

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1:001.891

## Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения

А. Г. Полупанов<sup>1</sup>, Т. Б. Залова<sup>2</sup>, Ф. Т. Рысматова<sup>3</sup>,  
М. Т. Дуйшеналиева<sup>1</sup>, Т. А. Романова<sup>1</sup>,  
А. С. Джумагулова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>3</sup> Ошский государственный университет, Ош, Кыргызская Республика

### Контактная информация:

Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна,  
Национальный центр кардиологии  
и терапии имени академика  
М. Миррахимова,  
ул. Тоголока Молдо, д. 3, Бишкек,  
Кыргызская Республика, 720040.  
E-mail: dmyskal@gmail.com

Статья поступила в редакцию  
16.10.19 и принята к печати 05.11.19.

### Резюме

**Цель исследования** — изучение ассоциации концентрации фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) в процессе среднесрочного наблюдения. **Материалы и методы.** Обследовано 90 больных с ЭГ в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст  $56,4 \pm 8,1$  года), в том числе 47 женщин и 43 мужчины. Период наблюдения составил от 20 до 26 месяцев (медиана наблюдения — 24 месяца). Всем больным исходно были проведены общеклинические исследования: измерения роста, массы тела с расчетом индекса массы тела, окружности талии, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений; измерение биохимических показателей крови: уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, липидного спектра, а также определение концентрации ФНО-α и ИЛ-10 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «ЦИТОКИН — СТИМУЛ — БЕСТ» (Новосибирск, Россия). **Результаты.** Кумулятивное снижение доли больных ЭГ без развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в наблюдаемой группе за период наблюдения составило 70,73%. При анализе зависимости концентрации цитокинов с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения оказалось, что уровень ФНО-α 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,  $p > 0,05$ ), а концентрация ИЛ-10 у пациентов без осложнений оказалась существенно выше, чем у больных с осложненным течением ЭГ ( $15,9 \pm 3,3$  против  $13,5 \pm 2,3$  пг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ). При проведении логистического регрессионного анализа оказалось, что независимым фактором риска, ассоциированным с развитием осложнений ЭГ при среднесрочном наблюдении, явился только уровень систолического АД: отношение рисков (ОР) — 1,03; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,00–1,05. Кроме этого, повышение уровня ИЛ-10 являлось незави-

симым фактором антириска и было ассоциировано со значимым 25-процентным снижением риска развития осложнений ЭГ (ОР — 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99). **Заключение.** Повышение концентрации ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска осложненного течения ЭГ при среднесрочном наблюдении и было ассоциировано с 25-процентным снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений заболевания. В то же время нами не было получено данных об ассоциации уровня ФНО- $\alpha$  с прогнозом заболевания у больных ЭГ при среднесрочном наблюдении.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-10, цитокины, прогноз

*Для цитирования:* Полупанов А. Г., Залова Т. Б., Рысмадова Ф. Т., Дуйшеналиева М. Т., Романова Т. А., Джумагулова А. С. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(5):540–548. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-540-548

## Relationship of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension during mid-term follow-up

A. G. Polupanov<sup>1</sup>, T. B. Zalova<sup>2</sup>, F. T. Rysmatova<sup>3</sup>,  
M. T. Duishenalieva<sup>1</sup>, T. A. Romanova<sup>1</sup>,  
A. S. Dzhumagulova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyz Republic

<sup>2</sup> Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

<sup>3</sup> Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic

**Corresponding author:**

Ainagul S. Dzhumagulova,  
National Center of Cardiology  
and Internal Medicine named after  
academician M. Mirrakhimov,  
3 Togoloka Moldo street, Bishkek,  
720040 Kyrgyz Republic.  
E-mail: dmyskal@gmail.com

Received 16 October 2019;  
accepted 05 November 2019.

