

ВУКОЛОВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА

**ЗНАЧЕНИЕ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН КЕКСИН ТИП 9 И
МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КАРОТИДНОГО И КОРОНАРНОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Губарева Ирина Валерьевна

Официальные оппоненты:

Рузов Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», заведующий кафедрой факультетской терапии

Либис Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск

Защита диссертации состоится «14» февраля 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2023>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ), представляет собой широко распространенное заболевание и выступает независимым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР) [Бойцов С.А. и др., 2021]. Доля взрослого населения, страдающего АГ составляет 30-35 % и составляет 1,13 миллиарда человек в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения [Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants, 2017]. Данбар С.Б. и соавторы (Американская ассоциация сердца, 2018) предсказали увеличение распространенности АГ в США к 2035 г., что приведет к увеличению прямых медицинских затрат на 1,1 триллиона долларов.

Результаты крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) в российской популяции выявили распространенность АГ в 43,5 %. Прогнозируемая распространенность АГ к 2025 году превысит полтора миллиарда человек [Е. В. Ощепкова и др., 2015, Бойцов С.А. и др., 2021]. Совокупный экономический ущерб РФ, ассоциированный с АГ, например, в 2016 году составил 869936,0 млн рублей, то есть порядка 1% валового внутреннего продукта страны [Ю. А. Баланова и др., 2020].

Существенное значение придается именно АГ, как фактору риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), цереброваскулярных заболеваний и, как следствие, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которая составляет 32 % от всех смертей на планете и, в частности 45 % в европейских странах, 46,8 % в РФ. Обращает на себя внимание, что согласуется с общероссийской и зарубежной тенденцией, что у мужчин АГ регистрируется значительно чаще (56,3% против 42,7%), особенно в более молодом возрасте [M. Zaid et al, 2017; A. Timmis et al., 2018].

В России показатели смертности стабильно превышают значения в развитых странах в 4-6 раз, в частности у мужчин в возрасте от 35 до 75 лет почти 1500 случаев сердечно-сосудистой смерти приходится на 100000 человек [С. А. Бойцов и др., 2018].

В 2015 году было завершено рандомизированное контролируемое исследование SPRINT (Systolic Blood Intervention Trial), главным выводом которого было, что большее снижение систолического артериального давления (САД) до уровня 110-120 мм рт. ст. приводит к значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой смертности [SPRINT Research Group; J.T. Jr. Wright, 2015].

В проспективном наблюдении 18251 человека из 11 регионов РФ в возрасте 25-64 лет показано, что повышенное АД и повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) оказывали одинаковое влияние на исходы, но вклад повышенного АД был преобладающим в комбинированной конечной точке. Так же было проанализировано, что риск смерти от разных причин повышается на 10 %, а от ССЗ на 17 %, при увеличении САД на 10 мм рт. ст. с поправкой на пол и возраст [С. А. Шальнова, 2020].

Кардиоваскулярный риск напрямую связан не только с повышенным уровнем артериального давления (АД), но и с гиперхолестеринемией и соответственно с атеросклеротическими осложнениями. В мире 1,76 миллиарда человек живут с гиперхолестеринемией [Population Pyramid of the World from 1950 to 2100, 2023; World Health Organization, 2019]. Гендерное распределение в российской популяции по гиперхолестеринемии составило 56,3 % случаев у мужчин и 58,4 % женщин, гипертриглицеридемию соответственно

31 % и 23 % случаев и гиперлипотеинемии 13,2 % и 15,2 % мужчин и женщин, по данным ЭССЕ-РФ [Конради А. О., 2021].

Исследование Multiple Risk Factor Intervention Trial подтвердило связь между АГ и атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов [Е. М. Евсиков, 2019; Семенцова, Н. А., 2021]. Трансатлантический межобщественный консенсус ангиологов (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) продемонстрировал, что наличие АГ увеличивает риск развития периферического атеросклероза у мужчин в 2,5 раза, а у женщин в 4 раза [M. R. Jaff, 2015]. В свою очередь, субклинический атеросклероз является самостоятельным предиктором кардиоваскулярного риска, непосредственно у пациентов с АГ: отсутствие подтвержденного атеросклероза связано с ежегодным риском коронарных событий менее 1 %, напротив субклинический атеросклероз увеличивает риск до 3 % [Н. Е. Гаврилова, 2014].

Принцип оценки ССР основывается на определении традиционных факторов риска и обладает высокой прогностической значимостью в популяции, однако персонафицированный риск не всегда информативен и предсказуем.

Атерогенез подразумевает различные патофизиологические пути, в том числе и воспалительный. Новые данные дают понимание, что пропротеин конвертаза субтилизин кексинового типа 9 (пропротеин, PCSK9) вовлечен в патогенез различных сосудистых заболеваний. На сегодняшний день, хотя большинство исследований сосредоточено на опосредованной PCSK9 регуляции липидного обмена, все больше данных свидетельствует о том, что PCSK9, как секретируемый белок оказывает как местное, так и системное действие и может быть важным иммунорегулирующим белком: С. Риччи и соавторы убедительно продемонстрировали, что PCSK9 влияет на макрофаги и усиление экспрессии провоспалительных интерлейкинов; в свою очередь, экспериментальные, так и клинические данные подтверждают концепцию о том, что системное воспаление вызывает увеличение экспрессии PCSK9 [Аверкова А.О., 2017; Х. Лан, 2010]. Понимание роли PCSK9 в развитии каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией с точки зрения его взаимосвязи с маркерами воспаления ограничено, и все еще требуются исследования для выяснения диагностического и прогностического значения PCSK9, в том числе у пациентов с АГ, что и определило цель и задачи нашего исследования.

Степень разработанности исследования

Известно, что АГ напрямую способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза и связанных с ним осложнений. В свою очередь, у пациентов с АГ наличие и коронарного атеросклероза, и атеросклероза каротидных артерий, рассматривается как ассоциированное состояние, в значительной мере определяющих развитие высокого и очень высокого риска ССО.

Для диагностики ассоциированных с АГ заболеваний и стратификации рисков с каждым годом обновляется и расширяется спектр биомаркеров (генетических, биохимических, структурных, функциональных и др.). Однако, их применение в клинико-диагностической практике, прогностическая значимость по-прежнему не определены и не однозначны [М.В. Жаткина, 2021; А.И. Ершова 2018].

Исследования, в которых изучали уровень PCSK9 в совокупности с атерогенезом и воспалением немногочисленны: ATHEROREMO-IVUS (n=581), [Дж. М. Ченг и соавторы 2014; С. Риччи и соавторы, 2018; Цзе Пен и соавторы, 2022] и др. Исследование уровня PCSK9 у пациентов с АГ, по данным анализа современной научной литературы, не демонстрируют единства в выводах [Бенимецкая К., 2019; Дж.С. Тардиф., 2019; В. Шаротри., 2012; К. Цуи., 2010; Шаркиевич А.Е., 2022; А.Хачим, 2018]: по данным Дж. Ли у пациентов с АГ уровни

PCSK9 связаны с толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ), однако связи между PCSK9 и наличием атеросклеротических бляшек (АСБ) и их выраженностью не выявлена [С. Дж. Ли, 2013]; в исследовании С.Х. Янг и Я.М. Шу. содержание PCSK 9 в сыворотке коррелировало с ТКИМ у пациентов с АГ, но с поправкой на пол и возраст ассоциации утрачивали свое положительное влияние [Е. Дж. Андерсон, 2015; Попова А.Б., 2016; С.Х. Янг, 2016]. Анализ К.Х. Бае и соавторы (2018) взаимосвязи уровня PCSK 9 и данных коронароангиографии (КАГ) выявил, что пациенты с атеросклерозом венечных артерий имели высокие уровни пропротеина в сравнении с пациентами без подтвержденного поражения коронарных артерий (КА).

