

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ  
имени академика М.М. МИРРАХИМОВА  
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
имени И.К. АХУНБАЕВА**

**Диссертационный совет Д 14.20.619**

На правах рукописи  
**УДК 616.12-008.331.1-0772(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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Бишкек – 2022**

Работа выполнена на базе Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М.М. Миррахимова при МЗ КР и на кафедре терапии №2 специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета.

- Научный руководитель:** **Полупанов Андрей Геннадьевич**  
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертензии НЦКиТ имени академика М.М.Миррахимова
- Официальные оппоненты:** **Молдоташев Ишенбай Курманович**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Международной высшей школы медицины
- Концевая Анна Васильевна**  
доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, член Президиума Правления РКО
- Ведущая организация:** Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии, Республика Узбекистан (100052, Республика Узбекистан г. Ташкент, ул. Осиё, 4)

Защита состоится «29» июня 2022 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.20.619 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики и Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3, лекционный зал Научно-образовательного отдела Национального центра кардиологии и терапии. Идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации <https://vc.vak.kg/b/142-sca-qor-no7>.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3) и Кыргызской Государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), а также на сайте <http://nccim.kg>

Автореферат разослан «27» мая 2022 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

С. С. Абилова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Актуальность проблемы эссенциальной гипертензии (ЭГ) определяется её высокой распространенностью, влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения. 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. Исследования последних лет свидетельствуют о возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной цитокинами в развитии данного заболевания.

Цитокины представляют собой пептиды, которые опосредуют межклеточные взаимодействия через специфические рецепторы на клеточной мембране. Они регулируют активацию, дифференцировку, рост, апоптоз и эффекторные функции различных типов клеток, что делает их важными факторами в патофизиологических механизмах ЭГ и ее осложнений, в том числе и при гипертрофии миокарда. Среди провоспалительных цитокинов особого внимания в контексте развития осложнений при ЭГ заслуживает фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), а также противовоспалительный цитокин – интерлейкин-10 (ИЛ-10). Однако, следует отметить ограниченность и противоречивость клинических исследований по влиянию ФНО-альфа и ИЛ-10 на процессы ремоделирования миокарда и сосудов у гипертензивных пациентов.

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). Воспалению придается особое значение в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ). 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 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. В то же время во многих исследованиях продемонстрировано, что некоторые ультразвуковые характеристики АСБ (неровность контуров, 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-а и ИЛ-10 с

вариантами ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ЭГ, не изучена взаимосвязь концентрации данных цитокинов с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, что и определяет актуальность проведенного исследования.

**Связь темы диссертации с крупными 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 М.М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения КР и на кафедре терапии №2 специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета.

**Цель исследования:**

Изучить взаимосвязь концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 с ремоделированием миокарда левого желудочка и ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек каротидных артерий и их влияние на прогноз заболевания у больных эссенциальной гипертензией.

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

У гипертензивных пациентов установлена 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.**

Выявленная ассоциация концентрации ФНО-альфа с ультразвуковыми признаками нестабильности атеросклеротических бляшек, позволяет дифференцировано подходить к использованию данного маркера для

рестратификации сердечно-сосудистого риска и проведения терапевтических вмешательств среди гипертензивных пациентов.

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, 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 вариантами ремоделирования миокарда. 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 подтвердило независимость ассоциации уровня ФНО-альфа с наличием ультразвуковых признаков нестабильности бляшек у больных эссенциальной гипертензией. Повышение его уровня выше 10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием «ранимых» атеросклеротических бляшек в каротидных артериях.

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

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

**Апробация результатов диссертации.** Результаты работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции: “Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке” посвященной 70 – летию декана медицинского факультета профессора А.Г. Зарифьяна, 24 ноября 2016 г.,

г. Бишкек; международной научно-практической конференции “Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке” посвященной памяти профессора Китаева М.И., 28 апреля 2017 г., г. Бишкек. X и XI Международном интернет-конгрессе специалистов по внутренним болезням, 10 февраля 2021 г. и 9 февраля 2022 г.