### Abstract

**Objective.** To study the association of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-10 (IL-10) with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension (EHTN) in the process of mid-term follow-up. **Design and methods.** 90 patients with EHTN aged 40 to 75 years (average age 56,4 ± 8,1 years) were observed, including 47 women and 43 men. The follow-up period ranged from 20 to 26 months (median observation — 24 months). At baseline, we assessed height, weight, body mass index, waist circumference, blood pressure and heart rate, fasting glucose, serum creatinine with the estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI, lipid profile, serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-10 by enzyme-linked immunosorbent tests (“CITOKIN — STIMUL — BEST”, Novosibirsk, Russia). **Results.** A cumulative decrease in the proportion of patients with EHTN without development of fatal and non-fatal cardiovascular complications at follow-up was 70,73%. When analyzing the associations between cytokines and the development of fatal and non-fatal complications in EHTN patients at term follow-up, we found no difference in TNF- $\alpha$  levels in EHTN patients who reached the end-point and patients without complications (8,31 ± 0,97 vs 8,37 ± 1,33 pg/ml, respectively,  $p > 0,05$ ), while IL-10 level was higher in patients without complications compared to n patients with complicated EHTN (15,9 ± 3,3 vs 13,5 ± 2,3 pg/ml, respectively,  $p < 0,01$ ). Logistic regression analysis showed that only systolic blood pressure was an independent risk factor

associated with the development of EHTN complications during mid-term follow-up: hazard ratio (HR) — 1,03; 95% confidence interval (CI) 1,00–1,05. In addition, an increase in IL-10 level was an independent anti-risk factor associated with a significant 25% reduction in the risk of EHTN complications (HR 0,75; 95% CI 0,57–0,99). **Conclusions.** An increased IL-10 concentration was an independent anti-risk factor for the complicated EHTN during mid-term follow-up associated with a 25% reduction in the risk of fatal and non-fatal complications. At the same time, we did not find the association of the TNF- $\alpha$  level with prognosis in EHTN patients during mid-term follow-up.

**Key words:** essential hypertension, TNF-alpha, interleukin-10, cytokines, prognosis

*For citation: Polupanov AG, Zalova TB, Rysmatova FT, Duishenaliyeva MT, Romanova TA, Dzhumagulova AS. Relationship of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension during mid-term follow-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):540–548. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-540-548*

## Введение

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что воспаление является важным патогенетическим фактором в развитии атеросклероза и целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе эссенциальной гипертензии (ЭГ) [1]. Воспалительным реакциям с участием цитокинов придается особое значение и в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) [2]. 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), расщепляющие коллаген и истончающие покрышку АСБ. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) вследствие ее разрушения металлопротеиназами и увеличение липидного ядра (более 30% объема бляшки) считаются важными факторами дестабилизации АСБ, приводящими к разрыву бляшки и развитию тромботических осложнений (острого коронарного синдрома (ОКС), мозгового инсульта) [3, 4].

К настоящему времени изучена прогностическая роль только некоторых маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фосфолипаза А2), повышение уровня которых ассоциируется с увеличенным сердечно-сосудистым риском [4]. Так, в исследовании Heart and Soul Study (2008) повышение СРБ ассоциировалось с ростом частоты хронической сердечной недостаточности и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. В рамках исследования West of Scotland Coronary Prevention Study (2000) при проведении многофакторного анализа наиболее тесная связь с первичными острыми сердечно-сосудистыми событиями была выявлена для СРБ и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 [6]. В то же время роль других цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-10 (ИЛ-10), остается недостаточно ясной, а исследования, посвященные их прогностической значимости, довольно противоречивы.

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение ассоциации концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения.

## Материалы и методы

Нами было обследовано 90 больных ЭГ в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст  $56,4 \pm 8,1$  года), в том числе 47 женщин и 43 мужчины. Критериями исключения из исследования явились пациенты со вторичными формами артериальной гипертензии, перенесшие инфаркт миокарда, или мозговой инсульт, или эпизод нестабильной стенокардии менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, лица с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности (III функциональный класс 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.