Таким образом, представляется актуальным изучение новых возможностей в прогнозировании потенциального риска формирования каротидного и коронарного атеросклероза и стратификации ССР у пациентов с артериальной гипертонией с помощью определения PCSK9 и маркеров воспаления (интерлейкины -8, -10).

Цель исследования

Персонификация стратификации сердечно-сосудистого риска с учетом диагностического значения PCSK9 и маркеров воспаления в развитии каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией.

Задачи исследования

1. Оценить связь уровня PCSK9 и факторов риска развития АГ у пациентов с артериальной гипертонией.
2. Изучить взаимосвязь факторов риска с интерлейкином-8 (IL-8), интерлейкином-10 (IL-10) и цитокиновым дисбалансом (IL-8/ IL-10) у пациентов с артериальной гипертонией.
3. Уточнить характер взаимосвязи PCSK9 с интерлейкином-8 (IL-8) и интерлейкином - 10 (IL-10) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска и при поражении органов-мишеней, опосредованных гипертонией у пациентов с АГ.
4. Сравнить плазменный уровень PCSK9 с выраженностью атеросклеротического поражения каротидных и коронарных артериях у пациентов с АГ.
5. Выявить связь цитокинового дисбаланса с выраженностью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с АГ.
6. Разработать математическую модель прогнозирования потенциального риска формирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией на основе полученных данных.

Научная новизна

Получены новые данные о прогностической ценности определения сывороточного уровня PCSK9, маркеров воспаления (провоспалительного IL-8, противовоспалительного IL-10) и цитокинового дисбаланса (IL-8/ IL-10) у пациентов с АГ и их взаимосвязи с традиционными факторами риска, сердечно-сосудистым ремоделированием.

Впервые определены взаимосвязи уровней PCSK9 с маркерами воспаления и показателями суточного мониторирования АД (СМАД) и вегетативного статуса (холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) у пациентов с АГ.

Проведена оценка степени выраженности воспаления и атеросклероза каротидных и коронарных сосудов в зависимости от уровня PCSK9 у пациентов с АГ.

По результатам исследования разработана многофакторная математическая модель и создан калькулятор для прогнозирования риска развития каротидного и коронарного атеросклеротического поражения у пациентов с АГ (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2020617886 от 15.07.20 г).

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы установлено, что PCSK9 и маркеры воспаления (интерлейкины-8, -10) взаимосвязаны с традиционными факторами ССР, а изменение концентраций (PCSK9, IL-8,-10) у больных АГ ассоциировано с риском развития каротидного и коронарного атеросклероза.

На основе многофакторного анализа создана теоретическая основа и разработана программа для ЭВМ для автоматизированного подсчета вероятности каротидного и коронарного атеросклероза у больных АГ с помощью определения PCSK9, IL - 8, холестерина липопротеина низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Результаты проведенного нами исследования обосновывают необходимость комплексного обследования больных с артериальной гипертонией с использованием методов определения PCSK9, IL-8, IL-10.

Контроль PCSK9 и маркеров воспаления у больных с АГ определяют индивидуальный профиль пациента в диагностике и стратификации ССР, поэтому предложенная математическая модель прогноза каротидного и коронарного атеросклероза с помощью оценки концентрации PCSK9 и маркеров воспаления является простым диагностическим инструментом для врачей разных специальностей в оценке риска развития атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий, оптимизации лечения, профилактике ССО у пациентов с АГ.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на обобщении и анализе зарубежных и отечественных исследований, посвященных концепции диагностики атеросклероза сонных и коронарных артерий, стратификации ССР у больных АГ и перспективы использования PCSK9 и маркеров воспаления (IL-8, IL-10), как современных биомаркеров в оптимизации диагностики поражения органов мишеней, опосредованных артериальной гипертонией.

Анализ данных современной литературы и степени разработанности темы, обеспечили возможность сформулировать цель и задачи исследования, на основании которых разработан план диссертационного исследования, выбраны объект и комплекс актуальных методов диагностики.

Объект исследования – пациенты с артериальной гипертонией. Предметом исследования стало изучение и оценка уровня PCSK9 и маркеров воспаления в развитии каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с АГ.

В методологии дизайна исследования основополагающими и руководящими явились принципы доказательной медицины. Процесс проведения работы и поиск материала, подразумевал использование научных методов (анализ, синтез, дедукция, наблюдение, сравнение, систематизация, формализация) и специальных методов (физикальные, лабораторные, инструментальные и статистические) исследования. Анализ числовых данных осуществлялся при помощи программных пакетов «Statistics 7.0» и «SPSS Statistics 21.0» с использованием корреляционного, дискриминантного и ROC-анализов.

Положения, выносимые на защиту

1. Ассоциации PCSK9 и маркеров воспаления с традиционными факторами риска определяют индивидуальный профиль пациента с АГ в стратификации сердечно-сосудистого риска.

2. Изменение уровня PCSK9 и цитокиновый дисбаланс у больных с артериальной гипертонией ассоциированы с сердечно-сосудистым ремоделированием, вегетативным дисбалансом и поражением каротидных и коронарных артерий.

3. Созданная математическая модель позволяет рассчитать потенциальный риск формирования каротидного и коронарного атероматоза у пациентов с АГ с помощью определения концентрации PCSK9 и маркеров воспаления.

Степень достоверности и апробация исследования

Достоверность диссертационного исследования, его итогов, убедительны по достаточному объему материала и всестороннему изучению научно-исследовательских изысканий по тематике, актуальным подходом исследования с использованием современных методов статистической обработки. Интерпретация полученных результатов проводилась с применением параметров доказательной медицины.

Материалы диссертационной работы представлены на научно – практических конференциях различного уровня: Российского научного медицинского общества терапевтов (2018, 2021 гг.); «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2018, 2019, 2022, 2023 гг.); Конгресс терапевтов Средней Волги (г. Самара, 2017, 2018 гг.); Российский национальный конгресс кардиологов (2021, 2022, 2023 гг.); Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (2022 г.); 90 – EAS Congress (Милан, Италия, май 22-25, 2022 г.).

Апробация диссертации проведена 16 октября 2023 года на совместном заседании кафедр внутренних болезней, факультетской терапии и пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №5 от «16» октября 2023 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенной работы включены в программу учебного процесса и используется в проведении практических занятий и лекций по курсу внутренние болезни для студентов 4-5 курсов и ординаторов кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. Материалы исследования используется для слушателей курса ФПК «Транспортная медицина» и включены в программу ранней диагностики, профилактики и лечения пациентов с АГ на базе ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» г. Самара в отделении кардиологии № 1 с центром артериальной гипертензии. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 202617886, 15.07.2020 год).

