоль/л	$5,12\pm 1,05$	$5,05\pm 1,20$	$6,11\pm 1,08$	1,2-3<0,01
ТГ, ммоль/л	$1,91\pm 0,73$	$1,86\pm 0,61$	$3,67\pm 1,65$	1,2-3 <0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$0,84\pm 0,12$	$0,89\pm 0,15$	$0,93\pm 0,33$	н/з

Продолжение таблицы 3.3

Показатель	1-я группа (1)	2-я группа (2)	3-я группа (3)	p
n	48	56	13	-
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,36±0,91	3,39±1,02	3,48±1,24	н/з
Фибриноген, мг/л	4232±1286	4355±1218	4662±1270	н/з
СКФ, мл/мин/1,73 ²	79±22	96±30	79±22	н/з
КБС, n (%)	24 (50%)	29 (51,7%)	6 (46,1%)	н/з

Примечание:

1. p – значимость различий;
2. н/з – не значимо.

При анализе взаимосвязи уровней цитокинов с ультразвуковыми характеристиками АСБ были получены следующие результаты (рисунок 3.10). Оказалось, что концентрация ФНО-альфа у пациентов 3-й группы, имеющих ультразвуковые признаки нестабильности АСБ, составил 10,51±2,23 пг/мл, была значимо выше, чем у пациентов 1-й группы (7,26±0,64 пг/мл, p<0,001) и 2-й группы (8,93±0,98 пг/мл, p<0,001), т.е. больных, не имеющих ультразвуковых признаков нестабильности АСБ.

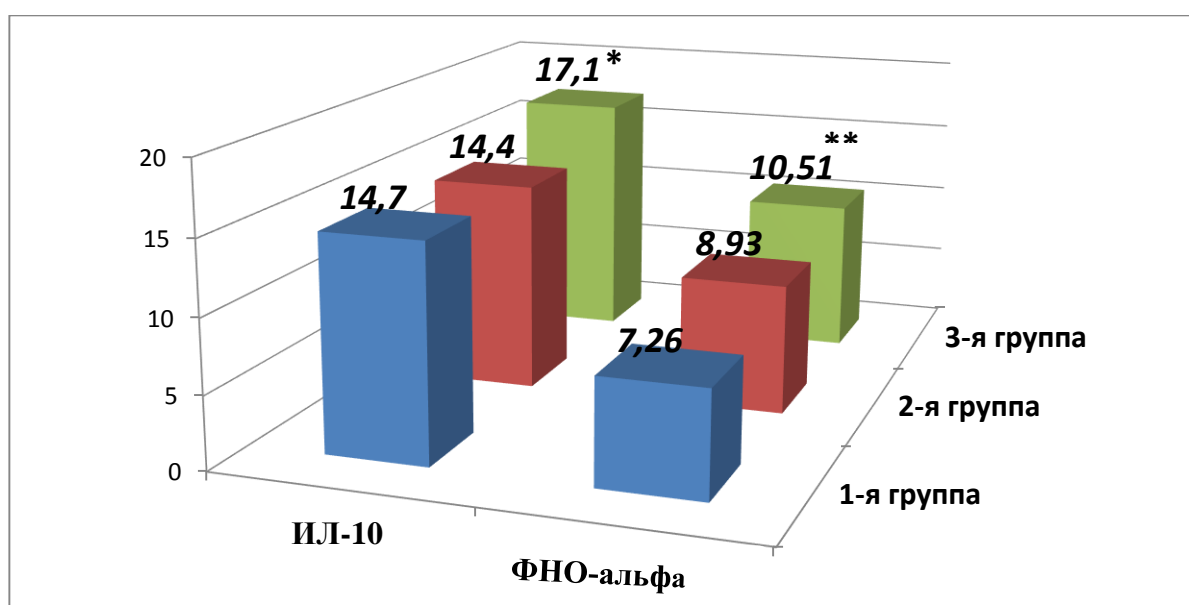


Рисунок 3.10 - Концентрация цитокинов у пациентов с различными типами атеросклеротических бляшек

1.*- p <0,05, 2. **-p <0,001 (по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп)

Аналогичные результаты получены в отношении интерлейкина-10. Так, уровень ИЛ-10 у больных 3-й группы составил $17,1 \pm 5,3$ пг/мл и оказался значимо выше в сравнении с пациентами 1-й ($14,7 \pm 3,5$ пг/мл, $p < 0,025$) и 2-й группы ($14,4 \pm 2,7$ пг/мл, $p < 0,017$).

Таблица 3.4 - Факторы, ассоциированные с ультразвуковыми признаками нестабильности атеросклеротических бляшек

Показатели	ОР	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,20	1,03-1,38	<0,02
Пол, жен	0,31	0,05-2,09	н/з
САД, мм.рт.ст.	0,97	0,92-1,04	н/з
ДАД, мм.рт.ст.	1,03	0,91-1,17	н/з
ИМТ, кг/м ²	0,98	0,72-1,35	н/з
ОТ, см.	0,92	0,80-1,06	н/з
Глюкоза, ммоль/л	1,19	0,67-2,10	н/з
ОХС, ммоль/л	1,84	0,77-4,37	н/з
ТГ, ммоль/л	4,05	1,90-8,64	<0,001
ФНО-альфа, пг/мл	2,72	1,44-5,15	<0,002
ИЛ-10, пг/мл	0,97	0,76-1,24	н/з

Примечание:

1. ДИ – доверительный интервал;
2. p – значимость различий;
3. н/з – не значимо;

Для выявления независимых предикторов, ассоциирующихся с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, нами был проведен логистический регрессионный анализ. Для этого нами была сформирована модель, в которой в качестве зависимой переменной использовалось наличие ультразвуковых признаков нестабильности АСБ (т.е. принадлежность к 3-й группе), а в качестве независимых переменных тестировались известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе пол и возраст, а также концентрация ФНО-альфа и ИЛ-10 (табл.3.4).

При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами, ассоциированными с наличием ультразвуковых признаков нестабильности АСБ у больных ЭГ, являются: возраст (ОР-1,20; 95% ДИ 1,03-1,38; $p < 0,02$), концентрация триглицеридов (ОР-4,05; 95% ДИ 1,90-8,64; $p < 0,001$) и концентрация ФНО-а (ОР-2,72; 95% ДИ 1,44-5,15; $p < 0,02$). Влияние других факторов на изучаемый параметр было менее значимым ($p > 0,05$).

Учитывая полученные результаты, далее нам представилось важным определить пороговый уровень концентрации ФНО-альфа, выше которого возрастает риск выявления нестабильных АСБ. Медиана этого показателя в 3-й группе составила 10 пг/мл. Поэтому в качестве отрезной точки для прогнозирования нестабильности АСБ было взято значение ФНО-альфа более 10 пг/мл. Полученные результаты представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Предсказательная способность концентрации ФНО-альфа в отношении нестабильности атеросклеротических бляшек

Показатель	ФНО-альфа > 10 пг/мл n=27	ФНО-альфа < 10 пг/мл n=127	ОШ, 95% ДИ
Нестабильная АСБ	7 (26%)	6 (4,7%)	6,84 (2,17-21,6) $p < 0,01$
Стабильная АСБ	20 (74%)	121 (95,3%)	
Se, %	30	-	
Sp, %	95	-	
PV(+), %	54	-	
PV(-), %	86	-	

Примечание:

1. PV(+) – прогностическая значимость положительного результата;
2. PV(-) – прогностическая значимость отрицательного результата;
3. Se – чувствительность
4. Sp – специфичность
5. ОШ-отношение шансов

Как из нее следует, у пациентов с уровнем ФНО-альфа более 10 пг/мл, частота выявления ультразвуковых признаков нестабильности АСБ составляла 26%, а у больных с уровнем ФНО-альфа < 10 пг/мл – 4,7%. Проведенный

статистический анализ продемонстрировал возрастание риска нестабильности АСБ почти в 7 раз в группе пациентов с концентрацией ФНО-альфа > 10 пг/мл (ОШ-6,84; 95% ДИ 2,17-21,6). При этом специфичность данного теста составляла 95% при достаточно высокой прогностической значимости положительного результата теста (54%).

Итак, нами было продемонстрировано, что повышение концентрации ФНО-альфа является независимым фактором риска наличия нестабильных АСБ, причем повышение его уровня выше 10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием нестабильных АСБ.

Заключение по третьей главе

Основной целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи цитокинового статуса с ремоделированием миокарда ЛЖ, каротидных артерий и ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, у больных ЭГ.

Для достижения этой цели нами было обследовано 156 больных с эссенциальной гипертензией в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $55,8 \pm 7,5$ лет), в том числе 57 женщин и 99 мужчин. Всем пациентам были проведены общеклинические обследования, биохимические исследования и эхокардиографическое исследование, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, а также определение концентрации ФНО-альфа и ИЛ-10 сыворотки крови.

Согласно результатам проведенного исследования, в анализируемой группе пациентов с ЭГ распределение концентрации ФНО-альфа и ИЛ-10 носило нормальный характер. При этом концентрация цитокинов не зависела значимо от пола и возраста пациентов.

При анализе ассоциации концентрации ФНО-альфа с метаболическими и гемодинамическими факторами оказалось, что содержание ФНО-альфа в сыворотке крови значимо негативно коррелировало с уровнем как систолического, так и диастолического АД, что, возможно, свидетельствует о наличии прямого гипотензивного эффекта у данного цитокина и предполагает

его моделирующее влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии. Выявлены гендерные различия во взаимосвязи уровня ИЛ-10 с показателями гемодинамики и липидного спектра: у мужчин отмечается корреляция с ХС-ЛПВП, у женщин – с уровнем систолического АД, ОХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП.

В настоящее время широко применяется термин «гипертензивное сердце», под которым понимают функциональные и структурные изменения в миокарде вследствие возникновения и прогрессирования ЭГ. ГЛЖ, являясь основным компонентом гипертензивного сердца, значительно ухудшает прогноз болезни и является самостоятельным риск-фактором развития сердечной недостаточности, острых форм коронарной болезни сердца, аритмий и внезапной смерти [114, с.135]. Вместе с тем, ГЛЖ является далеко не единственным проявлением гипертензивного сердца [77, с.1550, 168, с.793]. С развитием эхокардиографических методов исследования и углубленным изучением данной проблемы стало очевидным, что анатомические изменения левого желудочка (ЛЖ) при ЭГ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. В части случаев происходит изменение его геометрии, регистрируемое ещё до развития явной ГЛЖ, что получило название «ремоделирование миокарда» [95, с.87]. Описаны 4 основные геометрические модели сердца у больных ЭГ: концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование и нормальная геометрия ЛЖ [77, с.1550]. Указанные варианты адаптации сердца при ЭГ тесно связаны с показателями центральной и периферической гемодинамики. При этом рядом авторов было продемонстрировано, что геометрическая модель ЛЖ, независимо от его массы имеет самостоятельное прогностическое значение и во многом определяет частоту развития осложнений при ЭГ [103, с.345].