Всем больным до включения в исследование были проведены общеклинические исследования: измерения роста, массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений; измерение биохимических показателей крови, включая уровни глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом его почечного клиренса по формуле СКД-ЕРІ, уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов, а также определение концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 сыворотки крови.

Период наблюдения составил от 20 до 26 месяцев (медиана наблюдения — 24 месяца). Общеклинический осмотр с измерением АД и частоты сердечных сокращений проводили каждые 3 месяца.

АД измеряли на обеих руках по методу Короткова с помощью anerоидного сфигмоманометра в положении пациента сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (Всемирная организация здравоохранения, 1986). Для определения наличия избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростометра и взвешивание на весах с последующим расчетом ИМТ по Кеттле: масса тела (кг) / рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>). 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-часового ночного перерыва между приемами пищи. Содержание глюкозы, креатинина, ОХС, триглицеридов и ХС ЛПВП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sinchron CX4-DELTA (Beckman, США). При этом концентрация ХС ЛПНП вычислялась по формуле Friedewald (1972) [7]: ЛПНП = ОХС — (ТГ/2,2) — ЛПВП.

Для определения концентрации ФНО- $\alpha$  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 течение 24 часов при температуре + 6 °С находились в холодильнике, после чего перемещались в морозильный шкаф GDF-6385 (Германия), где хранились при температуре –86 °С до проведения лабораторной процедуры тестирования.

Определение массы ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «ЦИТОКИН — СТИМУЛ — БЕСТ» (Новосибирск, Россия).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 6.0. Нормальность распределе-

ния определялась по критериям Шапиро–Уилка и Лилефорса. Значимость различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Для оценки нарастания сердечно-сосудистых осложнений за период наблюдения было проведено построение кривой Каплана–Мейера. Для оценки прогностической значимости метаболических, гемодинамических факторов и цитокинов в развитии осложнений ЭГ использовался метод логистической регрессии. Различия считались значимыми при достижении вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты

*Характеристика пациентов, включенных в проспективное среднесрочное наблюдение*

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, выражавшейся 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. 1).

Клиническая характеристика больных в выделенных группах представлена в таблице 1. Как из нее 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 пациен-

**Рисунок 1. Частота развития осложнений среди больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения (анализ выживаемости по Каплану-Мейеру)**

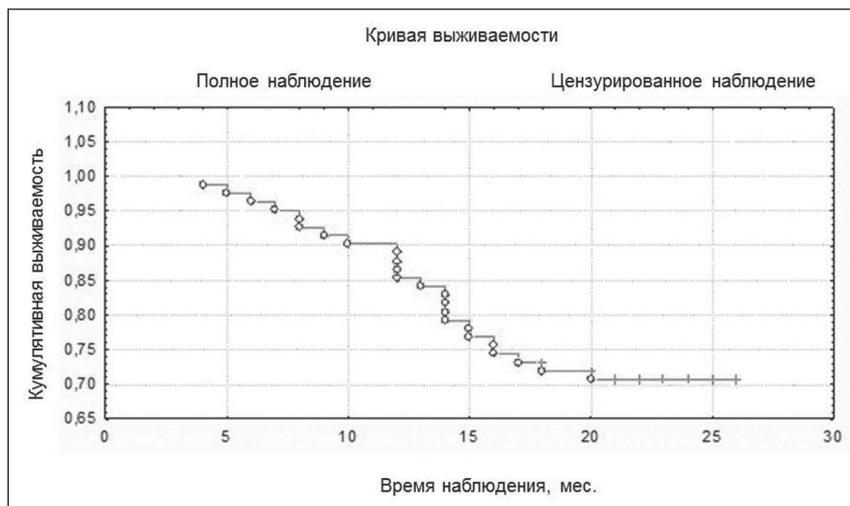


Таблица 1

**ЧАСТОТА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ**

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

**Примечание:** КБС — коронарная болезнь сердца; нз — различия незначимы.

Таблица 2

**СПЕКТР ПРИНИМАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУПП**

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

**Примечание:** БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АСК — ацетилсалициловая кислота; нз — различия между группами незначимы.