Личный вклад автора

Совместно с научным руководителем сформулирована тема диссертационной работы, разработан дизайн исследования, поставлена цель и определены задачи. На основе собственных наблюдений и анализа современной медицинской литературы, автором самостоятельно проведено обследование и выборка пациентов, лично выполнен анализ полученных результатов и статистическая обработка материала. Роль автора – непосредственное участие в теоретических и экспериментальных этапах исследования, представления итогов в научных публикациях и докладах, внедрение в практическую деятельность. Подготовлены и опубликованы статьи в журналах ВАК и Scopus. Результаты исследования явились основой для разработки прогностической математической модели ЭВМ.

Соответствие заявленному паспорту специальности

Пункты направления научных положений диссертационного исследования соответствуют паспорту специальности: 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), а именно: 3. Заболевания коронарных артерий сердца; 5. Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония; 6. Атеросклероз; 13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией; 14.

Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Работа выполнена в соответствии с комплексной темой: «Совершенствование методов выявления, диагностики, лечения и профилактики первичной, вторичной артериальной гипертензии и ассоциированных заболеваний» кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. Номер государственной регистрации темы регистрационный номер АААА-А17-117102520020-7, дата регистрации 25.10.2017.

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования освещены в 15 печатных работах, из них 4 статьи (в международной системе цитирования Scopus – 1 статья; в журналах ВАК Министерства образования науки России К1 К2 – 3 статьи). Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617886, 15.07.2020 год).

Структура и объем диссертации

Текст диссертационной работы состоит из введения, обзора литературы, глав о материалах и методах исследования, результатов собственных исследований с обсуждением, заключением, выводов и практическими рекомендациями. Машинописный текст изложен на 143 страницах, содержит 17 таблиц и 53 рисунка. В библиографическом списке содержится 261 наименование источников, из них 84 отечественных авторов и 177 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проведено на кафедре внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – д.м.н., доцент И.В. Губарева) на базе кардиологического отделения № 1 с центром артериальной гипертензии ЧУЗ «КБ «РЖД - Медицина» (заведующий отделением – И.А. Тюрина) в период с 20.12.2019 по 30.03.2020 гг.

Исследование было одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (Протокол № 204 от 11 «декабря» 2019 года).

В соответствии с целью и поставленными задачами проводилась серия открытых одномоментных, обсервационных, одноцентровых, не рандомизированных, сравнительных исследований.

Обследованы 192 пациента, согласно Рекомендациям ESC/ESH (2018 г.) по ведению больных с АГ. Для однородности выборки, все исследуемые были мужского пола. Включены в научную работу 162 человека.

Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, диагноз гипертоническая болезнь I-III стадии (по классификации ESC 2018 г.), различного риска ССО с достигнутым целевым уровнем артериального давления; возраст 30-65 лет, наличие письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- вторичная артериальная гипертензия;
- возраст исследуемых менее 30 и более 65 лет;
- острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев перед обследованием;
- перенесенный инфаркт миокарда в течение 6 месяцев перед обследованием;

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II – III стадии, ФК по NYHA III-IV;
- нарушение ритма сердца (фибрилляция предсердий)
- сахарный диабет 1 типа;
- диффузно-токсический зоб;
- семейная гиперхолестеринемия;
- хроническая абдоминальная ишемия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- аутоиммунные заболевания;
- системно-воспалительные заболевания;
- хронический гепатит, цирроз печени;
- хроническая болезнь почек (СЗб-С5);
- отказ пациента от исследования.

Всем пациентам проведено: общеклинические исследования со сбором жалоб и анамнеза, физикальное обследование с антропометрией, подсчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), контроль АД и ЧСС (мм рт. ст. и уд/мин соответственно). Клинический анализ крови осуществлялся с определением лейкоцитарной формулы и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестегрену, мм/ч). Проведено определение биохимических показателей крови: фибриногена (г/л), С-реактивного белка (СРБ, мг/л), общего холестерина (ХС, ммоль/л), холестерина липопротеина низкой плотности (ХС-ЛПНП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), глюкозы крови (ммоль/л), креатинина сыворотки крови (мкмоль/л). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) рассчитана по формуле СКД-ЕРІ, (Chronic Kidney Disease Epidemiology, Collaboration 2009) [А. Шальнова, 2020; К. М. Андресси, 2013]. Диагностика гипертонической нефропатии проводилась с помощью теста на микроальбуминурию (МАУ, мг/г).

Иммуноферментным методом определены PCSK9 (нг/мл), интерлейкины-8, 10 сыворотки крови (пг/мл).

В комплекс исследований включены инструментальные: электрокардиография (ЭКГ) покоя, суточный мониторинг артериального давления (СМАД), Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), эхокардиография из стандартного трансторакального доступа в В – режиме, непрерывно-волнового, импульсного и цветового доплеров на аппарате «Philips EN Visor»; ультразвуковое ангиологическое исследование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима медиа и степени стеноза каротидных артерий. Рентгенэндоваскулярное исследование – коронарная ангиография (КАГ) на ангиографическом комплексе General Electric Innova 3100, доступ осуществлялся по методике Сельдингера.

При разделении пациентов по уровню пропротеин конвертазы субтилизин кексинового типа 9 (PCSK9) на 3 группы, предварительно вычислили процентиля (33 и 66): 33 процентиля – 287,90 нг/мл; 66 процентиля – 480,00 нг/мл. На рисунке 1 представлен график типа виолончель, отражающий плотность распределения и на нем отдельные компоненты (ромбы) – исходные наблюдения. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

- 1 группа (n=53) медиана уровня PCSK9 – 208,26(50,60); min - 108; max – 280 нг/мл;
- 2 группа (n=47) медиана уровня PCSK9 – 392,13(60,37); min - 290; max – 470 нг/мл;
- 3 группа (n=62) медиана уровня PCSK9 – 641,61(130,19); min - 480; max – 860 нг/мл.