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ из них 8 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК КР; 4 - в зарубежных изданиях, индексируемых в системе РИНЦ; 2 - в зарубежных изданиях, индексируемых в Scopus.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и сокращений; изложена на 107 страницах компьютерного текста, содержит 9 таблиц и 13 рисунков. Библиографический указатель содержит 180 источников.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**В первой главе «Обзор литературы»** дано понятие о цитокинах, их роли в развитии ЭГ и ее осложнений, в частности в ремоделировании ЛЖ. Продемонстрирована роль цитокинов в развитии атеросклероза и дестабилизации АСБ. Указано, что в литературе нет однозначных ответов на ряд вопросов, касающихся ассоциации уровней ФНО-альфа и ИЛ-10 с вариантами ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ЭГ, не изучена взаимосвязь концентрации данных цитокинов с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, что и определяет актуальность настоящего исследования. Материал изложен критически, использованы литературные источники последних лет, которые позволили обосновать актуальность изучаемой проблемы.

**Во второй главе «Методология и методы исследования»** дана клиническая характеристика пациентов, описаны методы исследования.

*Объект исследования:* 156 больных эссенциальной гипертензией.

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

В исследование включались пациенты 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. Из исследования исключались пациенты со вторичными формами артериальной гипертензии (АГ), перенесшие инфаркт миокарда, мозговой инсульт или эпизод нестабильной стенокардии менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование, больные с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности (III ФК и выше) и фракцией выброса

(ФВ)<50%, 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.

**Группы больных:** 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 индексированная масса миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) 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 ИММЛЖ и увеличенная ОТС), в третью группу вошли 16 пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ (увеличение ИММЛЖ и увеличение ОТС). И, наконец, четвертую группу составили 57 пациентов с эксцентрической гипертрофией левого желудочка (увеличение ИММЛЖ 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 выделили 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 плотностью АСБ или с преимущественно гипоэхогенными средней плотности АСБ (более 50% участков средней плотности). Контрольную группу составили 39 больных ЭГ без атеросклеротического поражения каротидных артерий.

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.

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

Для определения концентрации ФНО-альфа и ИЛ-10 проводилась с 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 течение 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 концентраций 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.).

**Эхокардиографическое исследование** проводилось на аппарате IE 33 фирмы Philips (США) в стандартном положении исследуемого на спине (Мадиярова Ы.М., НЦКТ). Количественная оценка размеров камер сердца и функции желудочков проводилась согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) совместно с Европейской ассоциацией специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) (2015). По стандартной методике определяли конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры полости левого желудочка, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, толщину задней стенки (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), 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. 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, соотношенная к площади поверхности тела, равнялась или превышала 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> 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. Нормальная геометрия ЛЖ определялось при наличии у пациента нормальных ИММЛЖ и ОТС. Концентрическое ремоделирование миокарда признавали у респондентов с нормальной ИММЛЖ и увеличенной ОТС, о концентрической гипертрофии ЛЖ свидетельствовало наличие ГЛЖ и увеличение ОТС. И, наконец, пациентов с эксцентрической ГЛЖ отличало наличие ГЛЖ и нормальной ОТС.

**Дуплексное сканирование сонных артерий** проводилось на ультразвуковом сканере IE 33 фирмы Philips (США) (Турсбекова 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 видеопленку с помощью видеоманитофона Sony-SVNS. При дуплексном сканировании каротидного бассейна исследовались бифуркация брахиоцефального ствола, дистальный, средний и



проксимальный отделы общей сонной артерии (ОСА), бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней сонной и наружной сонной артерий с обеих сторон.

При наличии атеросклеротического поражения максимальная толщина комплекса «интима–медиа» (ТИМ) составляла поперечный размер атеросклеротической бляшки, ТИМ и липидных депозитов. При наличии множественного поражения учитывался размер бляшки, имеющей наибольший поперечный размер. Атеросклеротической бляшкой 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 A.C. и соавт. (1988), согласно которой выделяется 5 типов АСБ: I – анэхогенные, низкой ультразвуковой плотностью АСБ; II – преимущественно гипоехогенные, 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, гипоехогенный 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).

**Статистическая обработка** полученных данных проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова. Значимость 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 атеросклеротической бляшки 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  $p < 0,05$ .