Известно, что основная роль в развитии ремоделирования миокарда принадлежит гемодинамическому фактору [110, с.3]. Кроме этого, подчеркивается роль генетической детерминированности в развитии ГЛЖ [101, с.745], а также нейро-гуморальных влияний, в частности активности симпатoadrenalовой и PAC [169, с.75]. Исследования последних лет свидетельствуют о

возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной воспалительными цитокинами, в развитии гипертрофии миокарда у больных ЭГ [166, с.648].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют об отсутствии значимой взаимосвязи концентрации ФНО-альфа с различными вариантами ремоделирования миокарда у больных эссенциальной гипертензией. В то же время нами обнаружена более высокая концентрация ИЛ-10 у больных с концентрической ГЛЖ, причем данная ассоциация сохранялась после коррекции на пол, возраст и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время накапливается все больше данных о важной роли субклинического воспалительного статуса в патогенезе ЭГ и развитии органических поражений при этой патологии [81, с.676]. В целом ряде исследований продемонстрированы гипертрофические эффекты ФНО-альфа у больных ЭГ [37, с.18], метаболическим синдромом [153, с.833], хроническими заболеваниями почек [61, с.167], а также у уремических и диализных пациентов [178, с.806]. В то же время необходимо отметить, что данные литературы по этому вопросу неоднозначны. В частности, Jastrzebski M. не выявили взаимосвязи уровня ФНО-альфа с наличием эхокардиографически определенной ГЛЖ [96, с.423]. Сходные данные приводят Malavazos AE в отношении пациентов с метаболическим синдромом [122, с.294], Masiha S. в отношении пожилых гипертоников [125, с.13]. Leibowitz D. считают [113, с.21], что «... гипертензивные пациенты с ГЛЖ не всегда демонстрируют повышенные уровни цитокинов».

Интересные данные представлены в исследовании. Авторы изучили содержание ряда цитокинов, в том числе ФНО-альфа, у больных с хроническими заболеваниями почек во взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием миокарда. При этом не было выявлено ассоциации типов ремоделирования миокарда с уровнем ФНО-альфа, хотя уровень цитокина повышался при наличии ГЛЖ. Об отсутствии связи концентрации ФНО-альфа с

типом ремоделирования миокарда у пожилых гипертензивных лиц сообщают [125, с.13].

В нашем исследовании также не было выявлено взаимосвязи плазменных уровней ФНО-альфа с типом ремоделирования ЛЖ у больных ЭГ. Однако, следует подчеркнуть, что отсутствие повышения ФНО-альфа не исключает наличие активного уровня этого цитокина в плазме, поскольку его растворимые рецепторы, изменяющиеся при ЭГ [11, с.660], могут затруднять или даже ингибировать определение ФНО-альфа в плазме с помощью метода иммуноферментного анализа [11, с.660]. Кроме того, при рассмотрении функциональной активности ФНО-альфа несомненный интерес представляет определение и изучение роли его растворимых рецепторов (рФНО-Р), которые рассматриваются как показатель, отражающий синтез, а возможно и биологическую активность ФНО-альфа [161, с.141]. Полагают, что ФНО-альфа, мембранная и растворимая форма ФНО-Р составляют единую биологическую систему, в которой функциональная активность самого ФНО-альфа зависит от относительной концентрации и скорости клиренса её компонентов и, в первую очередь, от дисбаланса между синтезом ФНО-альфа и рФНО-Р [170, с.539].

Исходя из изложенного, отсутствие повышения ФНО-альфа, наблюдаемое в нашем исследовании, возможно связано с активацией синтеза его растворимых рецепторов, нейтрализующих активность цитокина. Косвенное подтверждение нашему предположению мы находим в исследовании Ковалевой О.Н. и соавт. (2015), которые показали, что на ранних стадиях ЭГ наблюдается увеличение рФНО-Р1 [11, с.660]. Авторы расценивают выявленные изменения как адаптивные, которые при высоком уровне циркулирующего цитокина с одной стороны уменьшают количество активных рецепторов на поверхности клеток-мишеней, а с другой стороны, путем связывания с ФНО-альфа, рФНО-Р могут нейтрализовать его биологическую активность.

ИЛ-10 является одним из основных противовоспалительных цитокинов и наиболее чувствительных маркеров субклинического воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. Снижая секрецию провоспалительных цитокинов

(ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-1), ИЛ-10 тем самым ограничивает чрезмерный иммунный ответ [106, с.2484]. Исследования, посвященные роли ИЛ-10 в ремоделировании миокарда при ЭГ единичны. В частности, установлена взаимосвязь высокой концентрации ИЛ-10 с ремоделированием миокарда после острого инфаркта миокарда, в том числе у гипертензивных лиц [180, с.632]. Чукаев И.И. и соавт. [28, с.50] при изучении факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом выявил наличие прямой корреляционной зависимости массы миокарда ЛЖ с уровнем ИЛ-10 ($r=0,42$; $p<0,05$). В нашем исследовании также продемонстрировано повышение концентрации ИЛ-10 у пациентов с концентрической ГЛЖ. При этом проведенный логистический регрессионный анализ с поправкой на пол, возраст и некоторые известные факторы риска ремоделирования миокарда подтвердил независимость ассоциации повышенного уровня ИЛ-10 с наличием этого типа ремоделирования миокарда у больных ЭГ. На наш взгляд, повышение уровня ИЛ-10 имеет компенсаторный характер, направленный на ограничение биологической активности провоспалительных цитокинов и может быть одним из факторов, объясняющих отсутствие повышения ФНО-альфа у больных с ГЛЖ в нашем исследовании.

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что воспаление является важным патогенетическим фактором в развитии атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [147, с.115]. При этом воспаление, по-видимому, является центральным звеном патогенеза на всех стадиях атеросклеротического процесса. Так, при формировании АСБ помимо эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, непосредственное участие принимают воспалительные клетки: мононуклеарные фагоциты и лимфоциты. Моноциты проникают в подэндотелиальное пространство, поглощают модифицированные ЛПНП, превращаются в пенистые клетки и накапливаются под эндотелием. Синтез коллагена гладкомышечными клетками окончательно формирует АСБ.

В целом ряде исследований продемонстрирована связь атеросклероза с повышенной активностью ФНО-альфа. В частности, Shindo A [154, с.191] выявили более высокую концентрацию ФНО-альфа у больных с атеросклерозом различной локализации в сравнении с пациентами без АСБ. [69, с.2966], выявили положительную корреляционную взаимосвязь между уровнем ФНО-альфа и индексом коронарного кальция по шкале Агастона. Сходные данные о наличии взаимосвязи между ФНО-альфа и наличием атеросклероза приводят Ross R (1999), Ridker P.M. и соавт. (2000), Kleinbongard P. и соавт. (2010), Poredos P. и соавт. (2017) и другие авторы [102, с.295, 144, с.20].

Следует отметить, что не во всех работах была обнаружена ассоциация ФНО-альфа с наличием атеросклероза. Так, в исследовании Kabiak-Ziembicka A. не было выявлено ассоциации уровня ФНО-альфа с толщиной интим-медиа сонных артерий, а также с выраженностью каротидного или коронарного атеросклероза [97, с.646]. В то же время авторы данного исследования подчеркивают, что концентрация ФНО-альфа положительно коррелировала с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в процессе 2-летнего наблюдения.

Несколько менее изучена роль ИЛ-10 в процессах атерогенеза, хотя следует отметить, что во многих исследованиях продемонстрирована протективная роль данного цитокина в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений. В частности, в исследовании Heeschen С. было продемонстрировано, что у пациентов с КБС и высоким уровнем ИЛ-10 реже регистрировались сердечно-сосудистые события, чем у пациентов с низким уровнем цитокина [89]. При этом эти же авторы, а также Mizia-Stec К. , Patel К. D. , Arponen О. [136, с.251, 127, с.21] указывают на повышение концентрации ИЛ-10 при острых сосудистых событиях (инфаркт миокарда, инсульт) или при тяжелом атеросклеротическом процессе.

Воспалению придается особое значение в дестабилизации АСБ [62, с.361, 126, с.2581]. В частности, дальнейшая судьба сформировавшейся атеромы во многом определяется уровнем циркулирующих цитокинов, которые с одной

стороны угнетают синтез коллагена, а с другой активируют протеолитические ферменты (матричные металлопротеиназы). Последние расщепляют коллаген фиброзной покрышки бляшки и могут повредить её, особенно «уязвимую» в области плечиков (место перехода покрышки в стенку артерии) [52, с.63]. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) вследствие её разрушения металлопротеиназами и увеличение липидного ядра (более 30% объема) вследствие гиперхолестеринемии, считаются важными факторами дестабилизации, приводящими к разрыву бляшки и развитию тромботических осложнений (острого коронарного синдрома, мозгового инсульта) [119, с.2383].

Роль про- и противовоспалительных цитокинов достаточно подробно изучена при развитии острых атеротромботических осложнений. В частности, было продемонстрировано повышение концентрации как ФНО-альфа, так и ИЛ-10 при развитии острого коронарного синдрома [127, с.21, 40, с.811], так и ишемического инсульта, определена их прогностическая значимость.

В то же время исследования, посвященные изучению ассоциации уровня цитокинов с другими показателями нестабильности бляшек единичны. Во многом это обусловлено тем обстоятельством, что единого «золотого стандарта» нестабильности АСБ до развития клинически значимого события нет. В то же время во многих исследованиях продемонстрировано, что некоторые ультразвуковые характеристики АСБ (неровность контуров, большое липидное ядро, тонкая фиброзная капсула и гипоэхогенность) являются критериями её нестабильности. Нам встретились единичные работы, посвященные изучению взаимосвязи между уровнем цитокинов и ультразвуковыми характеристиками АСБ. В частности, Yamagami H. продемонстрировал повышение уровня ИЛ-6 и СРБ у пациентов с каротидными бляшками низкой эхогенности, что, по мнению автора, является следствием их воспаления [177, с.155].

Нами было показано, что концентрация ФНО-альфа и ИЛ-10 у пациентов, имеющих ультразвуковые признаки нестабильности АСБ, была значимо выше по сравнению с пациентами, не имеющими ультразвуковых признаков нестабильности АСБ. Проведение логистического регрессионного анализа с

поправкой на пол, возраст и основные факторы риска ССЗ подтвердил независимость ассоциации уровня ФНО-альфа с наличием ультразвуковых признаков нестабильности АСБ у больных ЭГ. Причем повышение его уровня выше 10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием нестабильных АСБ.

ГЛАВА 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ИХ БАЛАНСА С РАЗВИТИЕМ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРОЦЕССЕ СРЕДНЕСРОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

4.1. Характеристика пациентов, включенных в этап проспективного среднесрочного наблюдения

Для проведения проспективного наблюдения из общей группы больных случайным образом была отобрана когорта из 90 пациентов, которые не отличались от общей выборки по возрасту, полу и тяжести заболевания. Период наблюдения составлял от 20 до 26 месяцев (медиана наблюдения – 24 месяца).

По окончании исследования получена информация о 82 больных (91,1% от первичной когорты). 6 пациентов умерли (4 больных по причине ОКС, 2 - по причине острого нарушения мозгового кровообращения). 8 пациентов мигрировали в другие страны, поэтому информацию о состоянии их здоровья получить не удалось. Повторное полное клинико-лабораторное и инструментальное исследование через 2 года наблюдения прошли 76 пациентов. В зависимости от течения болезни все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 24 пациента (10 мужчин и 14 женщин), достигших конечной точки, выразившейся в частоте возникновения смертельных исходов (4 острых инфаркта миокарда + 2 острых нарушения мозгового кровообращения) и эпизодов обострения заболевания вследствие развития нефатального ОКС, нефатального мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также гипертензивного криза, потребовавшего госпитализации. Во вторую группу вошли 58 больных (36 мужчин и 22 женщины) со стабильным течением заболевания. В целом кумулятивное снижение доли больных ЭГ без развития

фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в наблюдаемой группе за период наблюдения составило 70,73%. Данные по нарастанию числа сердечно-сосудистых осложнений за время наблюдения проиллюстрированы путем построения кривой Каплана–Мейера (рис. 4.1).