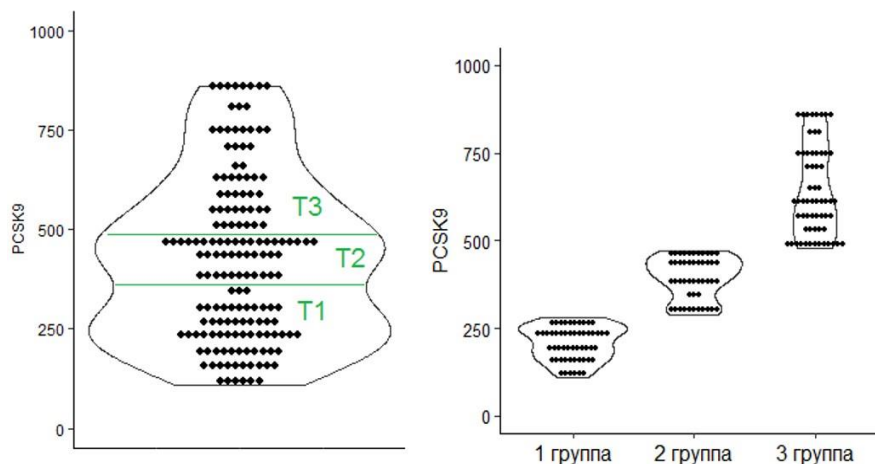


Рисунок 1 – Распределение по группам, в зависимости от PCSK9

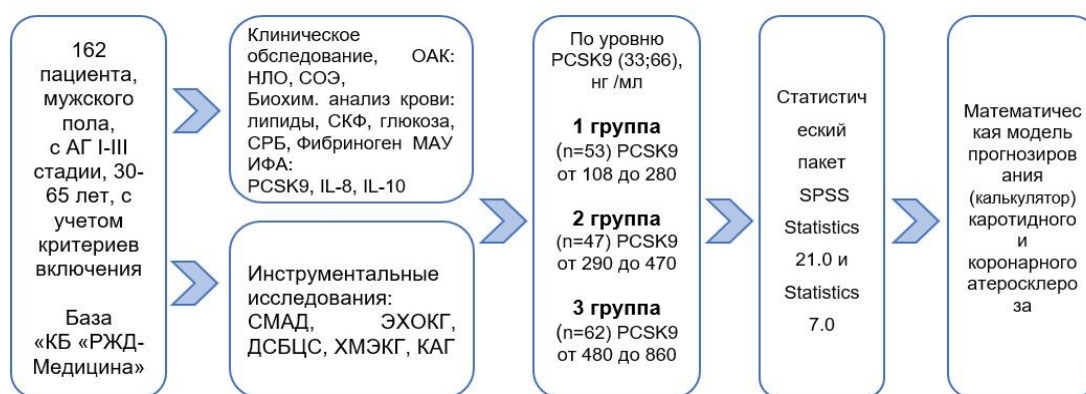


Рисунок 2 – Дизайн исследования

В таблице 1 представлена характеристика исследуемой когорты. Группы исследуемых однородны по гендерному признаку, статистически не значимо отличались по ИМТ, возрасту, длительности АГ, уровню глюкозы и СКФ (таблица 1, 2).

Таблица 1. Характеристика групп обследованных

Группы / Параметры	1 группа (n=53)	2 группа (n=47)	3 группа (n=62)	p-значение t-test/ANOVA
1	2	3	4	5
Возраст, годы (M(SD))	47,81(12,18)	49,08(8,87)	50,09(8,13)	0,46
Табачокурение (в прошлом или настоящем), k/N (%)	28(52,8%)	22(46,8%)	28(46,7%)	0,77
Отягощенная наследственность по АГ, k/N	19	18	15	0,22
Стаж АГ, годы (M(SD))	5,17(4,82)	6,31(4,11)	5,08(3,51)	0,41
Стратификация ССР, k/N				
Средний	26(49,1%)	27(57,4%)	35(56,5%)	0,71
Высокий	5(9,4%)	6(12,8%)	8(12,9%)	
Очень высокий	22(41,5%)	14(29,8%)	19(30,6%)	

Продолжение таблицы 1

Группы / Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	p-значение
Стадии АГ, к/N (%)				
I	12(22,6%)	5(10,6%)	8(12,9%)	0,09
II	17(32,1%)	27(57,4%)	32(51,6%)	
III	24(45,3%)	15(31,9%)	22(35,5%)	
САД, мм рт. ст., (M(SD))	126,54(14,47)	126,65(11,21)	130,4(8,41)	0,16
ДАД, мм рт. ст., (M(SD))	77,11(8,6) *	79,97(7,63)	82,77(7,1) *	0,001 p1-2=0,08 p2-3=0,06 p1-3=0,003
ПАД, мм рт. ст., (M(SD))	49,2(10,9)	46,5(9,4)	47,3(8,8)	0,35
ИМТ, кг/м ² (M(SD))	26,87(3,45)	27,86(3,87)	27,78(4,37)	0,35
ХС общий, ммоль/л, (M(SD))	4,93(0,9)	5,11(1,1)	5,25(1,06)	0,30
ХС-ЛПНП, ммоль/л, (M(SD))	3,24(0,92)	3,46(0,98)	3,54(1,06)	0,21
ТГ, ммоль/л (M(SD))	1,61(0,85) *	1,57(1,01)	1,31(0,07) *	p1-2=0,8 p2-3=0,1 p1-3=0,02
Глюкоза, ммоль/л (M(SD))	5,49(0,84)	5,56(1,33)	5,44(0,71)	0,82
МАУ (M(SD)), мг/г	32,08(18,92)	27,32(15,37)	33,35(19,5)	0,47
СКФ (M(SD)), мл/мин/1,73м ²	93,43(16,93)	89,82(15,8)	93,93(14,84)	0,36

k/N – абсолютное количество при указании процентного содержания

Статус табакокурения выявлен во всех изучаемых группах: 52,83 % (28/53), 46,8% (22/47) и 45,7% (28/62) соответственно. У пациентов 1 группы самый высокий процент курильщиков, в 3 группе – наименьший (p=0,03). Отягощенная наследственность по артериальной гипертонии отмечалась в 35,84% (19/53) случаев в 1 группе; 39,13% (18/47) - во второй группе и 24,19 % (15/62) в 3 группе соответственно. Статистически значимые различия между группами не выявлены. Уровень САД преобладал в 3 группе (p>0,05), ДАД – статистически значимо больше в 3 группе, в сравнении с 1 группой (p=0,003).

Несмотря на сопоставимость уровня ХС исследуемых пациентов (p>0,05), его значения во всех группах превышали 4,9 ммоль/л, оцениваемые как фактор риска у пациентов с АГ, и составил 4,93(0,97), 5,11(1,19) и 5,25(1,06) ммоль/л соответственно. В 3 группе значения ХС – 5,25(1,06) ммоль/л были максимальными.

Та же тенденция отмечена и в отношении ХС-ЛПНП исследуемых: значения статистически незначимо отличались (p=0,1) между группами и превышали 3,0 ммоль/л, оцениваемые как фактор риска у пациентов с АГ. В 3 группе были максимальные значения PССК9 и уровень ХС-ЛПНП был наибольшим.

Показатели концентрации ТГ у пациентов статистически значимо выше у пациентов 1 группы в сравнении с 3 группой (p=0,02), но были в пределах рекомендуемых значений (<1,7 ммоль/л).

МАУ, как маркер эндотелиальной дисфункции, более 30 мг/г, статистически незначимо (p>0,05) повышен у пациентов 1 и 3 групп.

Группы исследуемых были сопоставимы ($p>0,05$) по сопутствующим заболеваниям (таблица 2). Все пациенты получали сопоставимую ($p>0,05$) терапию (таблица 3).