**В третьей главе «Фактор некроза опухолей-альфа и интерлейкин-10: взаимосвязь с ремоделированием левого желудочка и ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек каротидных артерий у больных эссенциальной гипертензией»** представлены результаты исследования и их обсуждение.

При анализе распределения показателей концентрации ФНО-а среди обследованных нами больных, средний уровень данного цитокина по группе составил  $8,48 \pm 1,47$  пг/мл без существенных гендерных различий ( $8,48 \pm 1,53$  пг/мл у мужчин и  $8,49 \pm 1,37$  пг/мл у женщин,  $p > 0,05$ ). При этом отсутствовала значимая корреляционная взаимосвязь концентрации ФНО-а с возрастом среди обследованных больных ЭГ ( $r = -0,01$ ;  $p > 0,05$ ).

При анализе ассоциации концентрации ФНО-а с метаболическими и гемодинамическими факторами были получены следующие результаты. Оказалось, что содержание ФНО-а в сыворотке крови значимо негативно коррелировало с уровнем как систолического ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,01$ ), так и диастолического АД ( $r = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ). Также не было выявлено существенных ассоциаций между концентрацией ФНО-а, с одной стороны, и показателями липидного спектра, сахара крови, СКФ и свертывающей системой крови – с другой стороны ( $p > 0,05$ ).

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,  $p > 0,05$ ). Не выявлено значимой корреляции уровня ИЛ-10 с возрастом ( $r = 0,10$ ;  $p > 0,05$ ). 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 ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,001$ ), 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 ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,001$ ). В то же время нами не было обнаружено существенных корреляций уровня данного цитокина с содержанием сахара сыворотки крови, показателями свертывающей системы и СКФ ( $p > 0,05$ ).

Анализ взаимосвязи уровня цитокинов с вариантами ремоделирования миокарда у больных ЭГ показал следующее. Оказалось, что концентрация ФНО-а не различалась при различных вариантах ремоделирования ЛЖ у больных ЭГ. Так, концентрация ФНО-а у больных ЭГ с концентрическим ремоделированием левого желудочка (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).

Иные результаты были получены при изучении ассоциации уровня сывороточного ИЛ-10 с ремоделированием миокарда. 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,  $p < 0,05$ ).

При проведении логистического регрессионного анализа (таблица 3.1) оказалось, что независимыми факторами, 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;  $p < 0,01$ ).

Таблица 3.1. - Факторы, влияющие на риск развития различных вариантов ремоделирования миокарда по данным логистического регрессионного анализа\*

Цитокин	КР-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
Сахар	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
Фибриноген	1,0 (0,99-1,01)	н/з	0,99 (0,98-1,00)	н/з	1,00 (0,99-1,01)	н/з
КК	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-альф	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 артериального давления, индекс массы тела, объем талии, клиренс креатинина, содержание холестерина, сахара и фибриногена сыворотки крови;

С развитием концентрической ГЛЖ независимо ассоциировалось: с наличием абдоминального ожирения (ОР-1,47; 95% ДИ 1,15-1,87;  $p<0,001$ ), повышением сахара сыворотки крови (ОР-2,51; 95%ДИ 1,15-5,51;  $p<0,01$ ), концентрацией ИЛ-10 (ОР-1,39; 95%ДИ 1,01-1,92;  $p<0,05$ ) и низким уровнем ОХС (ОР-0,12; 95%ДИ 0,02-0,57;  $p<0,01$ ). Для развития эксцентрической ГЛЖ 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;  $p=0,022$ ).

При анализе взаимосвязи уровней цитокинов с ультразвуковыми характеристиками АСБ были получены следующие результаты. Оказалось, что концентрация ФНО-альфа у пациентов 3-й группы, имеющих ультразвуковые признаки нестабильности АСБ, составив  $10,51 \pm 2,23$  пг/мл, была значимо выше, чем у пациентов, не имеющих ультразвуковых признаков нестабильности АСБ (рисунок 3.2).