тов анализируемых групп с одинаковой частотой в анамнезе регистрировался мозговой инсульт ( $p > 0,05$ ), выявлялся сахарный диабет без органических осложнений ( $p > 0,05$ ) и каротидный атеросклероз ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

При изучении спектра принимаемых лекарственных препаратов оказалось, что пациенты обе-

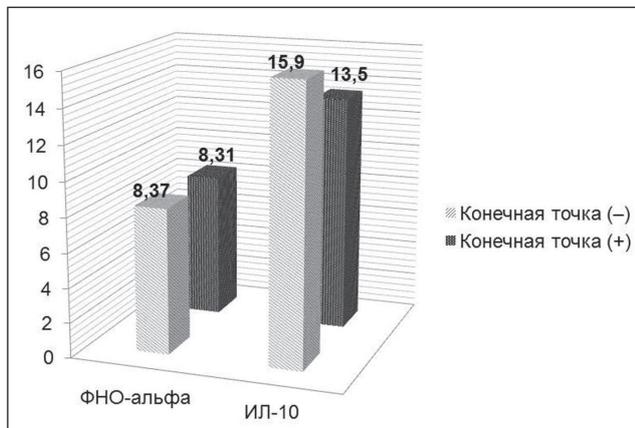
их групп с одинаковой частотой принимали антигипертензивные препараты различных классов, а также ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и препараты ацетилсалициловой кислоты ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

*Взаимосвязь концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 с развитием осложнений у больных ЭГ 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- $\alpha$  у больных ЭГ, достигших конечной точки, значимо не отличался от концентрации данного цитокина в группе пациентов без осложнений ( $8,31 \pm 0,97$  против  $8,37 \pm 1,33$  пг/мл,  $p > 0,05$ ).

Иные результаты были получены в отношении влияния концентрации ИЛ-10 на риск развития осложнений у больных ЭГ в наблюдаемой когорте больных. Как следует из данных, представленных на рисунке 2, концентрация ИЛ-10 у пациентов без осложнений оказалась существенно выше, чем у больных с осложненным течением ЭГ ( $15,9 \pm 3,3$  против  $13,5 \pm 2,3$  пг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ).

**Рисунок 2. Влияние концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 на развитие осложнений у больных эссенциальной гипертензией**



**Примечание:** ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-10 — интерлейкин-10; Конечная точка (-) — конечная точка не достигнута; Конечная точка (+) — конечная точка достигнута.

*Факторы, влияющие на частоту развития осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения*

Далее нами были изучены факторы, оказавшие влияние на риск развития осложнений в выделенной нами когорте больных 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 АД, уровень сахара и холестерина крови, ИМТ), а также концентрация цитокинов крови (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10). Для статистического анализа использовался метод логистической регрессии (табл. 3).

Независимым фактором риска, ассоциированным с развитием осложнений ЭГ при среднесрочном наблюдении, явился только уровень систолического АД: отношение рисков (ОР) 1,03; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,00–1,05. Также отметим, что повышение уровня ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска и было ассоциировано со значимым 25-процентным снижением риска развития осложнений ЭГ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99).

### Обсуждение

Основной целью нашего исследования явилось изучение ассоциации концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения. При этом было показано, что повышение концентрации ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска осложненного течения ЭГ, в то время как уровень ФНО- $\alpha$  не оказывал существенного влияния на риск развития осложнений при среднесрочном наблюдении.

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли ФНО- $\alpha$  в развитии атеросклеротических заболеваний и их осложнений. Показано, что ФНО- $\alpha$  изменяет функциональную активность эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, определяет взаимодействие эндотелия с клетками крови, а также способствует экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и иницированию воспалительного каскада внутри стенки артерий. ФНО- $\alpha$  участвует в альтерации сосудистой стенки, в повышении экспрессии скавенджер-рецепторов и функциональной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки и индуцирует макрофаги к захвату окисленных ЛПНП [8].