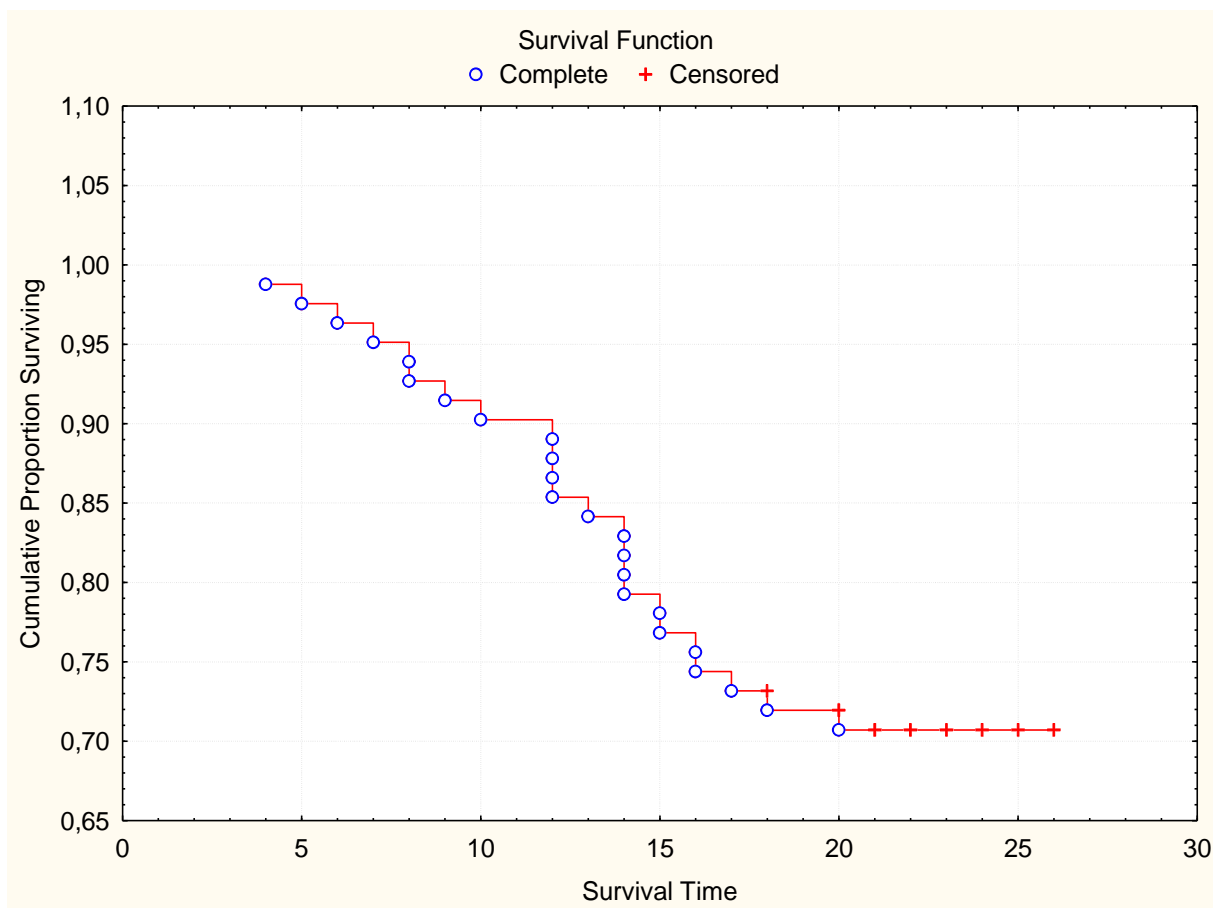


Рисунок 4.1 - Частота развития осложнений среди больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения (Каплан-Майер)

Как из неё следует, выделенные группы между собой существенно не различались по возрасту, полу, частоте сопутствующей коронарной патологии, в том числе стабильной стенокардии напряжения, постинфарктного кардиосклероза и сердечной недостаточности ($p > 0,05$). Кроме того, у пациентов анализируемых групп с одинаковой частотой в анамнезе регистрировался мозговой инсульт (33,3% и 24,1% у больных 1-й и 2-й групп соответственно, $p > 0,05$), выявлялся сахарный диабет без органических осложнений (8,3% и 6,9% у больных 1-й и 2-й групп соответственно, $p > 0,05$) и каротидный атеросклероз (66,7% и 65,5% у больных 1-й и 2-й групп соответственно, $p > 0,05$) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Частота сопутствующей патологии у больных эссенциальной гипертензией в выделенных группах

Патология	Первая группа	Вторая группа	p
Число больных, n	24	58	-
Возраст, лет	54,7±6,4	54,4±7,8	н/з
Пол (м/ж)	10/14	36/22	н/з
КБС, n (%)	13 (54,2%)	28 (48,2%)	н/з
Стабильная стенокардия, n (%)	13 (54,2%)	26 (44,8%)	н/з
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	2 (8,3%)	2 (3,4%)	н/з
Мозговой инсульт, n (%)	8 (33,3%)	14 (24,1%)	н/з
Сахарный диабет, n (%)	2 (8,3%)	4 (6,9%)	н/з
Каротидный атеросклероз, n (%)	16 (66,7%)	38 (65,5%)	н/з

Примечание - н/з – различия не значимы.

При изучении спектра принимаемых лекарственных препаратов оказалось, что пациенты обеих групп с одинаковой частотой принимали гипотензивные препараты различных классов, а также ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и ацетилсалициловую кислоту (АСК) ($p>0,05$) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Спектр принимаемых лекарственных препаратов у пациентов выделенных групп

Препарат	1-я группа	2-я группа	p
АРА2	2 (8,3%)	2 (3,4%)	н/з
иАПФ	10 (41,6%)	16 (27,6%)	н/з
Антагонисты кальция	6 (25%)	8 (13,8%)	н/з
Бета-блокаторы	10 (41,6%)	14 (24,1%)	н/з
Диуретики	6 (25%)	8 (13,8%)	н/з
Статины	1 (4,2%)	4 (6,9%)	н/з
АСК	12 (50%)	31 (53,4%)	н/з

Примечание - н/з – различия между группами не значимы

Итак, пациенты в выделенных группах существенно не различались по возрасту, полу, частоте, сопутствующей кардиальной и цереброваскулярной патологии и спектру принимаемых гипотензивных препаратов.

4.2. Показатели гемодинамики и метаболические факторы у больных эссенциальной гипертензией к концу среднесрочного наблюдения

Далее мы оценили эффективность контроля ЭГ и метаболических факторов в конце срока наблюдения. Получены данные о 76 пациентах, в том числе 58 больных ЭГ, у которых не развились осложнения и 18 больных ЭГ, течение заболевания у которых осложнилось развитием нефатального ОКС, нефатального мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также гипертензивного криза, потребовавшего госпитализации.

Таблица 4.3 - Гемодинамические и метаболические показатели у пациентов выделенных групп в конце среднесрочного наблюдения

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Число больных, n	18	58	-
Контроль АД, n (%)	10 (55,5%)	42 (72,4%)	н/з
САД, мм.рт.ст.	153±26	144±20	н/з
ДАД, мм.рт.ст.	92±16	88±13	н/з
Глюкоза крови, ммоль/л	5,39±1,09	5,75±1,51	н/з
ОХС, ммоль/л	4,84±1,13	4,99±1,12	н/з
ТГ, ммоль/л	1,59±0,85	1,62±0,83	н/з
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,01±0,86	2,94±0,89	н/з
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,35	1,23±0,38	н/з
Креатинин, мкмоль/л	92±23	92±31	н/з

Примечание - н/з – не значимо

К концу среднесрочного наблюдения целевых уровней АД достигли 10 пациентов (55,5%) в 1-ой группе и 42 пациента 2-ой группы ($p > 0,05$). При этом в

1-ой группе средний уровень САД составил 153 ± 26 мм.рт.ст., а ДАД - 92 ± 16 мм.рт.ст. Значения аналогичных показателей во 2-ой группе составляли соответственно 144 ± 20 мм.рт.ст. и 88 ± 13 мм.рт.ст. ($p > 0,05$). Значения показателей глюкозы сыворотки крови и липидного спектра в выделенных группах пациентов к концу срока наблюдения также оказались сопоставимыми (табл. 4.3). Содержание креатинина крови составило в 1-ой группе 92 ± 23 мкмоль/л, а во 2-ой группе - 92 ± 31 мкмоль/л ($p > 0,05$).

Таким образом, группы больных с АГ с осложненным и неосложненным течением заболевания значительно не различались по степени контроля АГ, уровням глюкозы крови, показателям липидного спектра и креатинина к концу среднесрочного наблюдения.

4.3. Взаимосвязь концентрации ФНО-альфа, интерлейкина-10 и их баланса с достижением конечной точки у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения

При анализе зависимости концентрации цитокинов с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения были получены следующие данные. Оказалось, что уровень ФНО-альфа у больных ЭГ, достигших конечной точки, составил $8,31 \pm 0,97$ пг/мл, значительно не отличался от концентрации данного цитокина в группе пациентов без осложнений ($8,37 \pm 1,33$ пг/мл, $p > 0,05$). Иные данные были получены в отношении взаимосвязи концентрации ИЛ-10 с и без развития осложнений в изучаемой когорте пациентов. Оказалось, что концентрация ИЛ-10 у больных ЭГ с осложнениями составила $13,5 \pm 2,2$ пг/мл и была значительно ниже, чем у больных ЭГ со стабильным течением заболевания ($15,9 \pm 3,1$ пг/мл, $p = 0,028$) (рисунок 4.2).

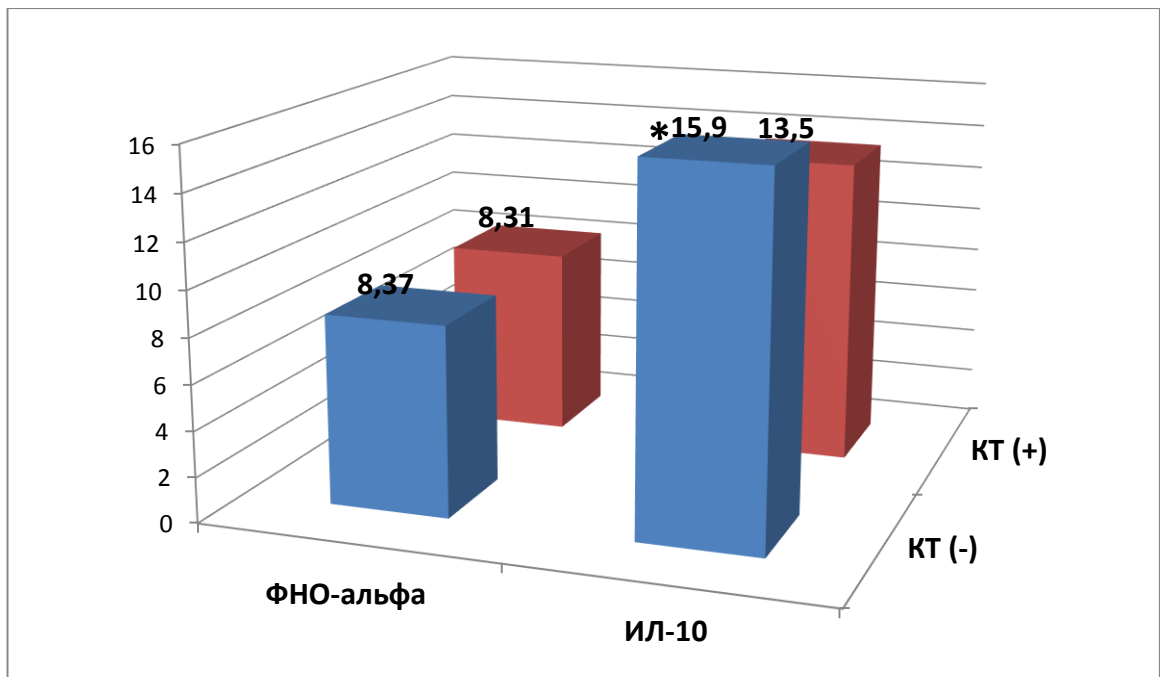


Рисунок 4.2 - Влияние концентрации ФНО-альфа и интерлейкина-10 на развитие осложнений у больных эссенциальной гипертензией
 1.КТ (-) – конечная точка не достигнута, 2. КТ (+) – конечная точка достигнута,
 3.*- $p < 0,05$.

