

ISSN 2181-5887



O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

№ 4, 2020

O'zbekiston terapevtlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация терапевтов Узбекистана

ISSN 2181–5887

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

2020. № 4

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Редакционная коллегия:

Главный редактор **А.Л. Аляви, академик АН РУз,
д.м.н., профессор**
Зам. глав. редактора А.Х. Абдуллаев, д.м.н.
Зам. глав. редактора М.М. Каримов, д.м.н., профессор
Отв. секретарь З.Д. Расулова, д.м.н.
М.Ю. Алиахунова, д.м.н., профессор
Б.А. Аляви, д.м.н.
А.Г. Гадоев, д.м.н., профессор
Б.Т. Даминов, д.м.н., профессор
У.К. Каюмов, д.м.н., профессор
М.Ш. Каримов, д.м.н., профессор
У.К. Камилова, д.м.н., профессор
Р.Д. Курбанов, академик АН РУз,
д.м.н., профессор
И.Р. Мавлянов, д.м.н., профессор
Г.А. Садыкова, д.м.н., профессор
А.М. Убайдуллаев, академик АН РУз,
д.м.н., профессор
Ф.И. Хамробаева, д.м.н., профессор

Редакционный совет:

Арипов Б.С., к.м.н. (Ташкент)
Бабаев К.Т., д.м.н., профессор (Ташкент)
Бахрамов С.М., академик РАН, д.м.н.,
профессор (Ташкент)
Гафуров Б.Г., д.м.н., профессор (Ташкент)
Губергриц Н.Б., д.м.н., профессор (Донецк)
Джумагулова А.С., д.м.н., профессор (Бишкек)
Закирходжаев Ш.Я., д.м.н., профессор (Ташкент)
Зияев Ю.Н., д.м.н., профессор (Ташкент)
Зуфаров М.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Искандарова С.Д. (Ташкент)
Карпов Ю.А., д.м.н., профессор (Москва)
Ливерко И.В., д.м.н., профессор (Ташкент)
Мамасолиев Н.С., д.м.н., профессор (Андижан)
Набиева Д.А., д.м.н. (Ташкент)
Рахимова Д.А., д.м.н. (Ташкент)
Рустамова М.Т., д.м.н., профессор (Ташкент)
Собирова Г.Н., д.м.н. (Ташкент)
Ташкенбаева Э.Н., д.м.н. (Самарканд)
Тулабаева Г.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Фозилов А.В., д.м.н., профессор (Ташкент)
Хамраев А.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Хужамбердиев М.А., д.м.н., профессор (Андижан)
Шек А.Б., д.м.н., профессор (Ташкент)
Шодикулова Г.З., д.м.н. (Самарканд)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. № 0572 от 28.12.2010 г.

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы обращаться по адресу:

00084, Узбекистан, Ташкент, ул. Осиё 4. Научно-организационный отдел.

Тел.: (998–71) 234–30–77. Факс: (998–71) 235–30–63

E-mail: tervestuz@mail.ru

Сайт: terapevt.uz

Подписано в печать 21.01.2021. Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.

Усл. п.л. 28,0. Тираж 150. Заказ № 39.

КАРДИОЛОГИЯ

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ <i>Туляганова Д.К.</i>	6
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА <i>Атаходжаева Г.А., Бектимирова А.А., Ли В.С.</i>	15
АМБУЛАТОР ШАРОИТДА НАЗОРАТГА ОЛИНГАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАР ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ВА ТЕРАПИЯСИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ <i>Камолов Б.Б., Тулабоева Г.М., Турсунов Х.Х., Абдукодирова Н.М., Нуралиева Д.М.</i>	18
РАСТВОРИМЫЙ ФИБРИН-МОНОМЕР У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ АНГИНАЛЬНОЙ БОЛИ <i>Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Кодирова Г.И., Усманов Б.Б., Саттаров О.Х., Туйчибаев М.М.</i>	22
ГИПЕРУРИКЕМИЯ – МАРКЕР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>Каратаева Л.А., Салимбаева К.Ш.</i>	26
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПОДВЕРГШИХСЯ СТЕНТИРОВАНИЮ <i>Аляви Б.А., Абдуллаев А.Х., Узоков Ж.К., Далимова Д.А., Раимкулова Н.Р., Исхаков Ш.А., Азизов Ш.И., Каримова Д.К., Тошев Б.Б., Исламова Д.Н.</i>	28
ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ И ПОВТОРНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА <i>Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Тоштемурова И.М., Туйчибаев М.М., Саттаров О.Х., Усманов Б.Б.</i>	37
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА <i>Камилова У.К., Пулатов О.Я., Хусанов Р.А.</i>	43

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ <i>Раимкулова Н.Р., Анварходжаева Ш.Г.</i>	46
АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯЛИ СУРУНКАЛИ ЎПКА ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИНИНГ ШАКЛЛАНИШИДА ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ МАРКЕРЛАРИ <i>Шамухамедова Н.Ш., Аббасова Б.Т.</i>	49

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ХЕЛИКОБАКТЕРАССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ <i>Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Дусанова Н.М., Рустамова С.Т.</i>	57
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ <i>Даминов Б.Т., Усманова У.Ш., Собирова Г.Н., Высогорецва О.Н.</i>	64
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ <i>Арипходжаева Ф.З.</i>	67
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ <i>Парпиева Д.А., Шукурова Ф.Н., Каримов</i>	74

РЕВМАТОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ <i>Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Алиахунова М.Ю., Турсунбаев А.К., Саидов Ш.Б., Расулев Ё.Э., Холмухамедов Ж.А., Югай Л.А.</i>	78
--	----

ПАТОЛОГИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ <i>Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Хаджиматова И.Х.</i>	86
СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИДА ЛИПИД СПЕКТРИ ДИНАМИКАСИ ВА УНИНГ БУЙРАК ФАОЛИЯТИГА ТАЪСИРИ ҲАМДА ГИПОАЗОТЕМИК ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ <i>Мунавваров Б.А.</i>	88
ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА СОСУДИСТОГО ДОСТУПА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ <i>Даминов Б.Т., Сидикходжаев А.К.</i>	94
СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИДА БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИ АСОРАТЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИНИ БАҲОЛАШ <i>Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Исаева Г.С.</i>	100
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ <i>Даминов Б.Т., Раимкулова Н.Р., Мирзеева Б.М.</i>	103
СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК <i>Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А., Нуритдинова Э.А.</i>	109
COVID-19 У НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ДАННЫЕ ERA-EDTA ДЛЯ НЕФРОЛОГОВ, ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ И ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК <i>Шарапов О.Н., Абдуллаев Ш.С.</i>	114
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ <i>Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Касимова Г.Б.</i>	120
РАЗНОЕ	
ВЛИЯНИЕ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ТЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ <i>Исабаева Д.Х., Шагулямова К.Л., Меликузиев О.Е.</i>	124
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Бекматова Ш.К., Бекчанова М.Р., Режабов Б.Б.</i>	126
ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ПРОТИВОКРАСНУШНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА <i>Утепова Г.Б., Шадиева С.У., Нигматова Л.М.</i>	128
ЛЕЧЕБНЫЕ МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ МЕЛОВЫХ ОТЛОЖЕНИЙ ПРИАРАЛЬЯ РЕСПУБЛИКИ КАРАКАЛПАКСТАН И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ <i>Аляви Б.А., Халмирзаев Ш., Алиахунова М.Ю., Абдуллаев А.Х., Худайбердиев Х.Ф.</i>	132
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
ОРТИҚЧА ТАНА ВАЗНИ ДАРАЖАСИГА КЎРА ГЕНОТИПЛАРИНИНГ УЧРАШИНИ ЎРГАНИШ <i>Нурбоев Ф.Э., Жумаев Б.З.</i>	139
KEKSA YOSHLI BEMORLARDA MIOKARD INFARKTINING KECISHI VA DIAGNOSTIKASINING O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI <i>Abduqodirova N.M., Tulaboeva G.M., Nuralieva D.M.</i>	143
БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШ ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА АСОРАТЛАРИНИНГ ПРОФИЛАКТИКАСИГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР <i>Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Исаева Г.С.</i>	146
ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ: ПРИОРИТЕТЫ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ <i>Каримов М.Ш., Парпиева Д.А.</i>	150
ҲОМИЛАДОРЛАР СУРУНКАЛИ ПИЕЛОНЕФРИТИ: ИММУН ТИЗИМГА НИГОҲ <i>Нурмухамедова Ё.К.</i>	155
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕНОЗА ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ <i>Асадов Н.З.</i>	162
ОБЗОРЫ	
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ <i>Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Аминова И.П.</i>	165
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА <i>Тулабоева Г.М., Нуралиева Д.М., Отамурзаев Н.Р., Талипова Ю.Ш., Абдукодирова Н.М.</i>	169

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ АССОЦИИРОВАННОМ АРТРИТЕ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ <i>Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.</i>	173
КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ <i>Аляви Б.А., Муминов Ш.К.</i>	182
СВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ С КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <i>Даминов Б.Т., Каратаева Л.А., Салимбаева К.Ш.</i>	186
ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Ходжиматова И.Х.</i>	191
РОЛЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В РАЗВИТИИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ <i>Даминов Б.Т., Усманова У.Ш., Собирова Г. Н.</i>	196
СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩИХ СПОНДИЛИТОВ <i>Махаматходжаева Х.Б., Набиева Д.А.</i>	200
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ COVID-19 <i>Камилова У.К., Рахимов А.Н., Раджабова Г.М., Мирзаев А.М., Ермекбаева А.У., Хамраев Х.Х.</i>	209
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА АФЛАН НА МОДЕЛИ АДРЕНАЛИНОВОГО МИОКАРДИТА У КРЫС <i>Гафурова Н.Д., Выпова Н.П., Хамидов Ш.А., Искандерова С.Д., Зияева А.В., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.</i>	219

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

ТУЛЯГАНОВА Д.К.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан*

ХУЛОСА

ЯЛЛИГЛАНТИРУВЧИ ЦИТОКИН ГЕНЛАРИНИНГ ГЕМОДИНАМИК ТАВСИФИ ВА ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМИ

Туляганова Д.К.

ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент ш., Ўзбекистон)

Тадқиқот мақсади: ЮИКнинг барқарор шаклларида чалинган беморларда ЭхоКГ кўрсаткичларининг НУПнинг генетик полиморфизмига ва яллиглантирувчи цитокинларга боғлиқлигини ўрганиш.

Тадқиқот материали ва усуллари. Сурункали юрак етишмовчилигининг ривожланиши билан мураккаблашган ЮИКнинг барқарор шаклларида чалинган, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий марказига даволаш учун ётқизилган 232 нафар бемор текширувдан ўтказилди. Миокарднинг тузилиш ва функционал ҳолатини баҳолаш, периферик веноз қонида НУП, ИЛ-1, ИЛ-6 ва ЎНО-альфа концентрациясини ўлчаш ва регрессив аллелларни гомо/гетерозиготали генотипларга ажратиш билан НУП, ИЛ-1, ИЛ-6 ва ЎНО-альфаларнинг танланган SNP генлари генотипини аниқлаш учун тадқиқотга жалб этилган барча беморлар ва НГ вакилларида ЭхоКГ ўтказилди.