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания изучаемой когорты по группам

Группы / Параметры	1 группа (n=53)	2 группа (n=47)	3 группа (n=62)
ИБС, %, (k/N)	28,3 (15)	34,8 (16)	30,6 (19)
ХСН, %, (k/N)	28,3 (15)	21,7 (10)	20,9 (13)
НАЖБП, %, (k/N)	24,5 (13)	29,8 (14)	20,9 (13)
ХБП, общий %, (k/N) из них:			
✓ 2 ст.	39,6 (21)	32,6 (15)	30,6 (19)
✓ 3А ст	5,9 (3)	6,5 (3)	5,2 (3)
СД 2 типа, %, (k/N)	17,4 (9)	18,7 (9)	19,3 (12)
Ожирение, %, (k/N)	17,3 (9)	18,7 (9)	19,3 (12)
Из них:			
I ст.	54,7 (29)	45,6 (21)	46,8 (29)
II 2 ст.	15,1 (8)	30,4 (14)	25,8 (16)
III ст.	3,8 (2)	4,3 (2)	4,8 (3)
IV ст.	-	-	1,6 (1)

НАЖБП-неалкогольная жировая болезнь печени; ХБП – хроническая болезнь почек;
ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3 – Медикаментозная терапия исследуемых пациентов с АГ

Группы /Препараты, %, (k/N)	Группа 1(n=53)	Группа 2 (n=47)	Группа 3 (n=62)
иАПФ	73,4% (39)	74,6% (35)	73,2% (45)
БРА	13,9% (7)	12,5% (6)	12,6 % (8)
β-адреноблокаторы	4,6% (2)	5,3% (2)	6,8 % (4)
Статины	35,8% (19)	29,7% (14)	30,6% (19)
Не получали терапию	8,1% (4)	7,6% (3)	7,4% (4)

Пациенты с СД 2 типа получали сахароснижающую терапию и достигли целевых значений гликированного гемоглобина.

Результаты исследования

Все обследованные пациенты в зависимости от уровня PCSK9 имели статистически незначимые отличия по уровню лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также по значению нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛЮ), СОЭ и СРБ. Группы были сопоставимы ($p\geq 0,05$) по уровню IL-8, IL-10 (таблица 4). Отношение IL-8/IL-10, отражающее цитокиновый дисбаланс, было максимальным у пациентов 2 группы и статистически значимо выше в сравнении с пациентами 3 группы с максимальным уровнем PCSK9.

Таблица 4 – Уровень PCSK9 и маркеров воспаления в изучаемых группах

Группы / Параметры	1 группа (n=53) Me (Q1; Q3)	2 группа (n=47) Me (Q1; Q3)	3 группа (n=62) Me (Q1; Q3)	p- значение t-test/ANOVA
PCSK 9, нг/мл	207,0 (170,0;250,0) *	400,0 (330,0;440,0) *	620,0 (520,0;760,0) *	p1-2=0,0001 p2-3=0,0001 p1-3=0,0001

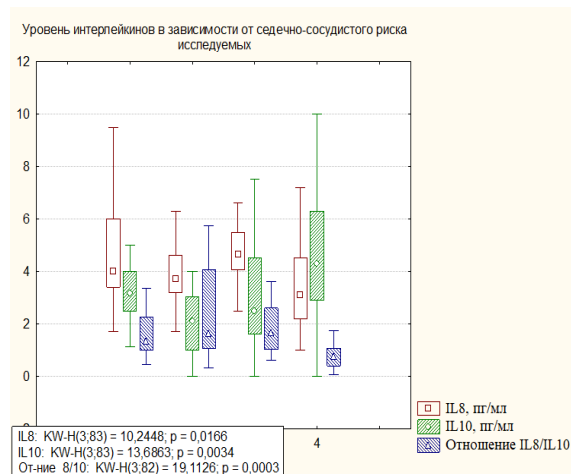
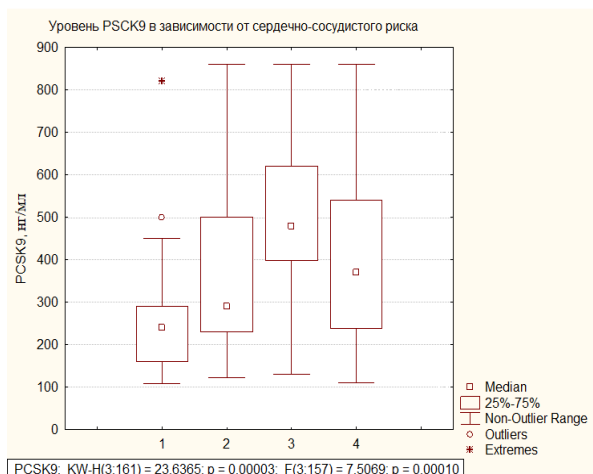
Продолжение таблицы 4

Группы / Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	p- значение
Лейкоциты, $10^9/л$	6,46(6,0;7,0)	7,0(6,0;8,9)	6,5(5,5;8,5)	p=0,1
Нейтрофилы, %	53,8(51,2;57,0)	52,5(50,0;61,9)	54,3(49,7;59,8)	p=0,5
Лимфоциты, %	33,6(31,6;34,9)	33,5(27,7;39,9)	33,3(30,5;37,8)	p=0,2
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО)	1,58(1,48;1,75)	1,56(1,27;1,96)	1,59(1,27;1,96)	p=0,6
СРБ, мг/л	1,2(0,85;5,3)	1,7(0,6;2,9)	1,45(0,8;2,8)	p=0,1
Фибриноген, г/л	3,5(3,1;3,9) *	3,4(2,4;3,7)	2,8(2,4;3,3) *	p1-2=0,6 p1-3=0,02 p2-3=0,1
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч	7,0(3,0;12,0)	7,0(4,0;13,0)	8,0(5,0;13,0)	p=0,4
IL-8, пг/мл	3,64 (2,45;4,95)	4,20(2,80;5,75)	3,5(2,60;4,0)	p=0,1
IL-10, пг/мл	3,35 (2,35;4,86)	3,20(1,75;4,40)	4,4 (3,65;6,50)	p=0,3
Отношение IL-8/IL-10	0,93 (0,54;1,61)	1,2* (0,57;1,96)	0,6* (0,46;0,96)	p1-2=0,07 p2-3=0,04 p1-3=0,2

Мы изучили взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска и PCSK9: анализ всего массива данных выявил прямую слабую связь возраста мужчин ($r = 0,220$, $p = 0,032$), САД ($r = 0,230$, $p = 0,033$), ДАД ($r = 0,260$, $p = 0,015$) и PCSK9; обратные взаимосвязи PCSK9 с наследственностью ($r = -0,286$, $p = 0,011$). Наследственность и курение также определили свой вклад в инициацию воспаления – выявлены прямые взаимосвязи с СРБ и уровнем фибриногена ($r=0,30$; $p=0,04$; $r=0,36$; $p=0,01$). При оценке процесса неспецифического воспаления мы выявили, обратные взаимосвязи НЛО с ОХС и ХС-ЛПНП ($r=-0,55$; $p=0,0001$; $r=-0,47$; $p=0,001$ соответственно).

Анализ традиционных факторов ССР и цитокинового статуса исследуемых показал обратную связь возраста и IL-8 ($r=-0,230$; $p=0,036$), IL-8/IL-10 ($r=-0,309$; $p=0,005$); наследственности и IL-8/IL-10 ($r=-0,423$; $p=0,001$). Индикаторы воспаления такие как СРБ и СОЭ были взаимосвязаны с уровнем IL-10, что ассоциируется с активацией противовоспалительной активности ($r=0,78$; $p=0,02$; $r=0,78$; $p=0,02$ соответственно).