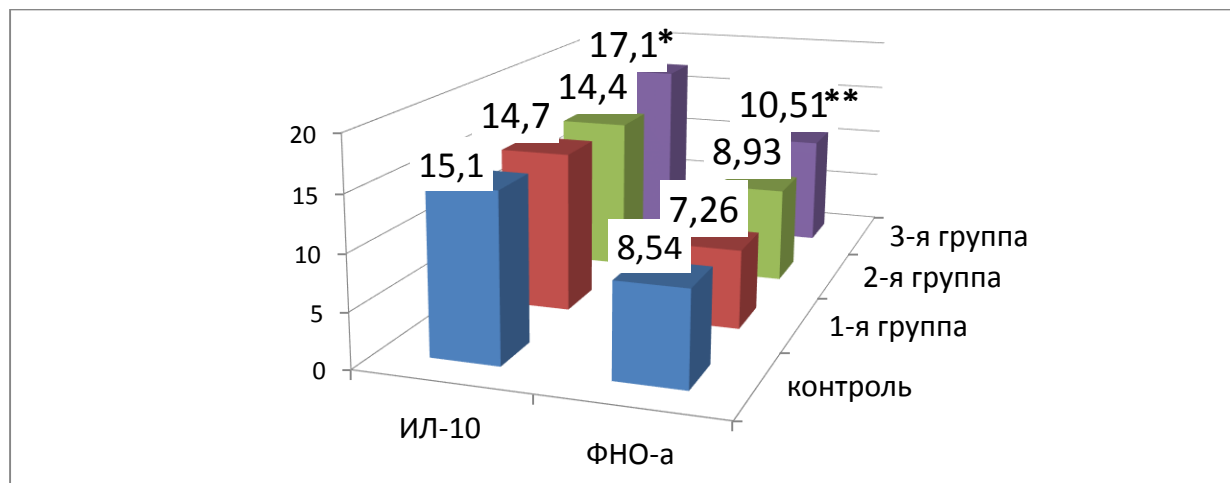


Рисунок 3.2. - Концентрация цитокинов у пациентов с различными типами атеросклеротических бляшек.

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

Аналогичные результаты получены в отношении уровня ИЛ-10 у больных 3-й группы, который составив  $17,1 \pm 5,3$  пг/мл, оказался значимо выше в сравнении с пациентами 1-й и 2-й групп ( $p < 0,05$ )(рисунок 3.2).

Для выявления независимых предикторов, ассоциирующихся с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, нами был проведен логистический регрессионный анализ. Полученные данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - 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 <sup>2</sup>	0,98	0,72-1,35	н/з
ОТ, см	0,92	0,80-1,06	н/з
Сахар, 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

Примечания - н/з – не значимо

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 ( $p>0,05$ ).

Далее нам представилось важным определить пороговый уровень концентрации ФНО-альфа, выше которого возрастает риск выявления нестабильных АСБ. Отрывной точкой для прогнозирования нестабильности АСБ было взято среднее значение ФНО-альфа в группе пациентов с нестабильными АСБ (более 10 пг/мл). Полученные результаты представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - 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 отрицательного результата
2. PV (+) - прогностическая значимость положительного результата
3. p - значимость различий
4. Se - чувствительность
5. Sp – специфичность
6. ОШ - отношение шансов

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%).

**В четвертой главе «Взаимосвязь концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и их баланса с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения»** представлены результаты проспективного наблюдения и их обсуждение.

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%). 8 пациентов мигрировали в другие страны, поэтому информацию о состоянии их здоровья получить не удалось. 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, выражавшейся в частоте возникновения смертельных исходов (4 ОИМ+2 ОНМК) и эпизодов обострения заболевания. 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-Майера (рисунок 4.1).