Иные результаты были получены в отношении влияния баланса цитокинов на риск развития осложнений у больных ЭГ в наблюдаемой когорте больных. Как следует из данных, представленных на рисунке 4.3 - соотношение баланса цитокинов у больных с осложнениями составил $0,62 \pm 0,08$ ед, что было значимо выше в сравнении со значением аналогичного показателя у больных ЭГ без осложнений ($0,57 \pm 0,09$ ед, $p < 0,01$). Итак, нами было показано, что баланс концентрации про-/противовоспалительных цитокинов (ФНО-альфа/ИЛ-10) с его смещением в сторону преобладания активности провоспалительного звена оказался значимо выше у пациентов с осложненным течением заболевания.

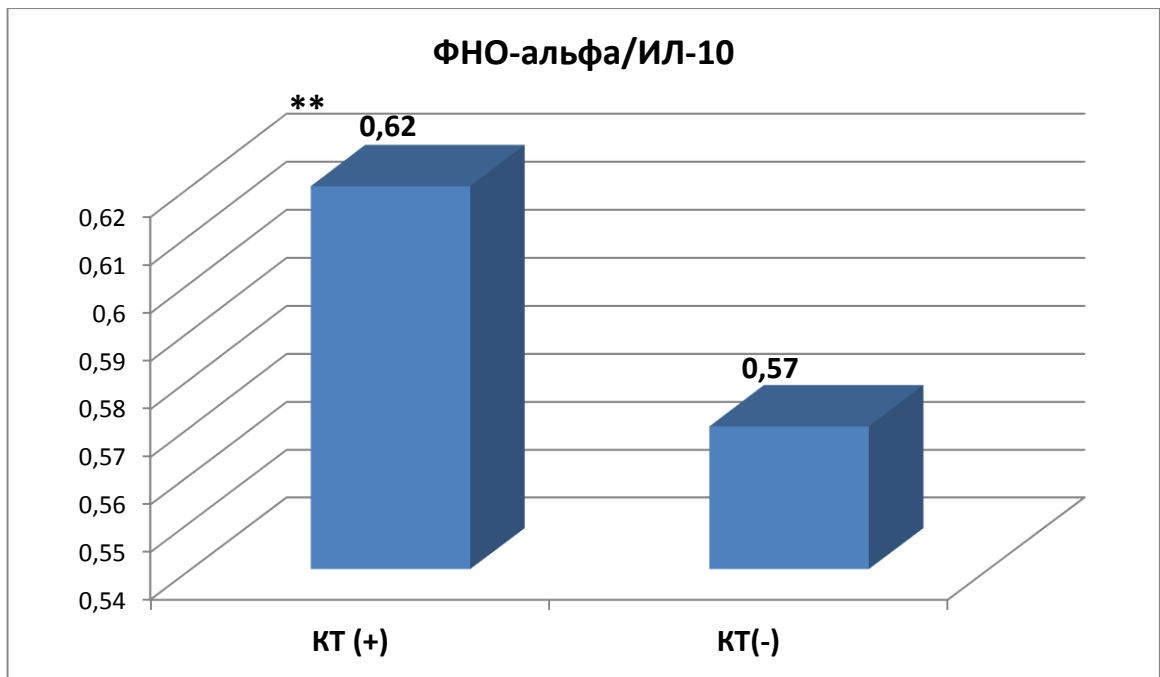


Рисунок 4.3 - Влияние соотношения баланса ФНО-альфа/ интерлейкин-10 на риск развития осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения

- 1.КТ (-) – конечная точка не достигнута; 2. КТ (+) – конечная точка достигнута;
3. ** - $p < 0,01$

4.4. Факторы, влияющие на частоту развития осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения

Далее нами были изучены факторы, оказавшие влияние на риск развития осложнений в выделенной нами когорте больных с ЭГ при среднесрочном периоде наблюдения. Была сформирована модель, в которой в качестве зависимой переменной выступало наличие/отсутствие осложнения ЭГ за период наблюдения, а в качестве независимых переменных – известные основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, пол, уровни систолического и диастолического давления, уровень сахара и холестерина крови, индекс массы тела), а также концентрация цитокинов крови (ФНО-альфа и ИЛ-10). Для статистического анализа использовался метод логистической регрессии. Результаты исследования представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 - Факторы, влияющие на риск развития осложнений у больных эссенциальной гипертензией при среднесрочном наблюдении*

Показатель	ОР (95% ДИ)	р
Возраст	0,96 (0,89-1,04)	н/з
Пол (жен)	2,83 (0,91-8,75)	н/з
САД	1,03 (1,00-1,05)	<0,05
ДАД	0,97 (0,89-1,07)	н/з
Глюкоза крови	0,72 (0,39-1,33)	н/з
ОХС	0,85 (0,48-1,52)	н/з
ИМТ	0,99 (0,87-1,13)	н/з
ФНО-альфа	1,17 (0,67-2,04)	н/з
ИЛ-10	0,75 (0,57-0,99)	=0,042

Примечание: * - логистический регрессионный анализ;

Как из неё следует, независимым фактором риска, ассоциированным с развитием осложнений ЭГ при среднесрочном наблюдении, явился только уровень систолического АД (ОР – 1,03; 95% ДИ 1,00-1,05). Также отметим, что, повышение уровня ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска и ассоциировалось со значимым 25% снижением риска развития осложнений ЭГ (ОР – 0,75; 95% ДИ 0,57-0,99).

Таким образом, повышение концентрации ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска осложненного течения ЭГ при среднесрочном наблюдении и ассоциировалось с 25% снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений заболевания.

Заключение по четвертой главе

Основная цель проспективного этапа нашего исследования заключалась в изучении влияния концентрации ФНО-альфа и интерлейкина-10 на течение ЭГ при среднесрочном наблюдении.

Для этого из общей группы больных случайным образом была отобрана когорта из 90 пациентов, которые не отличались от общей выборки по возрасту, полу и тяжести заболевания. Период наблюдения составлял от 20 до 26 месяцев (медиана наблюдения – 24 месяца). По окончании исследования получена информация о 82 больных (91,1%).

За период наблюдения за данной когортой пациентов конечной точки, выразившейся в частоте возникновения смертельных исходов и обострения заболевания в виде развития ОКС, нефатальных инсультов и транзиторных ишемических атак, а также госпитализаций, достигли 24 пациента (10 мужчин и 14 женщин). При этом больные, достигшие конечной точки, существенно не отличались от пациентов без развития осложнений за анализируемый период по возрасту, полу, частоте, сопутствующей кардиальной и цереброваскулярной патологии. В целом, кумулятивное снижение доли больных ЭГ без развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в наблюдаемой группе за период наблюдения составило 70,73%.

К настоящему времени изучена прогностическая роль только некоторых маркеров воспаления (С-реактивный белок, ЛП-ФЛА2), повышение которых ассоциируется с увеличенным сердечно-сосудистым риском [144, с.20, 78, с.308]. Так, в исследовании ABC (Health, Aging and Body Composition study) (2003) повышение С-реактивного белка (СРБ) ассоциировалось с ростом частоты хронической сердечной недостаточности и риском развития КБС. В рамках исследования West of Scotland Coronary Prevention Study (2000) при проведении многофакторного анализа наиболее тесная и достоверная связь с первичными острыми сердечно-сосудистыми событиями была выявлена для СРБ и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2). В то же время роль других цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-10) остается недостаточно ясной. При этом концентрация цитокинов, а также динамические изменения их уровней, могут быть использованы в клинической практике: для подтверждения наличия атеросклероза или других, связанных с ним патологических состояний организма, прогнозирования ситуаций, предшествующих серьезным

осложнениям (нестабильная стенокардия, ИМ), оценки течения коронарного атеросклероза, его прогрессирования или регрессирования, оценки эффективности проводимого медикаментозного и нелекарственного лечения.

При проведении сравнительного анализа уровней ФНО-альфа и интерлейкина-10 у больных с/без развития осложнений в течение анализируемого периода наблюдения были получены следующие данные. Оказалось, что уровень ФНО-альфа у больных ЭГ, достигших конечной точки значимо не отличался от концентрации данного цитокина в группе пациентов без осложнений. В то же время баланс концентрации про-/противовоспалительных цитокинов (ФНО-альфа/ИЛ-10) с его смещением в сторону преобладания активности провоспалительного звена оказался значимо выше у пациентов с осложненным течением заболевания. Для исключения влияния общеизвестных факторов риска ССЗ на течение заболевания в нашем исследовании был использован метод логистической регрессии. При этом нами, при изучении влияния цитокинов на риск развития осложнений, была принята поправка на основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, пол, уровни систолического и диастолического давления, уровень сахара и холестерина крови, индекс массы тела). Оказалось, что независимым фактором риска, ассоциированным с развитием осложнений ЭГ при среднесрочном наблюдении, явился только уровень систолического АД (ОР – 1,03; 95% ДИ 1,00-1,05). Напротив, повышение уровня ИЛ-10 явилось независимым фактором антириска и ассоциировалось со значимым 25%-м снижением риска развития осложнений ЭГ (ОР – 0,75; 95% ДИ 0,57-0,99).

В этом отношении полученные нами данные несколько отличаются от результатов проведенных ранее исследований. Так, в исследовании Пархоменко А.Н. [19, с.39] показано, что ФНО-альфа, определяемый на 10-е сутки после развития ИМ, имел диагностическое значение для выделения групп риска развития ранней постинфарктной дилатации левого желудочка и неблагоприятного исхода после ИМ. Сходные данные приводят другие авторы, в исследованиях которых данный маркер был значим в отношении

прогнозирования как риска смерти, так и развития систолической дисфункции миокарда [5, с.24]. Zarrouk-Mahjoub S. [180, с.632] отмечали увеличение концентрации ФНО- альфа и снижение уровня ИЛ-10 у больных на 2-й и 30-й день после перенесенного ИМ, причем концентрация последнего отрицательно коррелировала с конечно-диастолическим размером ЛЖ в указанные сроки наблюдения.

Как указывалось, выше, нами не было получено взаимосвязи концентрации ФНО-альфа с прогнозом пациентов при среднесрочном наблюдении, что мы связываем с несколькими обстоятельствами. Во-первых, с довольно небольшим сроком наблюдения (24 месяца), а во-вторых, с небольшим числом включенных в исследование пациентов (82 больных).

Противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 может угнетать продукцию ФНО-альфа и ослаблять его негативные эффекты, а в эксперименте введение рекомбинантного ИЛ-10 значительно улучшало функцию ЛЖ при постинфарктной сердечной недостаточности [157, с.733]. Снижение уровня ИЛ-10 наблюдается в начале острого коронарного синдрома, причем повышенные уровни цитокина ассоциировались с более благоприятным прогнозом [100, с.1748, 112, с.2249]. Однако результаты клинических исследований по прогностической значимости ИЛ-10 не всегда однозначны. В частности, имеются сообщения о возрастании уровней ИЛ-10 и увеличении смертности больных с ХСН при одновременном повышении ИЛ-10 и ФНО-альфа [39, с.158].