Мы изучили распределение уровня лабораторных маркеров (IL-8, -10) в зависимости от сердечно-сосудистого риска исследуемых (рисунки 3, 4) и установили, что уровень PCSK9 статистически значимо повышался с ростом сердечно-сосудистого риска. С изменением ССР изменялся и цитокиновый дисбаланс: IL-8 преобладал у пациентов с высоким ССР, IL-10 – с очень высоким ССР.



Рисунки 3, 4 – Уровни PCSK9 и IL-8, IL-10 в зависимости от ССР у пациентов с АГ, где 1- низкий риск, 2- средний риск, 3 – высокий риск, 4 – очень высокий риск.

Анализ результатов суточного мониторинга артериального давления исследуемых (таблица 6) показал, что САД, ДАД, ПАД в дневное время статистически незначимо отличались во всех группах ($p > 0,05$). В 3 группе показатели САД и ДАД во время бодрствования и сна, индекс времени САД и ДАД – максимальные.

ДАД во время сна и степень снижения ДАД статистически значимо выше у исследуемых 3 группы в сравнении с 1 группой (рисунок 5). НЛЮ ассоциировано с уровнем САД в ночное время ($r = 0,42$; $p = 0,02$) и снижением ДАД в ночное время ($r = -0,39$; $p = 0,03$). Ночное снижение ДАД и САД взаимосвязаны с уровнем СРБ ($r = 0,42$; $p = 0,02$; $r = 0,56$; $p = 0,01$ соответственно), уровень фибриногена ассоциирован со степенью снижения САД в ночное время ($r = 0,66$; $p = 0,01$). Обнаруженные связи маркеров неспецифического воспаления и результатов СМАД, возможно отражают эндотелиальную дисфункцию в развитии артериальной гипертонии и атерогенеза.

У пациентов 3 группы неизменный суточный профиль ДАД определялся чаще ($p < 0,05$) на 28,28 % и 22,2 % чем у пациентов других групп.

Цитокиновый дисбаланс IL-8/IL-10 был наиболее выражен у пациентов с суточным профилем САД «night-peaker» ($p = 0,02$): IL-10 был наибольшим, снижен уровень IL-8 в сравнении с пациентами с другим суточным профилем САД (рисунок 6), что свидетельствует об участии иммунологических механизмов в формировании данного хронотипа АГ.

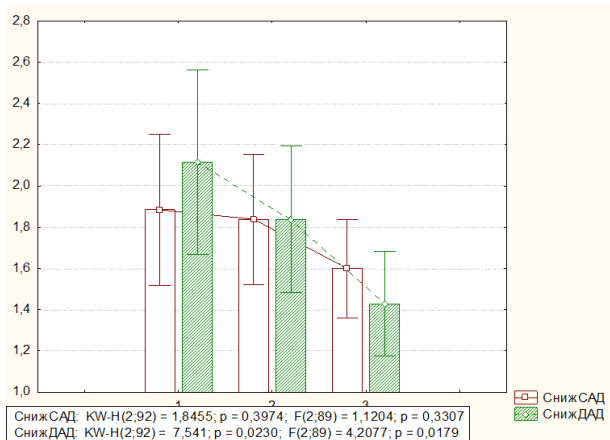


Рисунок 5 – Показатели степени снижения САД и ДАД (мм рт. ст.) в исследуемых группах

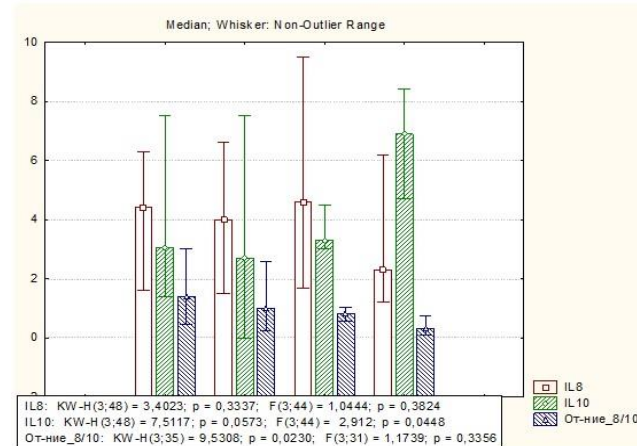


Рисунок 6 – Уровень цитокинового статуса (пг/мл) в зависимости от типа суточного профиля САД (мм рт. ст.), где 1-dipper; 2- non-dipper; 3- over-dipper; 4- night-peaker

Анализируя полученные данные необходимо отметить снижение SDNNобщ, SDNNсон

($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно), $rMSSD_{сон}$ ($p=0,03$) у пациентов 3 группы в сравнении с 1 группой. Параметры $pNN50_{общ}$ и $pNN50_{бодр.}$, ($p=0,02$; $p=0,01$); $SDNN_{индсон}$ снижены у пациентов 3 группы в сравнении со 2 группой. $VLF_{общ.}$, ($p=0,01$), $HF_{сон}$, $HF_{общ.}$, ($p=0,01$) $HF_{бодр}$ снижены у пациентов 2 группы в сравнении с 3 группой ($p=0,02$). Мы изучили взаимосвязи лабораторных показателей и параметров ВСР. Статистически значимых взаимосвязей PCSK9, IL-10 и ВСР не обнаружено. Наиболее тесные взаимосвязи с показателями ВСР были у IL-8 и соотношения IL-8/IL-10 (рисунок 8, 9).

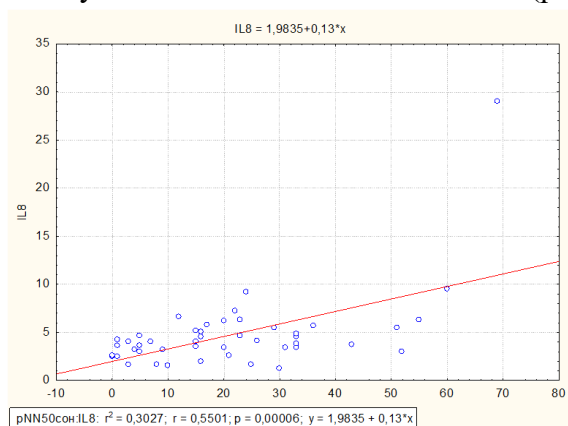


Рисунок 8 – Показатели изменения уровня IL-8 (пг/мл) в зависимости от степени выраженности синусовой аритмии (pNN50 (%)) в ночное время

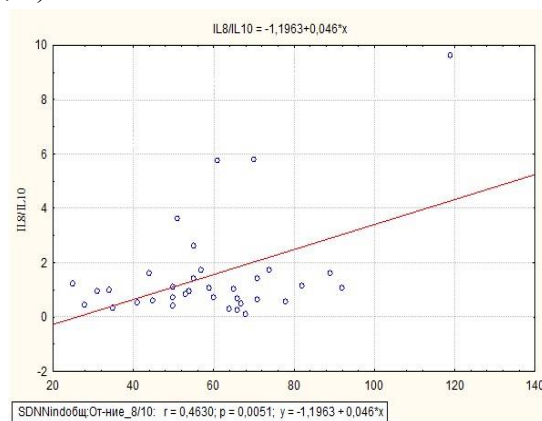


Рисунок 9 – Цитокиновый дисбаланс IL8/IL10 в зависимости от парасимпатического влияния (SDNN idx. общ)

В нашем исследовании у пациентов 3 группы была статистически больше ИММЛЖ, в сравнении с пациентами других групп (рисунок 10).