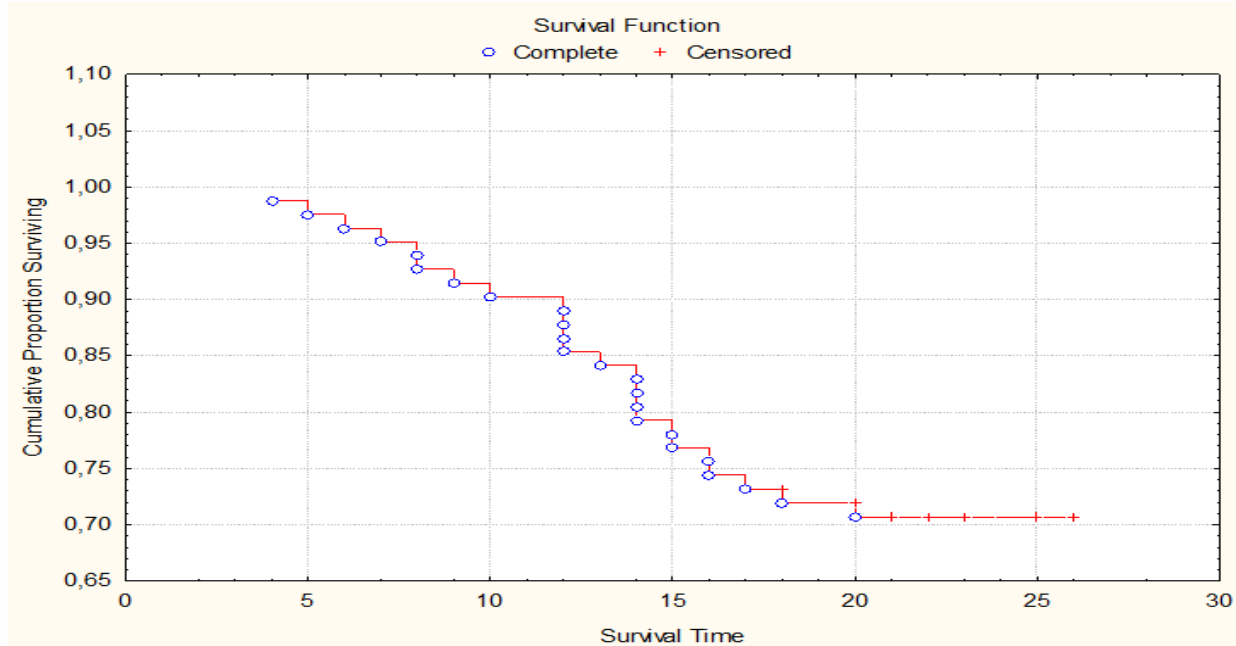


Рисунок 4.1. - Частота развития осложнений среди больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения (Каплан-Майер)

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-а у больных ЭГ, достигших конечной точки, составив  $8,31 \pm 0,97$  пг/мл, значимо 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 развитием 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 значимо ниже, чем у больных ЭГ со стабильным течением заболевания ( $15,9 \pm 3,1$  пг/мл,  $p = 0,028$ ) (рисунок 4.2.).

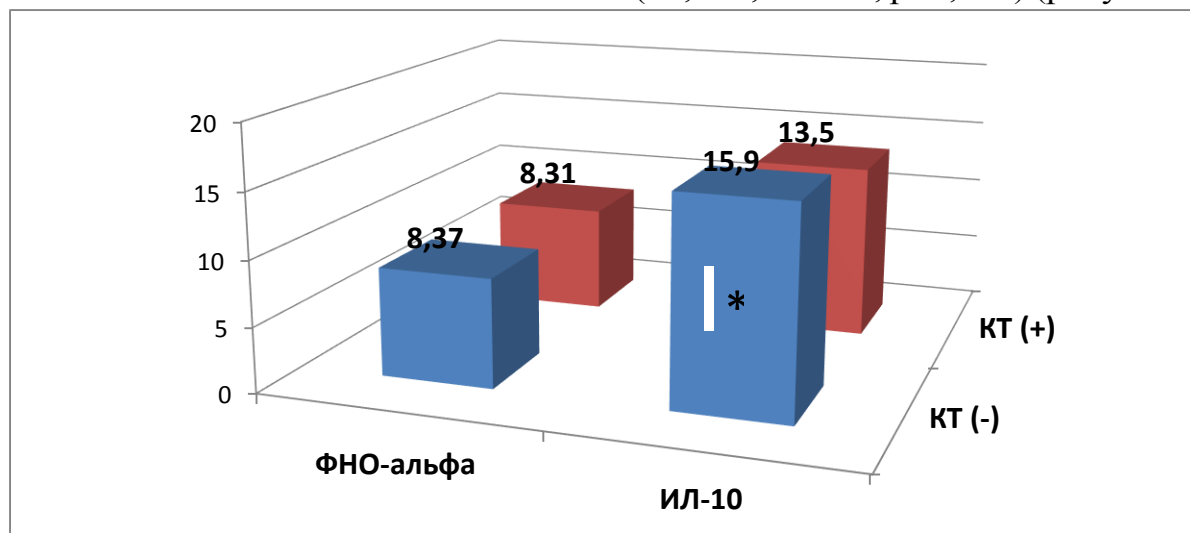


Рисунок 4.2. - Влияние концентрации ФНО-альфа и интерлейкина-10 на развитие осложнений у больных эссенциальной гипертензией

1. КТ (-) – конечная точка не достигнута, 2. КТ (+) – конечная точка достигнута, 3-\* -  $p < 0,05$ .