Тадқиқот натижаси. Ўтказилган тадқиқот шуни кўрсатдики, яллиглантирувчи цитокин генлари регрессив аллелларининг мавжудлиги СЮЕга нисбатан яққол ифодаланган аломатлари ва миокарднинг патологик комплекс бузилиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, ИЛ-6 генининг регрессив аллели юрак чап бўшлиғининг кенгайиши (ва шунга мос равишда УИ ўсиши) билан, ИЛ-1 генининг регрессив аллели – ЧҚ гипертрофияси ва систолик дисфункцияси (ва УИнинг пасайиши) билан ва ЎНО-альфа генининг регрессив аллели – юрак чап бўшлиқлари гипертрофияси ва кенгайиши билан боғлиқ. ИЛ-1 ва ЎНО-альфа генларининг регрессив аллеллари мавжуд бўлган беморларда яллиглантирувчи цитокинлар концентрациясининг сезиларли даражада ошиши кузатилади. Бундан ташқари, ИЛ-6 генининг регрессив аллели бўйича гомозиготали генотип нисбатан кенг тарқалган коронар атеросклероз билан боғлиқ.

Хулоса. Олинган маълумотлар тизимли яллигланиш реакцияси фаоллигини тартибга солишчи генлар генетик полиморфизмининг СЮЕ зўрайиш фаоллигида ва миокарднинг патологик комплекс бузилиш фенотипида тутган ўрнини кўрсатади.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, генетик полиморфизм, натрийуретик пептид, яллиглантирувчи цитокинлар, эхокардиография.

SUMMARY

HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS AND GENETIC POLYMORPHISM OF PROINFLAMMATORY CYTOKINE GENES

Tulyaganova D.K.

SI «Republican specialized scientific and practical medical center of therapy and medical rehabilitation», Uzbekistan

Objective: to study the dependence of EchoCG parameters in patients with stable forms of CHD on the genetic polymorphism of NUP and proinflammatory cytokines.

Material and methods: The study included 232 patients with stable forms of coronary heart disease complicated by the development of chronic heart failure, who were inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Therapy and Medical Rehabilitation. All patients and

representatives of CG, when included in the study, underwent echocardiography to assess the structural and functional state of the myocardium, measure the concentration of NUP, IL-6 and TNF-alpha in peripheral venous blood, and determine the genotype of the selected SNP genes NUP, IL-6 and TNF-alpha with the allocation of minor alleles of homo/heterozygosity of the genotype.

Results: The study found that the presence of minor alleles of proinflammatory cytokine genes is associated with more pronounced manifestations of CHF and pathological myocardial remodeling. While the minor allele of IL-6 is associated with dilatation of the left cavities of the heart (and a corresponding increase in UI) and the minor allele of TNF-alpha and hypertrophy and dilatation of the left cavities of the heart. a significant increase in the concentration of proinflammatory cytokines is observed in patients with the presence of minor alleles of the tnf-alpha genes. in addition, the homozygous genotype for the minor allele of the il-6 gene is associated with more common coronary atherosclerosis.

Conclusion. The obtained data indicate the role of genetic polymorphism of genes regulating the activity of systemic inflammatory response in the activity of CHF progression and the phenotype of pathological myocardial remodeling.

Key words: chronic heart failure, genetic polymorphism, natriuretic peptide, inflammatory cytokines, echocardiography.

РЕЗЮМЕ

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Туляганова Д.К.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Изучение зависимости ЭхоКГ показателей у больных стабильными формами ИБС в зависимости от генетического полиморфизма НУП и провоспалительных цитокинов.

Материал и методы исследования. Обследовано 232 больных стабильными формами ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом центре терапии и медицинской реабилитации. Всем больным и представителям КГ при включении в исследование проводились ЭхоКГ для оценки структурно-функционального состояния миокарда, измерение концентрации НУП, ИЛ-6 и ФНО-альфа в периферической венозной крови и определение генотипа выбранных SNP генов НУП, ИЛ-6 и ФНО-альфа с выделением минорных аллелей гомо/гетерозиготности генотипа.

Результат исследования. Проведенное исследование обнаружило, что наличие минорных аллелей генов провоспалительных цитокинов ассоциируется с более выраженными проявлениями ХСН и патологического ремоделирования миокарда. При этом минорная аллель гена ИЛ-6 ассоциируется с дилатацией левых полостей сердца (и соответствующим увеличением УИ), минорная аллель гена ФНО-альфа – и с гипертрофией и дилатацией левых полостей сердца. Достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов отмечается у больных с наличием минорных аллелей генов ФНО-альфа. Кроме того, гомозиготный генотип по минорной аллели гена ИЛ-6 ассоциируется с более распространенным коронарным атеросклерозом.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о роли генетического полиморфизма генов, регулирующих активность системной воспалительной реакции, в активности прогрессирования ХСН и фенотипе патологического ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, генетический полиморфизм, натрийуретический пептид, воспалительные цитокины, эхокардиография.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это гетерогенный синдром. Эпидемиологические подходы к определению, классификации и тактике ведения больных изменяются в ногу с прогрессом медицинской науки. Основным маркером, определяющим фенотип ХСН, сегодня признан показатель фракции выброса левого желудочка сердца (ФВ ЛЖ), отражающий глобальную систолическую функцию миокарда [1, 2] и дающий направление в выборе терапии [3, 4]. Согласно ФВ ЛЖ, выделяются 3 группы больных ХСН: с низкой (ФВ ЛЖ <40%), умеренно сниженной (ФВ ЛЖ 40–49%) и сохранной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ 50% и выше) [5]. Однако эта классификация критику-

ется за чрезмерное упрощение патогенетически сложного клинического синдрома [4].

Воспаление играет ключевую роль в развитии обоих типов ХСН (с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ) [6, 7]. Сниженная ФВ ЛЖ является клиническим проявлением прямого повреждения кардиомиоцитов (чаще всего вследствие ишемии или инфекции). Развивающееся в ответ на повреждение воспаление является триггером эксцентрического ремоделирования миокарда. Подтверждением роли воспаления в становлении и прогрессировании ХСН является повышение провоспалительных маркеров (фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6) [8].