Некоторую ясность в вопрос о прогностической значимости ИЛ-10 при ОКС, КБС и некоторых заболеваниях сердца вносит недавний систематический обзор [133, с.37]. Авторами было показано, что высокие уровни ИЛ-10 были в значительной степени связаны с негативным прогнозом у пациентов с не ишемической патологией (ОР-1,10; 95% ДИ 1,01-1,20; $p=0,043$), но дифференцировано связаны с прогнозом у пациентов с ишемической этиологией. Так, если высокий уровень ИЛ-10 определялся до ЧКВ, то риск неблагоприятный исход резко возрастал (ОР-4,90; 95% ДИ 1,24-19,30; $p<0,001$), а если после ЧКВ – сердечно-сосудистый риск, напротив, понижался

(OR-0,57; 95% ДИ 0,43-0,75; p=0,023). Авторы делают заключение, что концентрация ИЛ-10 может быть дифференцировано связана с прогнозом у кардиальных пациентов в зависимости от типа патологии, стадии заболевания и влияния других провоспалительных факторов. Следует отметить, что нам не удалось обнаружить исследования, посвященные прогностической значимости концентрации ИЛ-10 у больных с эссенциальной гипертензией.

В нашем исследовании также была установлена прогностическая значимость ИЛ-10: при этом наличие высокой концентрации цитокина ассоциировалось со снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений в наблюдаемой когорте пациентов, что подтверждает протективную роль ИЛ-10 в отношении сердечно-сосудистой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных эссенциальной гипертензией выявлена ассоциация концентрации ФНО-альфа с уровнем систолического и диастолического АД. Концентрация интерлейкина-10 коррелировала: у мужчин - с уровнем ХС-ЛПВП, у женщин – с уровнем систолического АД, общим холестерином, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП.

2. У гипертензивных пациентов не было выявлено ассоциации между концентрацией ФНО-альфа и различными вариантами ремоделирования левого желудочка. В то же время возрастание концентрации интерлейкина-10 значимо ассоциировалось с развитием концентрической гипертрофии миокарда (ОР-1,39; 95% ДИ 1,01-1,92; $p < 0,05$).

3. У больных эссенциальной гипертензией продемонстрирована независимая от других основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ассоциация концентрации ФНО-альфа с ультразвуковыми признаками нестабильности атеросклеротических бляшек. При этом повышение уровня ФНО-альфа выше 10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием «ранимых» атеросклеротических бляшек в каротидных артериях.

4. Повышение концентрации ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска осложненного течения ЭГ при среднесрочном наблюдении и ассоциировалось с 25% снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений заболевания (ОР – 0,75; 95% ДИ 0,57-0,99).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая доказанное участие цитокинов в патогенезе многих метаболических (ожирение, сахарный диабет) и сердечно-сосудистых заболеваний, а также опираясь на результаты собственных исследований по выявлению ассоциаций между концентрацией ФНО-альфа и интерлейкина-10 с ремоделированием миокарда, нестабильностью атеросклеротических бляшек и прогнозом больных с эссенциальной гипертензией, рекомендуется более широкое их использование в реальной клинической практике.

2. При отсутствии высокотехнологических методов выявления нестабильных атеросклеротических бляшек (ВСУЗИ, ПЭТ и др.), ограниченности ресурсов ультразвуковой диагностики при условии наличия симптомов и признаков атеросклеротического поражения сосудов рекомендуется определять концентрацию ФНО-альфа для уточнения риска нестабильности атеросклеротической бляшки и рестратификации общего сердечно-сосудистого риска у больных эссенциальной гипертензией. При уровне ФНО-альфа более 10 пг/мл предлагается переqualифицировать риск пациента на более высокий и проводить более агрессивную терапию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Андреева, Г.Ф.** Изучение качества жизни у больных гипертонической болезни [Текст] / Г.Ф. Андреева, Р. Г. Органов. - Терапевтический архив, 2002. - №1. - С.8-16.
2. **Ардатская, М.Д.** Синдром избыточного бактериального роста. Дисбактериоз кишечника. Современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечение [Текст] / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, А.В. Дубинин. - Терапевтический архив, 2001. - С. 67-72.
3. **Беленков, Ю.Н.** Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности [Текст] / Ю.Н. Беленков. -Терапевтический архив,1994. - №9. - С.3-7.
4. **Беленков, Ю.Н.** Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции [Текст] / Ю.Н. Беленков. - Русский медицинский журнал, 2000. – Т. 8. - №17. - С. 685-693.
5. **Волкова, С.Ю.** Прогностическая ценность определения в плазме нейрогуморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q [Текст] / С. Ю. Волкова. – Кардиология, 2008. – Т. 48. - № 10. - С. 24-27.
6. **Демьянов, А. В.** Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике [Текст] / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев. - Цитокины и воспаление, 2003. - № 3. - С. 20-35.
7. Некоторые молекулярно-биологические механизмы атеросклероза и его осложнений [Текст] / [М. И. Душкин, Ю.П. Никитин, Ю.И. Рагинов., и др.]. - Бюллетень СО РАМН, 2007. - №2- С.14-20.
8. **Ефремов, А. В.** Влияние ФНО-а и полиморфных вариантов его гена на развитие и характер течения хронической сердечной недостаточности [Текст] / А.В. Ефремов, И.Д. Сафронов, Е.Н. Самсонова. - Сибирская медицина обозрение, 2010. - Т.4. - №64. - С.29-31.

9. Применение нано технологии для молекулярной визуализации в кардиологии [Текст] / [В. М. Залеский, О. Б. Динник, Л. М. Исакова и др.]. - Молекулярное медицина, 2005. - С. 456-459.
10. Факторы воспаления, влияющие на прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам [Текст] / [М. Зыков, Ю.Л. Беленькова, В.В. Кашталап, и др.]. - Врач, 2012. - № 29. - С.51-58.
11. **Ковалева, О.Н.** Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса у больных гипертонической болезнью и их коррекция комбинированной антигипертензивной терапией [Текст] / О.Н. Ковалёва, Т.В. Ащеулова, Н. Н. Герасимчук. – Фармация и медицина, 2015. - С. 660-670.
12. **Ковалева, О. Н.** Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты[Текст] / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова. – Харьков, 2006. - С. 4-90.
13. **Меерсон, Ф. З.** Механизм формирования структурных основ адаптации на примере гипертрофии сердца. Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения [Текст] / Ф.З. Меерсон. - Медицина, 1975. - С. 27-
14. **Насонов, Е.Л.** Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли [Текст] / [Е.Л. Насонов, М.Ю.Самсонов.] // Сердечная недостаточность. -2000. –Том. -1. -№4 –С.139-143
15. **Насонов, Е.Л.** Фактор некроза опухоли-альфа новая мишень, для противовоспалительной? [Текст] / Е.Л. Насонов. - Клиническая фармакология и терапия, 2001. - Т. 1- №10. - С. 64-70.
16. **Насонов, Е. Л.** С-реактивный белок-маркер воспаления при атеросклерозе [Текст] / Е.Л. Насонов, Е.В. Панюгова, Е.Н. Александрова Е.Н. - Кардиология, 2004. - Т. 7. - С.53-62.
17. **Орлов, В. Д.** Липополисахарид-индуцированный синтез цитокинов IL-6 и IL-4 мононуклеарными лейкоцитами у больных хронической легочной и хронической сердечной недостаточностью и длительным стажем табака курения [Текст] / В.Д. Орлов, В.Д. Орлова, А.А. Хренов. - Украинский медицинский альманах, 2012. - Т. 3. - №15. – С.142-143.

18. **Парфенова, Е.В.** Нейро-гуморальные и рецепторные характеристики больных с гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка [Текст]: Автореф. дисс. док. мед. наук: Е. В. Парфенова. – Москва, 1995. - 47с.

19. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца[Текст] / [А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Т. И. Гавриленко и др.]. - Украинский кардиологический журнал, 2004. – №4. – С. 39– 43.

20. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов среди жителей Кыргызской Республики трудоспособного возраста[Текст] / [А.Г. Полупанов, А.В. Концевая, А.С. Джумагулова и др.]. - Казанский медицинский журнал, 2016. -Т. 4. - №97. - С. 618-623.

21. **Ройтберг, Г. Е.** Полиморфизм гена ФНО-а, формирование атерогенной дислипидемии и вероятность развития атеросклероз [Текст] / [Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун, Т.И. Ушакова, О.Е. Серебрякова]// Вестник Российской академии медицинских наук. - 2010. -№3. -С.3-6.

22. **Сенников, С. В.** Альтернативный сплайсинг в формировании полиморфной структуры системы цитокинов [Текст] / С.В. Сенников, А. Н. Силков, В. А. Козлов. - Медицинская иммунология, 2001. - №3. – С.389-400.

23. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа, формирование атерогенной дислипидемии и вероятность развития атеросклероза[Текст] / [Г. Е. Ройтберг, О. Е. Серебрякова, О. О. Шархун и др.]. - Вестник Российской Академии Медицинских наук, 2010. - № 3. - С. 3-6.

24. **Симбирцев, А.С.** Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление [Текст] / А.С. Симбирцев. - Цитокины и воспаление, 2004. – Т.18. -№1-4. - С.16-23.

25. **Симбирцев, А.С.** Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека [Текст] / А.С. Симбирцев. - Медицинский академический журнал, 2013. –Т. 3. -С. 18-41.

26. Комплексная оценка диастолической функции при сердечной недостаточности с рестриктивным типом наполнения левого желудочка [Текст] / [А. Н. Сумин, Д. М. Галимзянов, Т. В. Севастьянова и др.]. - Кардиостим III. СПб, 1999. - § 76. - С. 21.

27. **Хренов, А. А.** Особенности формирования дисбаланса цитокинового гомеостаза у больных хронической легочной и хронической сердечной недостаточностью с длительным стажем табакокурения более десяти лет [Текст] / А. А. Хренов, В.Д. Орлова. - Таврический медико-биологический вестник, 2012. –Т. 1. - №57. - С. 181-183.

28. Изучение факторов воспаления у больных метаболическим синдромом [Текст] / [И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, Н. Н. Хавка и др.]. - Лечебное дело, 2010. - № 4. - С. 50-56.

29. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин [Текст] / [А. В. Шевченко, В. И. Коненков, В. Ф. Прокофьев и др.]. - 2012. Т.15.- № 3. - С. 4-10.

30. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и уровни маркеров воспаления у больных ИБС [Текст] / [О. П. Шевченко, Д. В. Шумаков, В. В. Честухин и др.]. - Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2009. –Т. 2. - С.52-55.

31. **Шварц, Я. Ш.** Взаимосвязь липидных и на различных этапах экспериментальной иммунных нарушений на различных этапах экспериментальной дислипидемии. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа [Текст] / М. И. Душкин, Е. Н. Кудинова, Я. Ш Шварц. - Цитокины и воспаление, 2007. – № 2. – С. 29–37.

32. **Шрейдер, Е. В.** Динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при остром коронарном синдроме: зависимость от тактики лечения и влияние на прогноз [Текст]: автореф. дис. канд. Мед.наук:14.00.06 / Е.В. Шрейдер. – Москва, 2008. - 450с.