Доказанным считается факт того, что ФНО- $\alpha$  вызывает генерацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота, усиливая процессы оксидативного стресса в эндотелиальных клетках сосудов [9]. В исследовании J. Pircher и соавторов (2012) продемонстрировано торможение антитромботических свойств эндотелия под влиянием ФНО- $\alpha$  [10], а повышенная экспрессия цитокина у больных инфарктом миокарда является предиктором высокого риска сосудистых осложнений [11].

В исследовании S. D. Prabhu и соавторов (2016) было показано, что ФНО- $\alpha$ , определяемый на 10-е

**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)	нз
Пол (женщины)	2,83 (0,91–8,75)	нз
САД	1,03 (1,00–1,05)	< 0,05
ДАД	0,97 (0,89–1,07)	нз
Сахар крови	0,72 (0,39–1,33)	нз
ОХС	0,85 (0,48–1,52)	нз
ИМТ	0,99 (0,87–1,13)	нз
ФНО-а	1,17 (0,67–2,04)	нз
ИЛ-10	0,75 (0,57–0,99)	0,042

**Примечание:** \* — логистический регрессионный анализ; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ИМТ — индекс массы тела; ФНО-а — фактор некроза опухолей-альфа; ИЛ-10 — интерлейкин-10; нз — незначимо.

сутки после развития инфаркта миокарда, имел диагностическое значение для выделения групп риска развития ранней постинфарктной дилатации левого желудочка и неблагоприятного исхода после инфаркта миокарда [12]. Сходные данные приводят другие авторы, в исследованиях которых данный маркер был значим в отношении прогнозирования как риска смерти [13], так и развития систолической дисфункции миокарда [14]. S. Zarrouk-Mahjoub и соавторы (2016) отмечали увеличение концентрации ФНО-а и снижение уровня ИЛ-10 у больных на 2-й и 30-й дни после перенесенного инфаркта миокарда, причем концентрация последнего отрицательно коррелировала с конечно-диастолическим размером левого желудочка в указанные сроки наблюдения [15].

Как указывалось выше, нами не было получено взаимосвязи концентрации ФНО-а с прогнозом пациентов при среднесрочном наблюдении, что мы связываем с несколькими обстоятельствами. Во-первых, с довольно небольшим сроком наблюдения (24 месяца), во-вторых, с небольшим числом включенных в исследование пациентов (82 больных), в-третьих, в большинстве указанных выше исследований прогностическая роль ФНО-а изучалась у больных в острых ситуациях (ОКС) или при наличии стабильной КБС. В наше исследование были включены пациенты с ЭГ без острых осложнений, часть из которых не имела атеросклеротических заболеваний, в частности ИБС. Кроме того, следует подчеркнуть, что отсутствие повышения ФНО-а не исключает наличия активного уровня этого цитокина в плазме, поскольку его растворимые рецепторы, изменяющиеся при ЭГ [16], могут затруднять или даже ингибировать определение ФНО-а в плазме с помощью метода иммуноферментного анализа.

В подтверждение приведем исследование О. М. Моисо и соавторов (2006), которым не уда-

лось выявить ассоциацию концентрации ФНО-а с прогнозом пациентов после ОКС без подъема сегмента ST [17].

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 может угнетать продукцию ФНО-а и ослаблять его негативные эффекты, а в эксперименте введение рекомбинантного ИЛ-10 значительно улучшало функцию ЛЖ при постинфарктной сердечной недостаточности [18]. Снижение уровня ИЛ-10 наблюдается в начале ОКС, причем повышенные уровни цитокина ассоциированы с более благоприятным прогнозом [19]. 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 хронической сердечной недостаточностью при одновременном повышении ИЛ-10 и ФНО-а [20].