ХСН с сохранной ФВ ЛЖ – это медленно прогрессирующий синдром. Остается окончательно неясным, является ли ХСН с сохранной ФВ ЛЖ единым исходом различных патогенетических состояний, или это клиническое проявление единого патогенетического механизма [9]. Основная гипотеза предполагает, что в основе ХСН с сохранной ФВ ЛЖ лежит единый механизм, триггерами которого могут быть различные факторы. Этим патогенетическим путем может быть провоспалительный статус, ассоциирующийся с эндотелиальным воспалением и уменьшением синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой. Снижение биодоступности оксида азота приводит к увеличению миокардиальной и сосудистой жесткости через цГМФ. Эта гипотеза подтверждается обнаружением уменьшения количества цГМФ в миокарде больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [10].

Метаболические нарушения и ожирение также способствуют накоплению эпикардиальной жировой ткани и увеличению экспрессии адипоцитокинов, стимулирующих системную воспалительную реакцию с вовлечением миокарда и последующим развитием фиброзных изменений миокарда. Обнаружена сильная корреляция между концентрацией провоспалительных цитокинов в миокарде, выраженностью ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и ремоделированием экстрацеллюлярного миокардиального матрикса [11]. Эти процессы затрагивают не только ЛЖ, но и ЛП, что приводит к увеличению риска развития фибрилляции предсердий, в частности у больных с ожирением или сахарным диабетом (СД) [12]. Однако слабым местом воспалительной гипотезы прогрессирования ХСН с сохранной ФВ ЛЖ является то, что терапия, направленная на снижение активности воспаления в эндотелии (в частности, ингибиторы 5-фосфодиэстеразы), не продемонстрировала значимого эффекта в аспекте снижения выраженности прогрессирования ХСН [9].

Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов у больных обоих типов ХСН ассоциируется с увеличением риска заболеваемости и смертности [13–16]. В исследованиях показано, что концентрация провоспалительных цитокинов сопоставима у больных ХСН как с сохранной, так и со сниженной ФВ ЛЖ [17]. В других исследованиях установлена корреляция между увеличением концентрации СРБ с выраженностью ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, но не с выраженностью ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [18].

Одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов является ФНО-альфа. Он вызывает эндотелиальную дисфункцию, снижает сократительную способность миоцитов, способствует развитию гипертрофии миокарда [19, 20]. TNF- α -308 GA/AA полиморфизм предрасполагает к развитию дилатационной кардиомиопатии [21].

Генетические исследования в аспекте ХСН выявили, что различные варианты генетическо-

го полиморфизма генов молекул, участвующих в становлении и прогрессировании ХСН/кардиопротекции оказывают влияние не только на риск возникновения патологических изменений или структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы, но и на прогноз в случае развития кардиоваскулярных заболеваний и на ответ на применяемую терапию.

Цель исследования. Изучение зависимости ЭхоКГ показателей у больных стабильными формами ИБС в зависимости от генетического полиморфизма НУП и провоспалительных цитокинов.

Материал и методы исследования. Обследовано 232 больных стабильными формами ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом центре терапии и медицинской реабилитации.

В исследование были включены пациенты обоих полов: мужчин и женщин, в возрасте от 40 до 82 лет (средний возраст $60,73 \pm 9,86$ лет).

Диагноз ИБС был установлен на основании клинической картины заболевания, анамнеза и данных клинико-инструментальных методов исследования. Признаки хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (ФК) по NYHA выявляли в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [2]. Длительность заболевания составила $8,7 \pm 3,56$ года. Всем больным проводилась коронароангиография (КАГ) и определялись показания к реваскуляризации миокарда. Показания к реваскуляризации определяли коллегиально совместно с кардиологом и кардиохирургом.

В анамнезе у 92 (72,4%) пациентов первой группы был перенесенный ИМ. Во второй группе данный показатель составил 74 (71,2%) пациента. В первой группе пациентов с ХСН I–II ст оказалось 83 (65,3%), с ХСН III–IV ст составило 44 (34,6%). В группе получавших медикаментозное лечение количество пациентов с ХСН I–II ст составило 37 (35,5%), а с ХСН III–IV ст – 67 (64,4%) человек. При обследовании артериальная гипертония регистрировалась у 117 (92,1%) больных первой группы и у 96 (92,3%) больных второй группы. Компенсированный сахарный диабет отмечен у 21 (16,5%) пациента в первой и у 34 (32,6%) второй группы соответственно.

Критериями включения в исследование явилось наличие у пациентов ХСН II–III стадий и I–IV ФК, перенесенный ИМ не ранее чем за 6 месяцев до включения в исследование и информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1) Наличие инфаркта миокарда в течение последних 6 месяцев.

2) Противопоказания к проведению КАГ и эндоваскулярной реваскуляризации.

3) Наличие сопутствующей патологии сердца – врожденных и приобретенных пороков сердца.

4) Наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Всем больным и представителям КГ при включении в исследование проводились ЭхоКГ для оценки структурно-функционального состояния миокарда, измерение концентрации НУП, ИЛ-6 и ФНО-альфа в периферической венозной крови и определение генотипа выбранных SNP генов НУП, ИЛ-6 и ФНО-альфа с выделением минорных аллелей гомо/гетерозиготности генотипа.

ЭхоКГ исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Samsung medison «Acusonix V20» (Корея) с использованием секторного датчика с цветным режимом и импульсно-волновым, непрерывно-волновым режимом с частотой 2–4 МГц в стандартных эхокардиографических позициях в М– и В-режимах согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) (Schiller N.B. et al., 1989).