Анализ типов ремоделирования ЛЖ в изучаемых группах показал:

в 1 группе в равной степени характерны нормальная геометрия ЛЖ (45,3% (24/53) и концентрическая ГЛЖ (41,5% (22/53); пациенты с концентрическим ремоделированием ЛЖ встречались в 9,4% (5/53) случаев, с эксцентрической ГЛЖ – 3,8% (2/53) случаев;

во 2 группе преобладала концентрическая ГЛЖ - 56,52% (26/47) случаев; нормальная геометрия ЛЖ характерна для 26,1% (12/47) исследуемых, концентрическое ремоделирование - 10,8% (5/47); эксцентрическая ГЛЖ – 6,5% (3/47) исследуемых;

в 3 группе также преобладала концентрическая ГЛЖ – 62,9% (39/62) случаев, нормальная геометрия ЛЖ была характерна для 27,4% (17/62) исследуемых, концентрическое ремоделирование для 1,6% (1/62); эксцентрическая ГЛЖ для 8,06% (5/62) исследуемых.

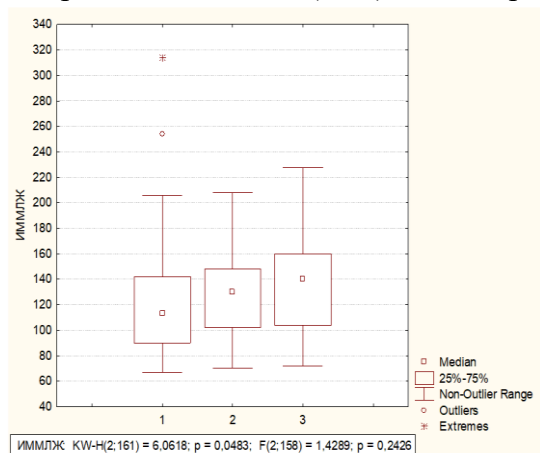


Рисунок 10 – ИММЛЖ в зависимости от PCSK9 в группах исследуемых

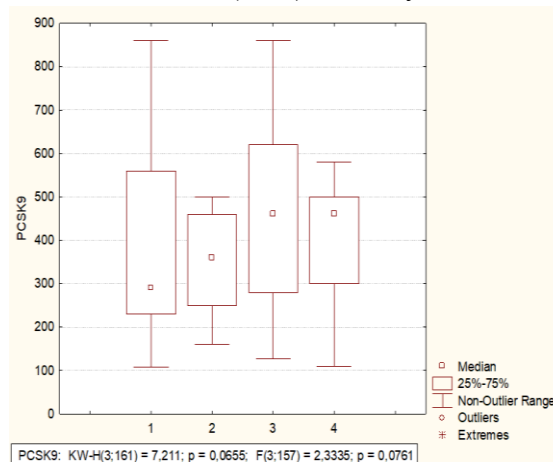


Рисунок 11 – Уровень PCSK9 в зависимости от ремоделирования ЛЖ, где 1- нормальный желудочек; 2- концентрическое ремоделирование; 3- КГЛЖ; 4- ЭГЛЖ.

Далее мы изучили особенности уровня PCSK9 и интерлейкинов в зависимости от типа ремоделирования миокарда ЛЖ (рисунок 11). У пациентов с ГЛЖ был более высокий уровень PCSK9 в сравнении с исследуемыми с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ ($p=0,07$). Статистически значимые отличия и тенденции в изменении уровня интерлейкинов в зависимости от типа геометрии ЛЖ в изучаемых группах мы не выявили.

В нашем исследовании МАУ, как маркер эндотелиальной дисфункции, более 30 мг/г, статистически незначимо ($p>0,05$) повышен у пациентов 1 и 3 групп. Анализируя показатели у пациентов с МАУ менее 30 мг/г, уровни провоспалительного IL-8 и PCSK9 были выше в сравнении с пациентами с протеинурией более 30 мг/г, но статистически значимо не отличались.

ТКИМ исследуемых групп статистически значимо не отличалась и составляла соответственно: 1 группа - 1,2(0,33) мм; 2 группа 1,22(0,28) мм; 3 группа 1,19(0,22) мм. Анализируя характер изменений ТКИМ в 1 группе, мы выявили, что сонные артерии не изменены в 28,3% (15/53) случаев, ТКИМ утолщена в 20,75% (11/53); АСБ обнаружены в 50,94% (27/53) случаев. Во 2 группе - сонные артерии не изменены в 17,4% (8/47) случаев, утолщение ТКИМ - 30,4% (14/47); атеросклеротические бляшки - 52,17% (24/47). В 3 группе - сонные артерии не изменены в 9,7% (6/62) случаев, утолщение ТКИМ - 37,1% (23/62); наличие атеросклеротических бляшек - 53,2% (33/62) случаев, их них 9,1% (6/62) - со стенозом более 50% (рисунок 12, 13). Т.е. более высокий уровень PCSK9 может быть ассоциирован с более распространенным и тяжелым поражением БЦС.

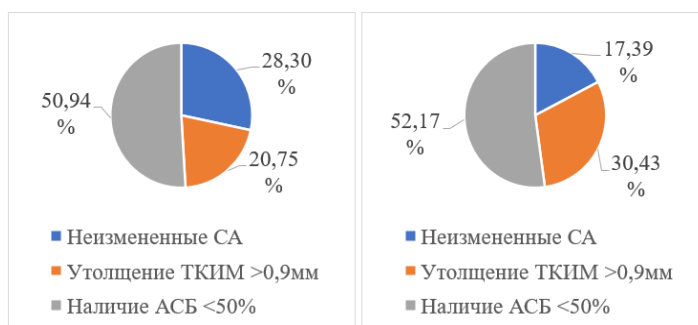


Рисунок 12 – Распределение изменений ТКИМ (мм) в 1 (n=53) и 2 (n=47) группах

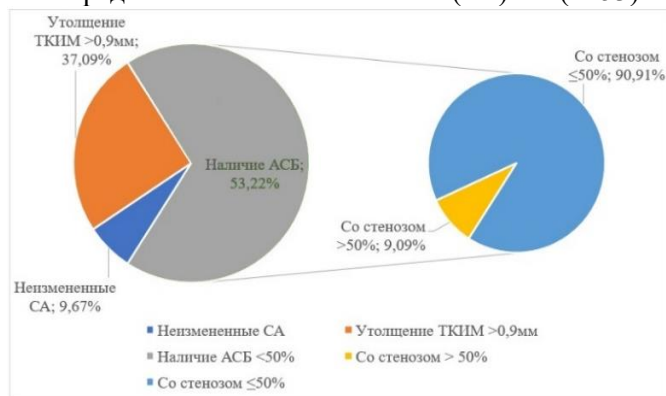


Рисунок 13 – Распределение изменений ТКИМ (мм) в 3 группе (n=62)

Получены уравнения линейной регрессии обратной взаимосвязи ТКИМ с IL-8 ($r=-0,257$; $p=0,019$) и соотношением IL-8/IL-10 ($r=-0,380$; $p=0,003$). Для PCSK9 мы не обнаружили корреляции с ТКИМ. Мы изучили особенности уровня PCSK9 и интерлейкинов в зависимости от типа изменений ТКИМ. У пациентов с утолщением ТКИМ и АСБ отмечался статистически значимо самый высокий уровень PCSK9 (рисунок 14). Уровень IL-8 был статистически значимо

выше у пациентов с неизменным ТКИМ, а уровень IL-10 статистически незначимо выше у пациентов с АСБ (рисунок 15).