Некоторую ясность в вопрос о прогностической значимости ИЛ-10 при ОКС, ИБС и некоторых заболеваниях сердца вносит недавний систематический обзор, проведенный S. H. Ni и соавторами (2019) [21]. Авторами было показано, что высокие уровни ИЛ-10 были в значительной степени связаны с негативным прогнозом у пациентов с ишемической патологией (ОР 1,10; 95% ДИ 1,01–1,20;  $p = 0,043$ ), но дифференцированно связаны с прогнозом у пациентов с заболеваниями ишемической этиологией. Так, если высокий уровень ИЛ-10 определялся до чрескожного коронарного вмешательства, то риск неблагоприятных исходов резко возрастал (ОР 4,90; 95% ДИ 1,24–19,30;  $p < 0,001$ ), а если после чрескожного коронарного вмешательства — 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 дифференцированно связана с прогнозом

у кардиальных пациентов в зависимости от типа патологии, стадии заболевания и влияния других провоспалительных факторов.

В нашем исследовании также была установлена прогностическая значимость ИЛ-10 при ЭГ: при этом наличие высокой концентрации цитокина ассоциировано с 25-процентным снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений в наблюдаемой когорте пациентов, что свидетельствует о протективной роли ИЛ-10 при ЭГ.

### Заключение

Повышение концентрации ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска осложненного течения ЭГ при среднесрочном наблюдении и ассоциировано с 25-процентным снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений заболевания (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,57–0,99). В то же время нами не получено данных об ассоциации уровня ФНО- $\alpha$  с прогнозом заболевания у больных ЭГ при среднесрочном наблюдении.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

- Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison D, Ehmke H. Immune mechanisms in arterial hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):677–686. Published Online. doi:10.1681/ASN.2015050562
- Буко И. В., Полонецкий Л. З., Мойсеенок А. Г. Глутатион эритроцитов, показатели окислительного стресса и воспаления при острых коронарных синдромах. Артериальная гипертензия. 2014;20(3):173–181. doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-3-172-181 [Buko IV, Polonetsky IZ, Moiseenok AG. Erythrocyte glutathione and parameters of oxidative stress and inflammation in acute coronary syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2014;20(3):171–181. doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-3-172-181 In Russian].
- Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, Mijovski MB, Jezovnik MK. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(1):39–46. doi.org/10.5551/jat.34884
- Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med.* 2015;278(5):483–493. doi:10.1111/joim.12406
- Williams ES, Shah SJ, Ali S, Na BY, Schiller NB, Whooley MA. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(1):63–69. doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.11.003
- Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1148–1155. doi:10.1056/NEJM200010193431603
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
- Yao YS, Chang WW, Jin YL. Association between TNF- $\alpha$  promoter –308G/A polymorphism and essential hypertension in the Asian population: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2017;18(4):1470320317741066. doi:10.1177/1470320317741066
- Kim KI, Lee JH, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung WY et al. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J.* 2008;72(2):293–298. doi:10.1253/circj.72.293
- Pircher J, Merkle M, Wörnle M, Ribeiro A, Czermak T, Stampnik Y et al. Prothrombotic effects of tumor necrosis factor alpha in vivo are amplified by the absence of TNF- $\alpha$  receptor subtype 1 and require TNF- $\alpha$  receptor subtype 2. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5): R225. doi:10.1186/ar4064
- Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges. *Transl Res.* 2016;167(1):152–166. doi:10.1016/j.trsl.2015.07.002
- Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circ Res.* 2016;119(1):91–112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577
- Шрейдер Е. В., Шахнович Р. М., Казначеева Е. И., Босых Е. Г., Ткачев Г. А., Руда М. Я. и др. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиол. вестник. 2008;2:44–53. [Shreider EV, Shakhnovich RM, Kaznacheeva EI, Bosykh EG, Tkachev GA, Ruda MYa et al. Prognostic value of inflammatory markers and Nt-proBNP in different treatment options for patients with acute coronary syndrome. *Cardiologicheskii Vestnik.* 2008;2:44–53. In Russian].
- Волкова С. Ю. Прогностическая ценность определения уровня в плазме нейро-гуморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q. Кардиология. 2008;48(10):24–27. [Volkova SYu. Prognostic value of measurement of plasma levels of neurohumoral mediators in subacute period of Q-Wave myocardial infarction. *Kardiologiya.* 2008;48(10):24–27. In Russian].
- Zarrouk-Mahjoub S, Zaghdoudi M, Amira Z, Chebi H, Khabouchi N, Finsterer J et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. *Int J Cardiol.* 2016;221:632–636.
- Ковалева О. Н., Ащеулова Т. В., Герасимчук Н. Н. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса у больных гипертонической болезнью и их коррекция комбинированной антигипертензивной терапией. Научные ведомости. 2015;16:52–59. [Kovaleva ON, Ascheulova TV, Gerasimchuk NN. The relationship of immune activation and oxidative stress in patients with hypertension and their correction with combination antihypertensive therapy. *Scientific Statements.* 2015;16:52–59. In Russian].
- Mouco OM, Nicolau JC, Souza Tda R, Maia LN, Ramires JA. Inflammatory markers of atherosclerotic plaque stabilization after acute coronary event — temporal trends. *Arq Bra Cardiol.* 2006;87(1):28–36.
- Stumpf C, Seybold K, Petzi S, Wasmeier G, Raaz D, Yilmaz A et al. Interleukin-10 improves left ventricular function in rats with heart failure subsequent to myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(8):733–739.
- Leftheriotis DI, Fountoulaki KT, Flevari PG, Parissis JT, Panou FK, Andreadou IT et al. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardio-