В качестве структурных параметров ремоделирования регистрировались:

- конечно диастолический объем ЛЖ (метод Симпсона), индексированный к площади поверхности тела (ИКДО);

- конечно систолический объем левого предсердия (метод Симпсона), индексированный к площади поверхности тела (ИЛП);

- конечно диастолическая площадь правого желудочка (планиметрический метод в апикальной 4-камерной позиции), индексированный к площади поверхности тела (ИПЖ);

- конечно систолическая площадь правого предсердия (планиметрический метод в апикальной 4-камерной позиции), индексированный к площади поверхности тела (ИПП);

- диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, МЖП);

- диастолическая толщина задней стенки ЛЖ (парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, ЗСЛЖ);

- масса миокарда ЛЖ (метод «раковины», апикальная позиция), индексированная к площади поверхности тела (иММЛЖ);

- индекс сферичности – отношение короткого диаметра ЛЖ к длине полости (инд сфер).

Функциональные характеристики состояния миокарда:

- фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) – отношение ударного объема ЛЖ (разница между КДО ЛЖ и конечным систолическим объемом ЛЖ, определенная по методу Симпсона) к КДО ЛЖ;

- индекс нарушения регионарной сократимости ЛЖ (ИНРС) – среднее значение балльной оценки региональной сократимости с использованием 17-сегментной схемы. Оценка сократимости сегмента – пятибалльная (0 – гиперкинез – систолическое утолщение более 100%, 1 – нормоки-

нез – систолическое утолщение 50–100%, 2 – гипокинез – систолическое утолщение менее 50%, 3 – акинез – отсутствие систолического утолщения, 4 – дискинез – систолическое выбухание сегмента миокарда);

- фракция укорочения площади ПЖ (ФУП ПЖ) – отношение разницы конечной диастолической и конечной систолической площади ПЖ, измеренных планиметрическими методами в апикальной 4-камерной позиции, к конечной диастолической площади ПЖ;

- ударный индекс (УИ) – ударный объем ЛЖ, индексированный к площади поверхности тела;

- минутный индекс (МИ) – произведение УИ на частоту сердечных сокращений;

- тип диастолического наполнения миокарда (доплерография трансмитрального и транстрикуспидального потока крови, классификация типов диастолического наполнения согласно канадской классификации диастолической дисфункции, ДД);

- интегральный индекс функционирования миокарда (Tei) – отношение продолжительности периодов закрытых клапанов к периоду изгнания (доплерография кровотока);

- среднее давление в легочной артерии (срРЛА) – определялось по отношению продолжительности периода ускорения потока изгнания к общей продолжительности периода изгнания на клапане легочной артерии.

Изучение содержания провоспалительных цитокинов проводили определением в крови исследуемых пациентов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) методом иммуноферментного анализа на твердофазном анализаторе «Humareader Single» (Германия).

Исследование концентрации (пг/мл) мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) проводили иммуноферментным методом на анализаторе Humareader HS «HUMAN» (Германия) с использованием тест-системы: NTproBNP – ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

По договоренности с Центром передовых технологий при Министерстве инновационного развития РУз в лаборатории биотехнологии были проведены молекулярно-генетические исследования по изучению полиморфизма – гена TNF-α (863C>A), гена IL-6 (174 G>C) и гена НУП-NPPB. Генотип определялся методом полимеразной цепной реакции.

Состояние коронарных артерий изучали **методом селективной коронарографии** по Джадкинсу [Judkins M., 1967] и по Соунсу [Sones F. M., 1959] при помощи ангиографической установки «General Electric» (США).

Все данные, полученные в ходе исследования заносились в сводные таблицы Excell. В качестве характеристики групп использовались средние арифметические величины и их стандартные ошибки. Различия групп оценивались с использованием критерия Стьюдента. В случае множе-

ственных сравнений вводилась поправка Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты исследования и обсуждение.

В ходе исследования изучались особенности структурно-функционального ремоделирования в зависимости от генетического полиморфизма генов провоспалительных цитокинов. Выявлено, что

наличие минорной аллели гена ИЛ-6 ассоциируется с более выраженной дилатацией ЛЖ ($p < 0,001$), ЛП ($p < 0,01$) и ПП ($p < 0,05$, табл. 1). Дилатация ЛЖ привела к большей величине УИ ($p < 0,05$). Также наличие минорной аллели ассоциируется с увеличением среднего давления в легочной артерии ($p < 0,01$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика ЭхоКГ и гуморальных показателей ХСН у больных ИБС с наличием мажорной и минорной аллели гена ИЛ-6

Показатель	Носители мажорной аллели ($n=221$)	Носители минорной аллели ($n=57$)
Возраст, лет	$59,46 \pm 0,58$	$60,20 \pm 1,14$
Количество пораженных бассейнов	$2,11 \pm 0,08$	$2,29 \pm 0,15$
САД, мм.рт.ст	$123,53 \pm 1,78$	$112,28 \pm 3,18$
ДАД, мм.рт.ст	$79,68 \pm 1,50$	$69,65 \pm 3,66$
ЧСС, уд в мин	$97,92 \pm 1,66$	$110,16 \pm 3,92$
иКДО, мл/м ²	$80,10 \pm 1,05$	$99,47 \pm 1,12^{***}$
иЛП, мл/м ²	$50,07 \pm 1,06$	$69,58 \pm 2,17^{**}$
иПП, см ² /м ²	$11,48 \pm 0,21$	$13,82 \pm 0,35^*$
иПЖ, см ² /м ²	$19,09 \pm 0,28$	$19,54 \pm 0,53$
МЖП, мм	$10,55 \pm 0,10$	$10,19 \pm 0,15$
ЗСЛЖ, мм	$10,18 \pm 0,10$	$10,19 \pm 0,24$
иММЛЖ, г/м ²	$139,37 \pm 2,80$	$148,25 \pm 3,69$
инд сфер, отн.ед	$0,67 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01$
ФВ ЛЖ, %	$50,12 \pm 0,48$	$47,42 \pm 1,43$
ИНРС, балл	$1,51 \pm 0,03$	$1,54 \pm 0,06$
ФУП ПЖ, %	$35,00 \pm 0,55$	$33,91 \pm 1,12$
УИ, мл/м ²	$39,77 \pm 0,58$	$46,63 \pm 1,34^*$
МИ, мл/м ²	$3927,91 \pm 98,76$	$5033,14 \pm 213,33$
ДД ЛЖ, тип	$1,56 \pm 0,06$	$1,47 \pm 0,11$
ДД ПЖ, тип	$0,74 \pm 0,06$	$0,50 \pm 0,10$
Tei ЛЖ, отн.ед	$0,51 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,02$
Tei ПЖ, отн.ед	$0,50 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,01$
ср Р ЛА, мм.рт.ст	$23,32 \pm 0,29$	$27,49 \pm 0,56^{**}$
ФНО-альфа, пг/мл	$11,08 \pm 0,18$	$11,70 \pm 0,32$
ИЛ-6, пг/мл	$18,22 \pm 0,32$	$19,51 \pm 0,62$
НУП, пг/мл	$488,23 \pm 15,17$	$559,77 \pm 41,55$