Далее были изучены факторы, оказавшие влияние на риск развития осложнений в выделенной когорте больных ЭГ при среднесрочном периоде наблюдения, для чего использовался метод логистической регрессии (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Факторы, влияющие на риск развития осложнений у больных эссенциальной гипертензией при среднесрочном наблюдении\*

Показатель	ОР (95% ДИ)	p
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
Сахар 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-а	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 явилось независимым фактором антириска и ассоциировалось со значимым 25% снижением риска развития осложнений ЭГ (ОР – 0,75; 95% ДИ 0,57-0,99).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. У больных эссенциальной гипертензией выявлена ассоциация концентрации ФНО-альфа с уровнем систолического и диастолического АД. Концентрация ИЛ-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 ИЛ-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-а с ультразвуковыми признаками нестабильности атеросклеротических бляшек. При этом повышение уровня ФНО-а выше 10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием «ранимых» атеросклеротических бляшек в каротидных артериях.

4. Повышение концентрации ИЛ-10 явилось 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 переквалифицировать риск пациента на более высокий и проводить более агрессивную терапию.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:**

1. **Залова Т.Б.** Ассоциация цитокинов с гемодинамическими и метаболическими факторами у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. [Текст] / [Л.Г.Цой, Т.Б.Залова, Н.С.Сатиева и др.]. // Вестник КРСУ, 2017.-Т 17.- №7.- С.76-79.
2. **Залова Т.Б.** Взаимосвязь атеросклероза коротидных артерий с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. [Текст] / [А.Г.Полупанов, Ж.А.Мамасаидов, Т.Б.Залова и др.]. // Вестник КРСУ, 2017.-Т 17. -№3. -С.58-61.
3. **Залова Т.Б.** Клинико-функциональные особенности и цитокиновый статус пациентов с эссенциальной гипертензией с различными типами ремоделирования миокарда. [Текст] / [Т.Б. Залова, Л. Г. Цой, Ф. Т. Рысмазова и др.]. // Вестник КРСУ, 2018. - Т 18. №2. - С. 42 - 47.
4. **Залова Т.Б.** Цитокиновый статус и диастолическая функция левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. [Текст] / [А.Г.Полупанов, И.С.Сабилов, Т.Б.Залова и др.]. // Профилактическая и клиническая медицина, 2018. - Т 69. - №2. - С.71 - 77.
5. **Zalova T.B.** Predictors of left ventricular hypertrophy development in patients with essential hypertension: role of pro antiinflammatory cytokines. [Text] / [ L.G. Tsoi, A.G. Polupanov, T. B. Zalova et al.]. // Heart, Vessels and Transplantation, 2018. - Т 2. - №4. -С. 97 - 105.
6. **Залова Т.Б.** Взаимосвязь цитокинового статуса с наличием гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / [Т.Б. Залова, А.Г.Полупанов, Л.Г.Цой и др.]. // Казанский медицинский журнал, 2019. - №2. - С. 204 - 213.
7. **Залова Т. Б.** Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения. [Текст] / [А.Г. Полупанов, Т.Б. Залова, Р.Ф. Рысмазова и др.]. // Артериальная гипертензия, 2019. - Т 25. - №5. - С. 540 - 548.
8. **Залова Т. Б.** Ассоциация фактора некроза опухолей –альфа и интерлейкин-10 с наличием каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией. [Текст] / [А. К. Батырбекова, Т. Б. Залова, А.К. Турусбекова и др.]. // Профилактическая и клиническая медицина, 2019.-Т 72. - №3. - С. 67 - 72.
9. **Залова Т.Б.** Ассоциация концентрации фактора некроза опухолей – альфа и интерлейкина – 10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией. [Текст] / [А.Г. Полупанов, Т.Б. Залова, А.Ш. Сарыбаев и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2020.-Том 19.- №6. - Б.5-11.