version of persistent lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2009;135(3): 361–369.

20. Amir O, Rogowski O, David M, Lahat N, Wolff R, Lewis BS. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Isr Med Assoc J.* 2010;12(3):158–162.

21. Ni SH, Sun SN, Huang ZY, Huang YS, Li H, Wang JJ et al. The pleiotropic association between IL-10 levels and CVD prognosis: Evidence from a meta-analysis. *Cytokine.* 2019;119:37–46.

#### Информация об авторах

Полупанов Андрей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, e-mail: polupanov\_72@mail.ru, ORCID: 0000–0002–4621–3939;

Залова Тазагуль Байышбековна — аспирант кафедры терапии № 2 ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина», e-mail: zalova\_82@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0311–6810;

Рысмагова Флора Таштемировна — доцент кафедры внутренних болезней № 3 ОшГУ, e-mail: rft74@mail.ru, ORCID: 0000–0002–0856–2230;

Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна — младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, e-mail: dmyskal@gmail.com, ORCID: 0000–0003–0813–4719;

Романова Татьяна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, e-mail: romanova\_14@mail.ru, ORCID: 0000–0003–3788–9168;

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии № 2 ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина», e-mail: asd\_0154@mail.ru, ORCID: 0000–0002–7533–211X.

#### Author information

Andrey G. Polupanov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, e-mail: polupanov\_72@mail.ru, ORCID: 0000–0002–4621–3939;

Tazagul B. Zalova, MD, PhD Student, Department of Internal Diseases #2, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, e-mail: zalova\_82@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0311–6810;

Flora T. Rysmatova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases #3, Osh State University, e-mail: rft74@mail.ru, ORCID: 0000–0002–0856–2230;

Myskal T. Duishenalieva, MD, Junior Researcher, Department of Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, e-mail: dmyskal@gmail.com, ORCID: 0000–0003–0813–4719;

Tatiana A. Romanova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, e-mail: romanova\_14@mail.ru, ORCID: 0000–0003–3788–9168;

Ainagul S. Dzhumagulova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases # 2, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, e-mail: asd\_0154@mail.ru, ORCID: 0000–0002–7533–211X.