Примечание: * – достоверность различия показателей между группами. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Распределение больных в зависимости от генетического полиморфизма гена ИЛ-6 (табл. 2) подтвердила вышеописанные закономерности: наличие минорных аллелей (т. е. группы больных гетерозиготных и гомозиготных по минорной аллели гена ИЛ-6) отличались от гомозиготных по мажорной аллели гена ИЛ-6 больных более низ-

ким уровнем артериального давления ($p < 0,01$ для ДАД и $p < 0,001$ для САД), высоким ЧСС ($p < 0,001$), более выраженную дилатацию левых камер сердца и ПП, меньшей толщиной МЖП и более высоким средним давлением в ЛА. Выраженная дилатация ЛЖ ассоциировалась с большей величиной УИ и МИ.

Таблица 2

Сравнительная характеристика ЭхоКГ и гуморальных показателей ХСН у больных ИБС в зависимости от SNP генотипа гена ИЛ-6

Показатель	Гомозиготы по мажорной аллели (n=175)	Гетерозиготы (n=46)	Гомозиготы по минорной аллели (n=11)
Возраст, лет	59,04±0,65	61,07±1,26	56,64±2,57
Количество пораженных бассейнов	2,03±0,08	2,41±0,17	1,80±0,19
САД, мм.рт.ст	126,80±1,99	111,09±3,44***	117,27±8,21
ДАД, мм.рт.ст	82,97±1,51	67,17±3,87**	80,00±9,72
ЧСС, уд в мин	93,74±1,68	113,83±4,05***	94,82±10,42
иКДО, мл/м ²	75,22±1,01	98,70±1,19***	102,73±2,93***
иЛП, мл/м ²	45,37±0,93	67,98±2,18***	76,27±6,51**
иПП, см ² /м ²	10,85±0,22	13,89±0,38***	13,55±0,82*
иПЖ, см ² /м ²	18,96±0,32	19,57±0,52	19,45±1,74
МЖП, мм	10,67±0,11	10,09±0,17*	10,64±0,34
ЗСЛЖ, мм	10,14±0,11	10,35±0,25	9,55±0,64
иММЛЖ, г/м ²	136,87±3,35	148,89±4,07	145,55±9,10
инд сфер, отн.ед	0,66±0,01	0,68±0,01	0,69±0,03
ФВ ЛЖ, %	50,82±0,44	47,46±1,55	47,27±3,74
ИНРС, балл	1,49±0,03	1,56±0,06	1,45±0,14
ФУП ПЖ, %	35,03±0,62	34,87±1,19	29,91±2,80
УИ, мл/м ²	38,03±0,56	46,37±1,47***	47,71±3,37
МИ, мл/м ²	3593,57±93,89	5199,87±232,47***	4335,91±493,37
ДД ЛЖ, тип	1,58±0,07	1,48±0,13	1,40±0,27
ДД ПЖ, тип	0,80±0,07	0,41±0,09*	1,00±0,37
Tei ЛЖ, отн.ед	0,51±0,01	0,54±0,02	0,57±0,04
Tei ПЖ, отн.ед	0,50±0,01	0,49±0,02	0,48±0,03
ср Р ЛА, мм.рт.ст	22,29±0,29	27,24±0,61***	28,55±1,38**
ФНО-альфа, пг/мл	10,83±0,21	12,00±0,37*	10,45±0,55
ИЛ-6, пг/мл	17,87±0,36	19,52±0,65	19,45±1,73
НУП, пг/мл	468,57±15,06	563,01±43,68	546,24±119,05

Примечание: * – достоверность различия показателей с больными, гомозиготами по мажорной аллели, ^ – достоверность различия с гетерозиготами. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

Наличие минорной аллели гена ФНО-альфа ассоциируется с большей выраженностью ХСН (табл. 3), что проявилось более выраженным патологическим ремоделированием миокарда: увеличением объемов левых полостей сердца (p<0,01 иЛП, p<0,001 иКДО ЛЖ), увеличением толщины ЗСЛЖ и иММЛЖ (p<0,001 оба показателя), нарушением глобальной и регионарной систолической функции сердца (p<0,01 оба показателя), увеличением Tei (p<0,05) и индекса

сферичности (p<0,05). Проявлением ХСН явилось увеличение среднего давления в легочной артерии (p<0,01) и ЧСС (p<0,05) и повышением концентрации НУП (p<0,05). Более выраженный синдром ХСН характеризовался и более выраженным системным воспалением (p<0,05 для концентрации всех провоспалительных цитокинов).