**Залова Тазагул Байышбековнанын «Эссенциалдык гипертензия менен ооруган адамдарда альфа шишигинин жансыздануу факторунун жана интерлейкин-10 жүрөктү ремоделдөө жана каротиддик артериянын атеросклероздук бляшкаларынын ультра добуштук мүнөздөмөлөрү менен өз ара байланышы» деген темада 14.01.05. – кардиология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** эссенциалдык гипертензия, ФНО-альфа, интерлейкин-10, тобокелдик факторлору, сезгенүү, атеросклероздук бляшканын туруксуздугу, жүрөк-кан тамыр оорулары, миокардды ремоделдөө.

**Изилдөө объекти:** Эссенциалдык гипертензия менен ооруган 156 адам.

**Изилдөө предмети:** эссенциалдык гипертензия менен ооруган адамдарда альфа шишигинин жансыздануу факторунун жана ИЛ-10 жүрөктү ремоделдөө жана каротиддик артериянын атеросклероздук бляшкаларынын ультра добуштук мүнөздөмөлөрү менен өз ара байланышы.

**Иштин максаты:** Эссенциалдык гипертензия менен ооруган адамдарда альфа шишиктин жансыздануу фактору жана интерлейкин-10 концентрациясынын сол карынча булчунун ремоделдөө жана каротиддик артериянын атеросклероздук бляшкаларынын ультра добуштук мүнөздөмөлөрү менен өз ара байланышын жана алардын оорунун божомолуна таасирин изилдөө.

**Изилдөө ыкмалары:** жалпы клиникалык (ФНО-альфа жана ИЛ-10 концентрацияларын аныктоо), статистикалык, диагностикалык ыкмалар.

**Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы:** Эссенциалдык гипертензия менен ооруган адамдарда жүрөк-кан тамыр ооруларынын тобокелдигинин башка негизги факторлорунан көз каранды болбогон, ФНО-альфа концентрациясынын атеросклероздук бляшкалардын туруксуздугунун ультра добуштук белгилери менен байланышы байкалган. Мында ФНО-альфа деңгээлинин жогорку спецификалуулук (95%) менен 10 пг/млдан жогору көтөрүлүшү каротиддик артерияда “аялуу” атеросклероздук бляшкалардын болушу менен байланыштуу болгон. ИЛ-10 концентрациясын жогорулашы орто мөөнөттүү байкоодо ЭГ оордошкон жүрүшүнүн тобокелдикке каршы көз карандысыз фактору болуп саналган жана оорунун фаталдык жана фаталдык эмес оордошууларынын өнүгүү тобокелдигинин 25% төмөндөшү менен байланыштуу болгон (СТ – 0,75; 95% ИИ 0,57-0,99).

**Колдонуу боюнча сунуштар:** иштин жыйынтыктарын республикасынын амбулатордук-поликлиникалык мекемелеринин практикасына, ошондой эле клиникалык оординаторлорду окутуу программасына жана дарыгерлерди дипломдон кийинки даярдоо циклдрына киргизүү сунушталат.

**Колдонуу жааты:** кардиология, ички оорулар.

## РЕЗЮМЕ

**Диссертации Заловой Тазагул Байышбековны на тему: «Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 с ремоделированием сердца и ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек каротидных артерий у больных эссенциальной гипертензией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.**

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, ФНО-альфа, интерлейкин – 10, факторы риска, воспаление, нестабильность атеросклеротической бляшки, сердечно-сосудистые заболевания, ремоделирование миокарда.

**Объект исследования:** 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.

**Предмет исследования:** Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 с ремоделированием сердца и ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек каротидных артерий у больных эссенциальной гипертензией

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь концентрации фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 с ремоделированием миокарда левого желудочка и ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек каротидных артерий и а также их влияние на прогноз заболевания у больных эссенциальной гипертензией.

**Методы исследования:** общеклинические, определение концентрации ФНО-альфа и интерлейкина-10, статистические.

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

**Рекомендации по использованию:** результаты работы рекомендуются внедрить в практику амбулаторно-поликлинических учреждений республики, а также в программу обучения клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей.