33. **Юрнев, А.П.** Коронарное кровообращение и артериальное давление [текст]: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.05 / А. П. Юрнев. - Москва, 2013 – 450р.
34. **Ярилин, А. А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии [Текст] / А. А. Ярилин. – Иммунология, 1997. - №5. - С.7-14.
35. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse [Text] / [A. Abbate, E. 1. Mezzaroma, S. Toldo et al.]. – Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2011.-Vol. 49. - №108. - P.19725-19730.
36. Carotid plaque, carotid intima-media thickness, and coronary calcification equally discriminate prevalent cardiovascular disease in kidney disease [Text] / [G. Adeseun, D. Xie, X. Wang at al.].- Am J Nephrol, 2012. - Vol.4.- №36.-P.342-347.
37. **Aksenova, T. A.** The immunologic disorders and dysfunction of endothelium as predictors of development of hypertrophy of left ventricle of heart in patients with hypertension disease [Text] / T. A. Aksenova. - Klin. Lab. Diagn, 2013.- Vol. 8. -P. 18–20.
38. Elevated Circulating Levels of Inflammatory Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome [electronic recourse]. - Int. J Vasc Med, 2015. - Access mode:www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles. – Look from the screen. Doi:10.1155/2015/805375.
39. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha [Text] / [O. Amir, O. Rogowski, M. David et al.]. - Isr Med Assoc J, 2010. - Vol. 3. - №12.- P.158-162.
40. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina [Text] / [I. Anguera, F. Miranda-Guardiola, X. Bosch et al.]. - Am Heart J, 2002. -Vol. 5. - №144. - P. 811-817.
41. Dipeptidyl peptidase inhibition is associated with improvement in blood pressure and diastolic function in insulin-resistant male Zucker obese rats [Text] / [A.

R. Aroor, J. L. Sowers, S. B. Bender et al.]. – Endocrinology, 2013. - Vol. 17. - №154. - P.2501-2513. Doi: 10.1210/en.2013-1096.

42. Acute phase IL-10 plasma concentration associates with the high risk sources of cardiogenic stroke [electronic resource]. - Plos One., 2015. - Access mode: www.journals.plos.org/plosone/article. - Look from the screen. Doi:10.1371.

43. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction. Randomized controlled trial [Text] / [A. K. Ault, C. P. Cannon, J. Mitchell et al.]. - J Am Coll Cardiol. -1999. -Vol.3 - №33.- P.634-639.

44. **Azra Mahmud**. Arterial Stiffness Is Related to Systemic Inflammation in Essential Hypertension [Text] / A. Mahmud, J. Feely. – Hypertension, 2005. - Vol. 46. - C.1118-1122.

45. Nitric oxide synthase (NOS3) and contractile responsiveness to adrenergic and cholinergic agonists in the heart. Regulation of NOS3 transcription in vitro and in vivo by cyclic adenosine monophosphate in rat cardiac myocytes [Text] / [L. Belhassen , R. A. Kelly, T. W. Smith et al.]. - Circulation Res, 1994. -Vol.8 - №47. - C.1908–1915.

46. Interleukin-1 beta induces interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein in humans [Text] / [M.J. Bargetzi, M. Lantz, C.G. Smith et al.]. - Cancer Res,1993. - Vol.53. - №17. - C. 4010-4033.

47. **Bautista, L.E.** Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? [Text] / L. E. Bautista. - Hypertens, 2005. – Vol.19. – P. 857–861.

48. **Bazzoni, F.** The tumor necrosis factor ligand and receptor families [Text] / F. Bazzoni. - N. Engl. J. Med, 1996. Vol.334.-P.1717-1725.

49. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative [Text] / [D. L. Bhatt, M.T. Roe et.al.]. - CRUSADE Investigators, 2004.-Vol. 292.- №17. - P.2096-2104.

50. **Boffa, G. M.** Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide [Text] / G. M. Boffa. - Cardiovascular Med. (Hagerstown). – 2009. – Vol.10. - № 10. – P. 758-764.
51. Myocardial hypertrophy and left ventricular diastolic function in hypertensive patients: an echo Doppler evaluation [Text] / [D. Bonaduce, R. Breglio, N. De Luca et al.]. - Eur Heart, 1989. -Vol.10.- №7.- P.611-621.
52. **Boyle, J.J.** Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture [Text] / J.J. Boyle. - Curr.Vasc. Pharmacol, 2005. - Vol.3. - №1. -P.63-68.
53. **Burstein, S.A.** Platelets and cytokines [Text] / Burstein S.A. - USA. Curr Opin Hematol,1994. - Vol.1. - №5. - P. 373-380.
54. A study of the relationship between remodeling of left ventricle and endothelial injury and pro-inflammatory mediators in different stages of essential hypertension. / [Y. L. Cai, G. L. Zhai, W. Gao et al.]. - Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2008. -Vol.20. -P. 743-745.
55. **Caligiuri G.** Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice [Text]. / G.Caligiuri. - Mol Med, 2003. -Vol. 9.- №1-2. - P.10-17.
56. **Cavusoglu, E.** Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome [Text] / [E. Cavusoglu, J. D. Marmur, M. R. Hojjati, et al.]. - Am J. Med, 2011. -Vol.124. - №8. - P.724-730.
57. **Chen, L.** Anti-GRP78 autoantibodies induce endothelial cell activation and accelerate the development of atherosclerotic lesions [Text] / L. Chen.- International Journal of Rehabilitation Research. -2018.-Vol.41. - №3. - P. 204-210.
58. **Chen, L.** Additional effects of acupuncture on early comprehensive rehabilitation in patients with mild to moderate acute ischemic stroke: a multicenter randomized controlled trial [Text] / [L. Chen , G. Fang , R. Ma , et al.]. - BMC Complement Altern Med, 2016.- Vol.16.- P. 226. doi: 10.1186/s12906-016-1193.

59. **Cohn, J. N.** Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Groupx [Text] / J.N. Cohn, G. Johnson. - Circulation. -1990.-Vol. 81. - №2. – P.48-53.
60. Monokine regulation of mRNA glucose transport in leukocyte myotubes 6 [Text] / [P. Cornelius, M.D. Lee, M. Marlowe, et al.]. - Biochem Biophys Res Comm,1989.-Vol.165. - P.429–436.
61. Microalbuminuria and earli endothelial activation in essential hypertension [Text] / [M. Giuseppe, C. Ilenia, N Emilio, et al.]. - Hum hypertens, 2007. -Vol.21. - P.167-172.
62. **Davies, M. J.** The pathophysiology of acute coronary syndromes [Text] / M. J. Davies. – Heart, 2000. – Vol.83. - P.361-366.
63. **Devereux, R. B.** Show full citation. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method [Text] / R.B. Devereux. – Circulation,1977. - Vol. 55. - №4.- P.613-618.
64. **Devereux, R.B.** Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress [Text]/ R.B. Devereux. - Circulation, 1983. -Vol.68. - №3. - P.470-476.
65. Serum neopterin, nitric oxide, inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis faktor-alpha levels in patients with ischemic heart disease [Text] / [V.B. Djordjevic, I. Stojanovic, V. Cosic, et al.]. - Clin Chem Lab Med, 2008. -Vol.46 - №8. - P.1149-1155.
66. Congestive heart failure with normal systolic function [Text] / [A.H. Dougherty, G.V. Naccarelli, E.L. Gray et al.]. - Am J. Cardiol, 1984. -Vol. 54. - №7. - P.778-782.
67. **Downing, L. J.** IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis [Text] / L.J. Downing. - Immunol, 1998. –Vol. 161. - №3. - P.1471-1476.
68. **Dynnik, O. B.** Apoptosis of cardiomyo-cytes, cytokines and remodeling of myocardium against the development of chronic heart failure [Text] / O.B. Dynnik, T. I. Gavrilenko, V. N. Zalesski. - Lik. Sprava, 2005. - Vol. 5. -№6. - P. 3-10.

69. Low carotid calcium score is associated with higher levels of glycosaminoglycans, tumor necrosis factor-alpha, and parathyroid hormone in human carotid plaques [Text] / [A. Edsfeldt, N. Dias, B. Elmståhl, et al.]. –Stroke, 2011. – Vol.42. - №10. - P. 2966-2969.

70. **Edens, H. A.** Modulation of epithelial and endothelial paracellular permeability by leukocytes. [Text] / H.A. Edens, C.A Parkos. - Adv Drug Deliv Rev, 2000. - Vol. 41. - №3. – P.315-328.

71. Fcγ RIII-Mediated Production of TNF-αInduces Immune Complex Alveolitis Independently of CXC Chemokine Generation Nieswandt, Reinhold E. Schmidt and J [electronic resource] / [G. Engelbert, T. Thomas, M. Karel, et al.]. – Immunol., 2001. - Access mode: www.jimmunol.org/content. - look from the screen.

72. **Esmon, C. T.** The impact of the inflammatory response on coagulation [Text] / C.T. Esmon, D. Harvey. - Thromb Res, 2004.-Vol.114. - P.409– 414.

73. **Warlow, Ch.** European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group [Text] / Ch. Warlow. – Lancet,1991. – Vol.337. - №8752. - P.1235-1243.

74. **Falk, E.** Coronary plaque disruption [Text] / Falk E. – Circulation, 1995. -Vol.92. -№3. - P.657-671.

75. **Feely, J.** Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension [Text] / J. Feely, Mahmud A. – Hypertension, 2005.-Vol. 46. - P.1118-1122.

76. **Freitas, W.M.** Association of systemic inflammatory activity with coronary and carotid atherosclerosis in the very elderly [Text] / W.D. Freitas. – Atherosclerosis, 2011. - Vol.216. -№1. - P.212-216.

77. **Ganau, A.** Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension [Text]. / A. Ganau. - J Am Coll Cardiol, 1992.- Vol.19. - №7. - P.1550-1558.

78. **Geisler, T.I.** The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment [Text] / T. Geisler, D. Bhatt. - Med Sci Monit, 2004.- Vol.10. - №12. - P.308-316.
79. **George, J.** Regulatory T cells and IL-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary plaques [Text] / J. George, S. Schwartzberg. - Atherosclerosis, 2012. - Vol.222. - №2. - P.519-523.
80. **Goldhaber, J. I.** Effects of TNF-alpha on (ca²⁺) I and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes [Text] / J. L. Goldhaber, K.H. Kim, P.D. Natterson et al.]. Am J Physiol,1996. -Vol. 4. - №2.- P.1449-1455.
81. **Goldhaber, J. I.** Functional adult myocardium in the absence of Na⁺-Ca²⁺ exchange: cardiac-specific knockout of NCX1 [Text] / [J.I. Goldhaber, S.A Henderson, J. M. So et al.]. - Circ Res, 2011. -Vol.95.-P.604–611.
82. **Gordon, L.** Blood Rheology, Cardiovascular Risk factors, and Cardiovascular Disease: The West of Scotland Coronary Prevention Study [Text] / [L. Gordon A. Rumley, J. Norrie et.al.]. - Tromb. Haemost, 2000. - Vol.84. - №4. - P.553-558.
83. **Gray-Weale, A.C.** Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology [Text] / [A.C. Gray-Weale, J.C. Graham, J.R. Burnett et al.]. - J Cardiovasc Surg. (Torino), 1988. - Dec. - Vol. 29. - №6. - P. 676-681.
84. **Guggilam, A.** Central TNF inhibition results in attenuated neurohumoral excitation in heart failure: a role for superoxide and nitric oxide [Text] / [G. Anuradha, P. Jeffrey, F. Joseph et al.]. - Basic Res Cardiol, 2011. – Vol.106. -№2. - P. 273–286.
85. **Guggilam, A.** Блокада цитокинов ослабляет симпатическое возбуждение при сердечной недостаточности: перекрестные помехи между n NOS, AT-1R и цитокинами в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [Text]. / A. Guggilam, K.P. Patel. - Eur. J. Heart. Fail, 2008.-Vol.7. - P. 625-634.
86. Association between Inflammation and Cardiac Geometry in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study [electronic resource]. – Plos One., 2015. - Access mode: www.jhu.pure.elsevier.com. - Look from the screen.