Таблица 3

Сравнительная характеристика ЭхоКГ и гуморальных показателей ХСН у больных ИБС с наличием мажорной и минорной аллели гена ФНО-альфа

Показатель	Носители мажорной аллели (n=198)	Носители минорной аллели (n=64)
Возраст, лет	59,63±0,61	59,64±1,14
Количество пораженных бассейнов	2,05±0,08	2,25±0,14
САД, мм.рт.ст	122,42±1,77	130,47±4,07
ДАД, мм.рт.ст	80,00±1,57	80,94±3,56
ЧСС, уд в мин	96,32±1,72	105,61±3,51*
иКДО, мл/м ²	79,76±1,15	89,19±1,76***
иЛП, мл/м ²	50,67±1,26	57,30±1,63**
иПП, см ² /м ²	11,46±0,22	12,27±0,35
иПЖ, см ² /м ²	18,99±0,30	19,28±0,46
МЖП, мм	10,54±0,10	10,72±0,20
ЗСЛЖ, мм	10,00±0,11	10,80±0,19***
иММЛЖ, г/м ²	132,52±2,76	178,70±3,47***
инд сфер, отн.ед	0,66±0,01	0,70±0,01*
ФВ ЛЖ, %	50,44±0,53	46,78±1,05**
ИНРС, балл	1,48±0,03	1,67±0,06**
ФУП ПЖ, %	34,47±0,59	36,34±0,87
УИ, мл/м ²	39,78±0,64	41,52±1,22
МИ, мл/м ²	3834,65±99,43	4465,00±218,56*
ДД ЛЖ, тип	1,53±0,06	1,87±0,12*
ДД ПЖ, тип	0,75±0,06	0,69±0,12
Tei ЛЖ, отн.ед	0,51±0,01	0,54±0,01*
Tei ПЖ, отн.ед	0,50±0,01	0,47±0,01
ср Р ЛА, мм.рт.ст	23,42±0,33	25,30±0,51**
ФНО-альфа, пг/мл	10,93±0,19	11,89±0,32*
ИЛ-6, пг/мл	18,06±0,34	19,98±0,61*
НУП, пг/мл	478,85±16,42	572,82±34,02*

Примечание: * – достоверность различия показателей между группами. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Распределение больных на группы в зависимости от генетического полиморфизма гена ФНО-альфа подтвердило вышеописанные закономерности увеличения дилатации левых полостей сердца и массы миокарда с сопутствующим нару-

шением систолической функции ЛЖ и повышением давления в ЛА у больных в группах с наличием минорных аллелей (гетерозиготы и гомозиготы по минорной аллели) по сравнению с группой гомозигот по мажорной аллели (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика ЭхоКГ и гуморальных показателей ХСН у больных ИБС в зависимости от SNP генотипа гена ФНО-альфа

Показатель	Гомозиготы по мажорной аллели (n=168)	Гетерозиготы (n=30)	Гомозиготы по минорной аллели (n=34)
Возраст, лет	59,20±0,66	62,00±1,65	57,56±1,50
Количество пораженных бассейнов	2,03±0,09	2,11±0,17	2,37±0,21
САД, мм.рт.ст	120,48±1,79	133,33±5,72	127,94±5,82
ДАД, мм.рт.ст	79,23±1,57	84,33±5,48	77,94±4,66
ЧСС, уд в мин	94,79±1,81	104,90±4,96	106,24±5,01
иКДО, мл/м ²	78,13±1,23	88,90±2,78**	89,44±2,27***

ИЛП, мл/м ²	49,04±1,37	59,83±2,64**	55,06±1,95*
ИПП, см ² /м ²	11,32±0,24	12,27±0,50	12,26±0,51
ИПЖ, см ² /м ²	19,04±0,34	18,73±0,55	19,76±0,71
МЖП, мм	10,49±0,11	10,80±0,31	10,65±0,25
ЗСЛЖ, мм	9,90±0,12	10,53±0,29	11,03±0,24***
иММЛЖ, г/м ²	124,79±2,72	175,80±5,24***	181,26±4,65***
инд сфер, отн.ед	0,66±0,01	0,70±0,02*	0,70±0,02
ФВ ЛЖ, %	51,21±0,52	46,17±1,80*	47,32±1,19*
ИНРС, балл	1,44±0,03	1,69±0,09*	1,66±0,08
ФУП ПЖ, %	34,15±0,66	36,30±1,12	36,38±1,33
УИ, мл/м ²	39,62±0,66	40,68±2,00	42,25±1,49
МИ, мл/м ²	3750,02±101,05	4308,55±323,74	4603,05±298,59*
ДД ЛЖ, тип	1,43±0,06	2,04±0,18*	1,71±0,17
ДД ПЖ, тип	0,77±0,07	0,65±0,16	0,71±0,17
Tei ЛЖ, отн.ед	0,50±0,01	0,55±0,02	0,53±0,01
Tei ПЖ, отн.ед	0,51±0,01	0,49±0,02	0,46±0,02*
ср Р ЛА, мм.рт.ст	22,91±0,35	26,27±0,86**	24,44±0,55
ФНО-альфа, пг/мл	10,73±0,21	12,10±0,49*	11,71±0,44
ИЛ-6, пг/мл	17,63±0,35	20,47±1,01*	19,56±0,72
НУП, пг/мл	459,81±16,37	585,51±54,67	561,62±42,82

Примечание: * – достоверность различия показателей с больными, гомозиготами по мажорной аллели, ^ – достоверность различия с гетерозиготами. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Таким образом, проведенное исследование обнаружило, что наличие минорных аллелей генов провоспалительных цитокинов ассоциируется с более выраженными проявлениями ХСН и патологического ремоделирования миокарда. При этом минорная аллель гена ИЛ-6 ассоциируется с дилатацией левых полостей сердца (и соответствующим увеличением УИ), а минорная аллель гена ФНО-альфа – и с гипертрофией, и с дилатацией левых полостей сердца.

Достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов отмечается у больных с наличием минорных аллелей гена ФНО-альфа.

Кроме того, гомозиготный генотип по минорной аллели гена ИЛ-6 ассоциируется с более распространенным коронарным атеросклерозом.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о роли генетического полиморфизма генов, регулирующего активность системной воспалительной реакции, в активности прогрессирования ХСН и фенотипе патологического ремоделирования миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

- Paulus W.J., Tschöpe C.A. novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 2013;62:263–271.
- Borlaug B.A., Redfield M.M. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. Circulation 2011;123:2006–2014.
- McMurray J.J. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;362:228–238.
- Tripodakis F., Butler J., Abboud F.M., Armstrong P.W., Adamopoulos S., Atherton J.J., Backs J., Bauersachs J., Burkhardt D., Bonow R.O., Chopra V.K., De Boer R.A., De Windt L., Hamdani N., Hasenfuss G., Heymans S., Hulot J.S., Konstam M., Lee R.T., Linke W.A., Lunde I.G., Lyon A.R., Maack C., Mann D.L., Mebazaa A., Mentz R.J., Nihoyannopoulos P., Papp Z., Parissis J., Pedrazzini T., Rosano G., Rouleau J., Seferovic P.M., Shah AM, Starling R.C., Tocchetti C.G., Trochu J.N., Thum T., Zannad F., Brutsaert D.L., Segers V.F., De Keulenaer G.W. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. Eur Heart J 2019; 40:2155–2163
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Rui-

- lope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:891–975.
6. Frantz S., Falcão-Pires I., Balligand J.L., Bauersachs J., Brutsaert D., Ciccarelli M., Dawson D., de Windt L.J., Giacca M., Hamdani N., Hilfiker-Kleiner D., Hirsch E., Leite-Moreira A., Mayr M., Thum T., Tocchetti C.G., van der Velden J., Varricchi G., Heymans S. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:445–459.
7. Lourenço A.P., Leite-Moreira A.F., Balligand J.L., Bauersachs J., Dawson D., de Boer RA, de Windt L.J., Falcão-Pires I., Fontes-Carvalho R., Franz S., Giacca M., Hilfiker-Kleiner D., Hirsch E., Maack C., Mayr M., Pieske B., Thum T., Tocchetti C.G., Brutsaert D.L., Heymans S. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:216–227.
8. Dick S.A., Epelman S. Chronic heart failure and inflammation. *Circ Res* 2016; 119:159–176.
9. Parikh K.S., Sharma K., Fiuzat M., Surks H.K., George J.T., Honarpour N., Depre C., Desvigne-Nickens P., Nkulikiyinka R., Lewis G.D., Gombert-Maitland M., O'Connor C.M., Stockbridge N., Califf R.M., Konstam M.A., Januzzi J.L., Solomon S.D., Borlaug B.A., Shah S.J., Redfield M.M., Felker G.M. Heart failure with preserved ejection fraction expert panel report: current controversies and implications for clinical trials. *JACC Heart Fail* 2018; 6:619–632.
10. van Heerebeek L., Hamdani N., Falcão-Pires I., Leite-Moreira A.F., Begieneman M.P., Bronzwaer J.G., van der Velden J., Stienen G.J., Laarman G.J., Somsen A., Verheugt F.W., Niessen H.W., Paulus W.J. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012; 126:830–839.
11. Tromp J., Westenbrink B.D., Ouwerkerk W., van Veldhuisen D.J., Samani N.J., Ponikowski P., Metra M., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., Filippatos G., van der Harst P., Lang C.C., Ng L.L., Zannad F., Zwinderman A.H., Hillege H.L., van der Meer P., Voors A.A. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1081–1090.
12. Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:214–227.
13. Van Linthout S., Tschöpe C. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14:251–265.
14. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R., Dinarello C.A., Harris T., Benjamin E.J., Sawyer D.B., Levy D., Wilson PWF, D'Agostino R.B. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:1486–1491.
15. Edelmann F., Holzendorf V., Wachter R., Nolte K., Schmidt A.G., Kraigher-Krainer E., Duvinage A., Unkelbach I., Dungen H.D., Tschöpe C., Herrmann-Lingen C., Halle M., Hasenfuss G., Gelbrich G., Stough W.G., Pieske B.M. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17:214–223.
16. Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., Meyer S., de Boer R.A., Jaarsma T., Hillege H., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Voors A.A. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:e003989.
17. Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., Psaty B.M., Rodondi N., Smith A.L., Harrison D.G., Liu Y., Hoffmann U., Bauer D.C., Newman A.B., Kritchevsky S.B., Harris T.B., Butler J. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2129–2137.
18. de Boer R.A., Naylor M., DeFilippi C.R., Enserro D., Bhambhani V., Kizer J.R., Blaha M.J., Brouwers F.P., Cushman M., Lima J.A., Bahrami H., van der Harst P., Wang T.J., Gansevoort R.T., Fox C.S., Gaggin H.K., Kop W.J., Liu K., Vasan R.S., Psaty B.M., Lee D.S., Hillege H.L., Bartz T.M., Benjamin E.J., Chan C., Allison M., Gardin J.M., Januzzi J.L., Shah S.J., Levy D., Herrington D.M., Larson M.G., van Gilst W.H., Gottdiener J.S., Bertoni A.G., Ho J.E. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018; 3:215–224.
19. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E., et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 2012; 122: 23–35.
20. Takano H., Hasegawa H., Nagai T., et al. Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *Intern Med* 2003; 42: 465–469.
21. Luo R., Li X., Fan X., et al. Association of tumor necrosis factor- α gene G-308A polymorphism with dilated cardiomyopathy: a meta-analysis. *DNA Cell Biol* 2013; 32: 130–137.