**Область применения:** кардиология, внутренние болезни.

## SUMMARY

Of the dissertation of Tazagul Bayishbekovna Zalova on the theme: **“Correlation between the concentration of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with cardiac remodeling and ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques of carotid arteries in patients with essential hypertension” for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty of cardiology (14.01.05).**

**Key words:** essential hypertension, TNF- $\alpha$ , interleukin-10, risk factors, inflammation, atherosclerotic plaque instability, cardiovascular diseases, myocardial remodeling.

**The object of the study:** 156 patients with essential hypertension.

**Subject of the study:** correlation between the concentration of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with cardiac remodeling and ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques of carotid arteries in patients with essential hypertension.

**The purpose of the study.** Study of the correlation between the concentration of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with cardiac remodeling and ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques of carotid arteries and their effect on prognosis in patients with essential hypertension.

**Methods of investigation:** clinical examination with BMI, blood pressure and heart rate, blood sugar level, blood creatinine, lipid spectre, concentration of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 determination, ECG, carotide artery duplex scan, blood pressure monitoring during the day.

**The results obtained and their novelty.**

Patients with essential hypertension have demonstrated the association between tumor necrosis factor-alpha with ultrasound signs of atherosclerotic plaques, independent from other main risk factors of cardiovascular diseases. Herewith, the increase of tumor necrosis factor-alpha level over 10 pg/ml with high specificity (95%) is associated with the presence of the vulnerable plaques in carotid arteries. Increase of interleukin-10 concentration level is an independent “anti-risk factor” for the complicated course of essential hypertension during the mid-term observation and is associated with decreasing the risk of developing fatal and non-fatal complications of the disease by 25% (RR – 0,75; 95%CI 0,57-0,99).

**Recommendations for use:** results of this research are recommended to be applied for use in outpatient institutions of the Republic, as well as the training program for clinical residency and the further education for doctors.

**Field of application:** cardiology, inner diseases.

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	-	артериальная гипертензия
АД	-	артериальное давление
АС	-	атеросклероз
АСБ	-	атеросклеротическая бляшка
АО	-	абдоминальное ожирение
ГЛЖ	-	гипертрофия левого желудочка
ДАД	-	диастолическое артериальное давление
ДИ	-	доверительный интервал
ЗСЛЖ	-	задняя стенка левого желудочка
ИЛ	-	интерлейкин
ИММЛЖ	-	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	-	индекс массы тела
КБС	-	коронарная болезнь сердца
КГЛЖ	-	концентрическая гипертрофия левого желудочка
КДР	-	конечно-диастолический размер
КДО	-	конечно-диастолический объем
КСР	-	конечно-систолический размер
КСО	-	конечно-систолический объем
КТ (+)	-	конечная точка достигнута
КТ (-)	-	конечная точка не достигнута
КР	-	концентрическое ремоделирование
КК	-	клиренс креатинина
ЛП	-	липопротеиды
ЛПВП	-	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	-	липопротеиды низкой плотности
МЖП	-	межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	-	масса миокарда левого желудочка
НГ	-	нормальная геометрия
ОКС	-	острый коронарный синдром
ОИМ	-	острый инфаркт миокарда
ОНМК	-	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	-	отношение рисков
ОСА	-	общая сонная артерия
ОТ	-	окружность талии
ОТС	-	относительная толщина стенки
ОХС	-	общий холестерин
ОШ	-	отношение шансов
САД	-	систолическое артериальное давление
СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	-	триглицерид

ТИМ	-	толщина комплекса интима - меди
ТИА	-	транзиторная ишемическая атака
УО	-	ударный объем
ФВ	-	фракция выброса
ФК	-	функциональный класс
ФНО-а	-	фактор некроза опухолей-альфа
ЭГЛЖ	-	эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
ЭГ	-	эссенциальная гипертензия
ЭКГ	-	электрокардиограмма
PV (-)	-	прогностическая значимость отрицательного результата
PV (+)	-	прогностическая значимость положительного результата
P	-	значимость различий
Se	-	чувствительность
Sp	-	специфичность

Подписано в печать 20.05.2022

Отпечатано в типографии «Блиц»

Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Б Баатыра, 65

Тираж 100 экз.