87. **Halvorsen, B.** Enhanced expression of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 in clinical and experimental atherosclerosis: possible pathogenic role in plaque destabilization [Text] / B. Halvorsen. - Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2007. -Vol. 27. - №3. - P. 614 - 620.
88. Role of interleukin-10 in atherogenesis and plaque stabilization [Text] / [B. Halvorsen, T. Waehre, H. Scholz et al.]. - *Future Cardiol*, 2006. -Vol. 2. - №1.- P.75-83.
89. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms [Text] / [B. Halvorsen, T. Waehre, H. Schulz et al.]. - *J Lipid Res*, 2005. -Vol.46. - №2.- P.211-219.
90. Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects [Text] / [M.R. Harrison, G.D. Clifton, A.T. Pennell et al.]. - *Am J Cardiol*,1991. -Vol.67. - №7. - P.622-627.
91. Serum level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes [Text] / [C. Heeschen, S. Dimmeler, C. W. Hamm, et al.]. - *CAPTURE Study Investigators Circulation*, 2003. -Vol.107. - №16. - P.2109-2114.
92. Polymorphism in the IL-10 promoter region and early markers of atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young. Finns Study [Text]. / [M. Heiskanen, M. Kahanen, M. Hurme, et al.]. - *Atherosclerosis*, 2010. - Vol-208. - P.190-196.
93. The Brazilian Atlantic Forest: How much is left, and how is the remaining forest distributed? Implications for conservation [Text] / [M.M. Hirota, M.C. Ribeiro, J.P. Metzger et al.]. - *Biol Conserv*, 2009. -Vol.142. - P. 1141-1153.
94. **Hirota, H.** Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress [Text] / [H. Hirota, J. Chen. - *Cell*. - 1999. - Vol.97. -№2. - P.189-198.

95. **Hotamisligil, G. S.** Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance [Text] / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman. -Science, 1993. Vol. 259. - №5091. - P.87-91.
96. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction [Text] / [M. Hulsmans, B. Hendrik, D.R. Jason et al.]. - Journal of Experimental Medicine, 2018. - Vol. 2. - №5. - P. 423-440.
97. Shape of the human cardiac ventricles [Text] / [G.M. Hutchins, B.H. Bulkley, G.W. Moore et al.]. - Am J Cardiol, 1978. - Vol. 41.-P. 646–654.
98. **Jastrzebski, M.** Increased levels of inflammatory markers in hypertensives with target organ damage [Text] / D. Czarnecka, M. Rajzer, Kawecka-Jaszcz. - Kardiol Pol, 2006.-Vol.64. - №8. -P.802-809.
99. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis [Text] / [A. Kablak-Ziembicka, T. Przewlocki, E. Stępień, et al.]. - Kardiol Pol, 2011. – Vol.69. - №10. - P.1024 -1031.
100. **Kato, K.** In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography [Text] / Kato K. - J Am Coll Cardiol, 2007. -Vol.62. -P.1748 –1758.
101. **Kern, P.A.** Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance [Text] / P.A. Kern, S. Rangathan. - American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism, 2001. -Vol.280. - P.745–751.
101. The interleukin-10 promoter genotype predicts diastolic dysfunction in maintenance hemodialysis patients [Text] / [A. Kirkpantur, S. Kahraman, G. Genctoy et al.]. - Hemodial Int, 2008. -Vol.12. - №3. - P.352-361. Doi: 10.1111/j.1542-4758.2008.00281.
102. **Kleinbongard, P.** TNF-alpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure [Text] / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz. - Pharmacol Ther, 2010. - Vol.127. - №3. - P. 295-314.

103. **Koren, M. J.** Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension [Text] / M.J. Koren. - Ann Intern Med, 1991. - Vol.114. - №5. - P.345-352.
104. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension [Text] / [M.J. Koren, G.A. Mensah, J. Blake et al.]. - Am J Hypertens, 1993. - Vol.6. - №10. - P.815–823.
105. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study [Text] / [W. Kosmala, J.R. Plakse, J.M. Strotmann et al.]. - J Am Soc. Echocardiogr. - 2008. - Vol. 21. - №12. - P.1309-1317.
106. Myocardial knockdown of mRNA-stabilizing protein HuR attenuates post-MI inflammatory response and left ventricular dysfunction in IL-10-null mice [Text] / [P. Krishnamurthy, E. Lambers, S. Verma et al.]. - FASEB J, 2010. - Vol. 2. - №7. - P. 2484 –2494.
107. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke A Scientific Statement From the American Heart Association [Text] / [C.H. Lang, J. Mark, H. Michael et al.]. - Beverly Walters, 2009. - Vol.40. - P.3646-3674.
108. **Lang C. H.** Фактор некроза опухоли ухудшает действие инсулина на удаление периферической глюкозы и выработку глюкозы в печени. [Текст]/ С.Н. Lang, С. Dobrescu, G.J. Bagby. – Эндокринологии, 1992. – Vol.130. - №1. - P. 43-52.
109. Adherence of neutrophils induces release of soluble tumor necrosis factor receptor forms [Text] / [M. Lantz, F. Björnberg, I. Olsson, et al.]. – Immunol, 1994. - Vol. 52. - №3. - P.1362-1369.
110. **Laragh, G.** Cardiac pathophysiology and its Heterogeneity in patients with established hypertensive disease [Text] / G. Laragh. – Ibid, 1988. -V. 84. -P. 3-11.
111. Interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta differentially regulate lipopolysaccharide-induced production of pro-inflammatory

cytokines and nitric oxide in co-cultures of rat astroglial and microglial cells [Text]./[A. Ledebøer, J.J. Brevé, S. Poole et al.]. - *Glia*, 2000. -Vol.30. -№2. -P.134-142.

112. Recurrent vasovagal syncope: comparison between clomipramine and nitroglycerin as drug challenges during head-up tilt testing. [Text] / [P. Flevari, D.N. Leftheriotis, D.C. Kamborozos et al.]. - *Eur. Heart J*, 2009. – Vol.30. - №18. -P.2249-53. Doi:10.1093/eurheartj/ehp255.

113. Tumor nekrosis factor and interleukin-6 levels in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy [Text] / [D. Planer, F. Ben-Ivgy, A.T. Weiss et al.]. - *Blood Press*, 2005. – Vol.4. - №1. - P.21-24.

114. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study [Text] / [W. B. Kannel, D. Levy, L. A. Cupples, et al.]. - *Cardiovasc Pharmacol.* -1987. – Vol. 6. - P.135-40.

115. **Libby, P.** Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. [Text] / P. Libby, D.I. Simon. – *Circulation*, 2001. – Vol.103. – P. 1718–1720.

116. **Libby, P.** Inflammation in atherosclerosis [Text] / P. Libby. – *Nature*, 2002. –Vol. 420. - №6917. - P.868-874.

117. Influence of interleukin-6 gene–174GNC polymorphism on developmentof atherosclerosis: A meta-analysis of 50 studies involving 33,514 subjects [Text] / [Y.W. Yin, J.C. Li, M. Zhang et al.]. - *Gene*, 2013. –Vol. 529. - P. 94–103.

118. **Littlewood, T. D.** Apoptotic cell death in atherosclerosis [Text] / T.D. Littlewood. - *Curr Opin Lipidol*, 2003. –Vol.14. - №5. - P.469-75.

119. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes [Text] / [G.I. Liuzzo, J.J. Goronzy, H. Yang et al.]. – *Circulation*, 2000. – Vol.101. - №25. - P.2883-2888.

120. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [Text] / [D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon et al.]. - *Circulation*, 2009. – Vol.119. - №3.- P.121-181.

121. **Lyon, C. J.** Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis [Text] / C.J. Lyon, R.E. Law, W.A. Hsueh. – Endocrinology, 2003. –Vol.144. - №6. - P.2195-2200.

122. Proinflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: relationship with abdominal fat deposition [Text] / [A.E. Malavazos, M.M. Corsi, F. Ermetici, et al.]. - Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007. –Vol.17. - №4. - P.294-302.

123. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death [Text] / [Z. Mallat, C. Heymes, J. Ohan et al.]. - Arterioscler Thromb Vasc Biol,1999.-Vol.19. - №3. - P.611-616.

124. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [Text] / [G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al.]. - J. of Hypertension, 2013.- Vol.31. - № 7. – P. 1281-1357.

125. **Masiha, S.** Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women [Text] / S. Masiha, J. Sundström, L. Lind. - J Hum Hypertens, 2013. – Vol.27. - №1. - P.13-17.

126. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis [Text] / [A. Gasbarrini, I. Massari, M. Serricchio, et al.]. – Stroke, 2002. – Vol.33. - P.2581–2586.

127. **Micia-Steck, K.** Cytokines and adhesive molecules in detection of endothelial dysfunction [Text] / K. Micia-Steck . - Pharmacol Rep, 2003.- P. 21–32.

128. Increased concentrations of tumour necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure [Text] / [J. Mc. Murray, I. Abdullah, H.J. Dargie et al.]. - Br Heart J,1991.- Vol.66. -№5.- P.356-358.

129. A comparison of primary endothelial cells and endothelial cell lines for studies of immune interactions [Text] / [A.M. Mc Cormack , E.A. Lidington , D.L. Moyes et al.]. - Transpl. Immunol, 1999. -Vol.7. - №4. – P.239-246.

130. Inflammatory markers of atherosclerotic plaque stabilization after acute coronary event--temporal trends [Text] / [O.M. Mouco, J.C. Nicolau, T.R. Souza et al.]. - Arq. Bras. Cardiol, 2006. - Vol. 87. - №1. - P.28-36.

131. **Naghavi, M.** Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease [Text]. / M. Naghavi, W. Casscells, J.T. Willerson. - Circulation, 2003. - Vol. 107. - № 16. - P. 2072-2075.

132. Health, Aging and Body Composition Study. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults [Text]./[A.B. Newman , C.L. Haggerty, B. Goodpaster et al.]. - J Am Geriatr Soc, 2003. - Vol.51. - №3. -P.323-330.

133. The pleiotropic association between IL-10 and levels and CVD prognosis: Evidence from a meta-analysis. [Text] / [S. H. Ni, S. N. Sun, Z.Y. Huang et al.]. - Cytokine, 2019. - Vol.12. - №119. - P.37-46.

134. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives [Text] / [N. Nighoghossian, P. Douek, L. Derex et al.]. - Stroke, 2005. - Vol.36. - №12. - P.2764-2772.

135. High leukocyte count and interleukin 10 predict high on-treatment-platelet-reactivity in patients treated with clopidogrel [Text] / [P. Osmancik, P. Paulu, P. Tousek et al.]. - Journal of Thrombosis and Thrombolysis. - 2012- Vol.33. - №4. - P.349-354.

136. High sensitivity cytokine detection in acute coronary syndrome reveals up-regulation of interferon gamma and interleukin-10 post myocardial infarction [Text] / [K. D. Patel, S. P. Duggan, C. A. Currid et al.]. - ClinImmunol, 2009. - Vol.133. - №2. - P.251-256.

137. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers [Text] / [P.Pavel, A. Spirkoska, L. Lezaic et al.]. - J Atheroscler Thromb, 2017. - Vol.24. - №1. - P. 39-46.

138. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo [Text] / [O. L. Pinderski, C. C. Hedrick, T. Olvera et al.]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. - Vol.19. - P.2847-2853.

139. Oxidized Haemoglobin–Driven Endothelial Dysfunction and Immune Cell Activation: Novel Therapeutic Targets for Atherosclerosis [Text] / [B. Buttari, E. Profumo , R. Businaro et al.]. - Current medicinal chemistry, 2013. -Vol.20-№37. -P. 4806-4814
140. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. [Text]/ [P. Puz, A. Lasek-Bal, D. Ziaja et al.]. - Arch Med Sci, 2013. - Vol.9. -№2. - P.254-260.
141. **Puz, P.** Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. [Text] / P. Puz, A. Lasek-Bal. - Atherosclerosis, 2017. - Vol.263. - P.97-103.
142. **Rask, M. C.** Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake, and endothelium-dependent vasodilation in humans [Text] / C. Rask-Madsen. – Circulation, 2003. - Vol.108. - №15. - P.1815-1821
143. **Ridker, M. P.** Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice [Text] / P. Libby, P. M. Ridker. - J Am Coll Cardiol, 2009. - Vol. 54. -№23. - P.2129–2138.
144. **Ridker, P. M.** C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. Randomized controlled trial.Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators [Text] / [P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow et al.]. - J Med, 2005 Jan.-Vol.352. - №1. - P.20-28.
145. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis [Text] / [M.D. Walker, J.R. Marler, M. Goldstein et al.]. – JAMA, 2007. - Vol.273. - P.1421–1428.
146. **Ross Russell.** Lecture in Vascular Biology Cellular and Molecular Mechanisms of Diabetes Mellitus–Accelerated Atherosclerosis [Text] / W.A. Seattle, R. Rooss. - Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. -Vol.34. - №4. - P.705–714.
147. **Ross, R.** Atherosclerosis--an inflammatory disease [Text] / Ross R. N. - Engl J Med, 1999. -Vol.340. -P.115–126.

148. Inflammation Imaging in Atherosclerosis [Text] / [H. F. James, H. Fabien, A. Zahi et al.]. - *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. - Vol. 29. - №7. - P. 1009–1016.
149. **Sahlman, J.** Effect of weight loss on inflammation in patients with mild obstructive sleep apnea [Text] / J. Sahlman. - *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012. - Vol.22. - №7. - P.583-590. Doi: 10.1016/j.numecd.2010.10.007.
150. Cardiovascular changes after bilateral upper dorsal sympathectomy. Short- and long-term effects [Text] / [J. Schneiderman, M.Z. Papa, A. Bass et al.]. - *Ann Surg*, 2012. -P.715–718.
151. **Schwartz, S.M.** Plaque rupture in humans and mice [Text] / S.M. Schwartz. - *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. -Vol.27. - №4. -P.705-713.
152. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha [Text] / [R. Schulz, D.L. Panas, R. Catena et al.]. - *J Pharmacol*, 1995. -Vol.114. - №1. - P. 27-34.
153. Reduced levels of N-terminal-proatrial natriuretic peptide in hypertensive patients with metabolic syndrome and their relationship with left ventricular mass [Text] / [S. Sciarretta, G.M. Ciavarella, V. Venturelli et al.]. - *Hypertens*, 2007. - Vol.25. - №4. -P.833-839.
154. Intracerebral Hemorrhage after Carotid Artery Stenting Without Evidence of Hyperperfusion in Positron Emission Tomography [Text] / [A. Shindo, N. Kawai, K. Kawakita et al.]. - *Interv Neurorad.* – 2014. -Vol.13. -P.191-199.
155. Interleukin 10 knockout frail mice develop cardiac and vascular dysfunction with increased age [Text] / [G. Sikka, K.L. Miller, D. Pandey et al.]. *Exp Gerontol*, 2013. - Vol. 48. - №2. -P.128-35.
156. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure [Text] / [R. Soufer, D. Wohlgeleit, N.A. Vita et al.]. - *Am J Cardiol*, 1985. -Vol.55. - №8. - P.1032-1036.
157. Interleukin-10 improves left ventricular function in rats with heart failure subsequent to myocardial infarction [Text] / [C. Stumpf, K. Seybold, S. Petzi et al.]. - *Eur J Heart Fail*, 2008. -Vol.10. - №8. - P.733-739.

158. Interleukin-10 in the brain [Text] / [K. Strle, J. H. Zhou , W.H. Shen, et al.]. - Crit Rev Immunol, 2001. -Vol. 21. - №5. -P.427-49.

159. **Tedgui, A.** Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways [Text] / A. Tedgui, Z. Mallat. - Physiol Rev, 2006. -Vol. 86. - №2. -P.515-581.

160. Increased serum neopterin concentrations in a patients with Creutzfeld - Jacob disease J[Text] / [F. Leblhuber, J. Walli, G.P. Tilz et al.]. - Neurol Neurosurg. Prych, 1997. -Vol.10. -P.138-139

161. Soluble Receptors for Tumor Necrosis Factor and Neopterin as Parameters of Cell-Mediated Immune [Text] / [G.P. Tilz, A. Diez-Ruiz, G. Baier-Bitterlich et al.]. – Hematology, 996. - Vol. №12. - P.141-154

162. Age-related impaired proliferation of peripheral blood mononuclear cells is associated with an increase in both IL-10 and IL-12[Text] / [S.C. Castle, K. Uyemura, W. Crawford et al.]. - Exp Gerontol, 1999. -Vol.34. - №2. - P.243-249.

163. Gestational Diabetes Induces Placental Genes for Chronic Stress and Inflammatory Pathways Protection fromobesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. [Text] / [K. Uysal, S.M. Wiesbrock, M.W. Marino et al.]. - Nature. – 1997. -Vol.389. - P.610 - 614.

164. **Van Exel, E.** The low production capacity of interleukin-10 is associated with metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus study [Text] / E. van Exel, J. Gussekloo. – Diabetes, 2002. -Vol.5. - №4. - P.1088-1092.

165. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study [Text] / [M.Valgimigli, C.Ceconi, P.Malagutti et al.].- Circulation, 2005. -Vol. 111. - №7.-P.863-870.

166. **van Vuren , E. J.** Hyperpulsatile pressure, systemic inflammation and cardiac stress are associated with cardiac wall remodeling in an African male cohort: the SABPA study [Text] / E. J. van Vuren ,L. Malan , R. von Känel . - Hypertens Res. - 2016. - Vol.39. - №9. -P.648-653. Doi: 10.1038/hr.2016.45.

167. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo [Text] / [K.J. Van Zee, T. Kohno, E. Fischer et al.]. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – Vol.89. -P. 4845-4849.

168. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. [Text] / [P. Verdecchia, C. Porcellati, G. Schillaci et al.]. - Hypertension,1994. -Vol.24. -№6. -P.793-801.

169. Pathologic hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure [Text] / [K.T. Weber, C.G. Brilla, S.E. Campbell, et al.]. - Blood Press,1992. - Vol.1. - №2. - P.75-85.

170. **Weckmann, A. L.** Cytokine inhibitors in autoimmune disease [Text] / A.L. Weckmann, J. Alcocer Verela. - Semi arthritis Rheum, 1996. –Vol.26. - P. 539-557.

171. Blood Rheology, cardiovascular Risk Factors, and Cardiovascular Disease: The West of Scotland Coronary Prevention Study. [Text] / [L. Gordon, A. Rumley, J Norrie et al.]. - Thrombi Haemost, 2000. -Vol.84. - №04. - P.553-558.

172. **Williams, B.** Central aortic pressure and clinical outcomes [Text] / [B. Williams, P.C. Lacy. - J. hypertens, 2009. – № 27. – P. 1123–1125.

173. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. [Text] / [A. G. Wilson, J. A. Symons, T. L. McDowell et al.]. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA,1997. -Vol.94. - №7. - P.3195–3199.

174. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 [Text] / [A. Woods, D. Brull, S.E. Humphries et al.]. - Eur Heart J, 2000. -Vol.21. - №19. -P.1574-1583.

175. Serum Cytokine Profile in Relation to the Severity of Coronary Artery Disease. [Text] / [Xiaoyan Min, Lu. Miao, Su Tu, et al.]. - Bio. Med Research International, 2017. - №7. - P.1-9.

176. **Xie, G.** Metabolomics in human type 2 diabetes research [Text] / J. Lu, G.Xie, W. Jia. - Front Med, 2013. - Vol.7. - №1. - P.4-13.

177. **Yamagami, H.** Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression [Text] / [H. Yamagami, K. Kondo, K.Kitagawa et al.]. – Atherosclerosis, 2002. -Vol.179. - №1. - P.155–160.

178. Impact of cytokine genotype on cardiovascular surrogate markers in hemodialysis patients. [Text] / [R. Yilmaz, B. Altun , N. Ozer et al.]. - Ren. Fail. - 2010. -Vol.32. - №7. -P. 806–816. DOI: 10.3109/0886022X.2010.494798.

179. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin-10 gene with ischemic heart disease [Text] / [G. I. Yu, H. C. Cho, Y.K. Cho et al.]. - Inflamm.Res, 2012. -Vol.61. - №8. - P.899-905.

180. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. [Text] / [S. Zarrouk-Mahjoub, Z. Amira, Z. CChebi et al.]. - Int J Cardiol, 2016. - Vol. 5. - №221. - P.632-636.

«ПРИЛОЖЕНИЕ»



«УТВЕРЖДАЮ»

Замдиректора Национального центра
кардиологии и терапии имени
академика М.Миррахимова
по лечебной работе
к.м.н. Джумабаев М.Н.
« 25 » ноября 2021 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ № 1

1. **Наименование предложения:** Способ прогнозирования наличия нестабильной атеросклеротической бляшки у больных эссенциальной гипертензией.
2. **Аннотация:** Проблема атеросклероза является одной из самых актуальных в современной медицине в связи с его широкой распространенностью и выраженностью неблагоприятных исходов. Атеросклероз — это прогрессирующее заболевание, возникающее при сочетании дисфункции эндотелия и внутрисосудистого воспаления. На сегодняшний день роль про- и противовоспалительных цитокинов достаточно подробно изучена при развитии острых атеротромботических осложнений. В частности, было продемонстрировано повышение концентрации как ФНО-а, так и ИЛ-10 при развитии острого коронарного синдрома и ишемического инсульта, определена их прогностическая значимость. В нашем исследовании у гипертензивных пациентов установлена независимая от основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ассоциация уровня ФНО-а с наличием ультразвуковых признаков нестабильности атеросклеротических бляшек. Причем повышение его уровня выше 10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием нестабильных бляшек в каротидных артериях.
В связи с вышеуказанным, определение уровней цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-10 у больных ЭГ и атеросклерозом каротидных артерий является важным для определения прогноза заболевания, позволяя дифференцированно подходить к использованию данного маркера для рестратификации сердечно-сосудистого риска и проведения терапевтических вмешательств среди гипертензивных пациентов (усиление гиполипидемической терапии в этой группе пациентов).
3. **Место и время использования предложения:** Отделение Артериальных гипертензий НИЦКиТ, Кыргызско-Индийский горный биомедицинский научный центр, лаборатория Бонецкого (г. Бишкек, г. Ош), 2021 г.
4. **Форма внедрения:** метод прогнозирования
5. **Патентоспособность:** подано на рационализаторское предложение в Кыргыз Патент.
6. **Шифр темы:**
7. **Предложение:** собственное
8. **Эффект от внедрения:** Обнаруженная взаимосвязь уровня ФНО-а более 10 пг/мл с нестабильностью бляшек каротидных артерий у больных эссенциальной гипертензией, может служить основанием для усиления гиполипидемической терапии в этой группе пациентов, в также позволит вовремя принять меры для предотвращения развития острых сердечно-сосудистых событий, что может значительно снизить смертность и улучшить прогноз, что в дальнейшем несомненно окажет положительный экономический эффект. Проведение профилактических вмешательств имеет большое медицинское и социальное значение.
9. **Ответственный за внедрение:** Залова Т.Б.
10. **Авторы:** г.н.с., д.м.н., профессор Полупанов А.Г., Залова Т.Б.