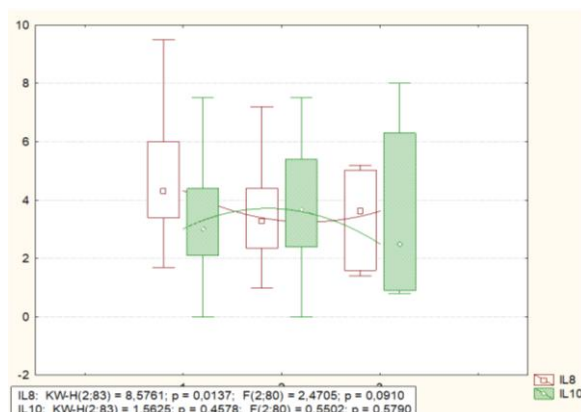
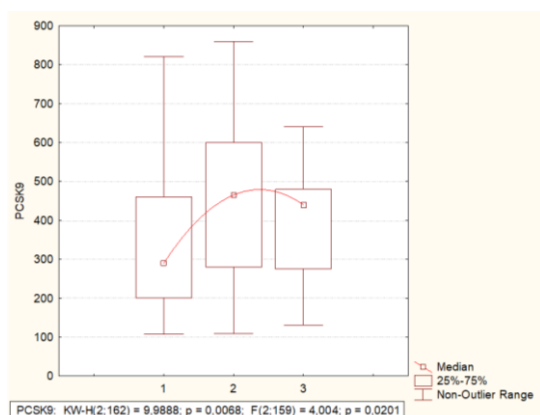


Рисунок 14 – Показатели изменений уровня PCSK9 (нг/мл) в зависимости от степени изменений ТКИМ (мм), где 1-нет увеличения ТКИМ; 2- утолщение ТКИМ; 3-наличие АСБ

Рисунок 15 - Интерлейкины (IL-8, IL- 10 (пг/мл) в зависимости от типа изменений ТКИМ (мм), где 1- нет увеличения ТКИМ; 2- утолщение ТКИМ; 3- наличие АСБ

Анализ результатов коронароангиографии (КАГ), в зависимости от уровня PCSK9, не выявил статистически значимых различий в изучаемых группах. Неизменные коронарные артерии в равной степени встречались у пациентов исследуемых групп: 28,3% (15/53), 40,4% (19/47), 27,4% (17/62) соответственно (p=0,09). Извитости КА статистически незначимо (p=0,09) преобладали у пациентов 3 группы, многососудистое поражение - у пациентов 1 группы. При поражении коронарных артерий у исследуемых групп преобладал стеноз более 50%, как при однососудистом, так и при многососудистом поражении (рисунок 16).

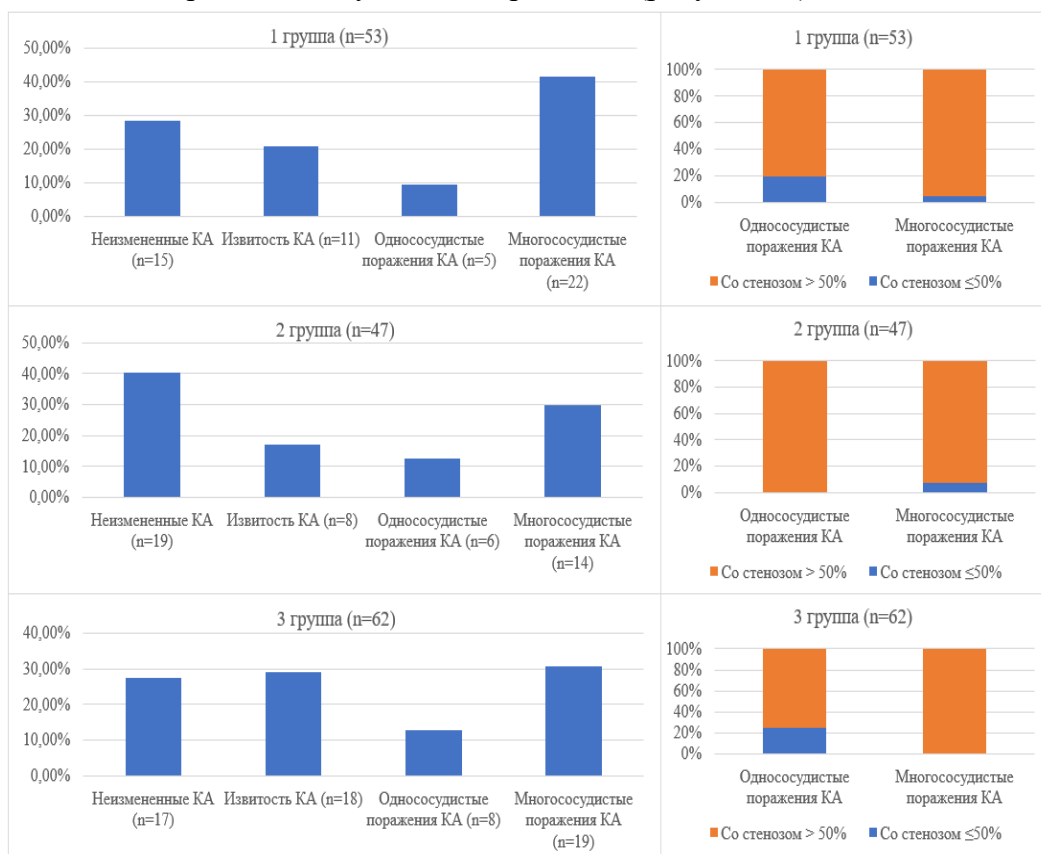


Рисунок 16 – Распределение изменений КА в исследуемых группах

Мы изучили данные лабораторных методов исследования и сопоставили их со степенью поражения коронарных артерий. Пациентов распределили на три подгруппы: неизменные КА (объединили неизменные и извитые КА), стеноз КА менее 50% и стеноз КА более 50%. Статистически значимых различий уровня PCSK9 при поражении КА не выявлено, IL-8 (провоспалительный) максимальный в 1 группе с неизменными артериями, IL-10 (противовоспалительный) максимальный в 3 группе с поражением КА более 50%. Показатели цитокинового дисбаланса IL-8/10 максимальные во 2 группе с поражением КА менее 50% (рисунок 17).

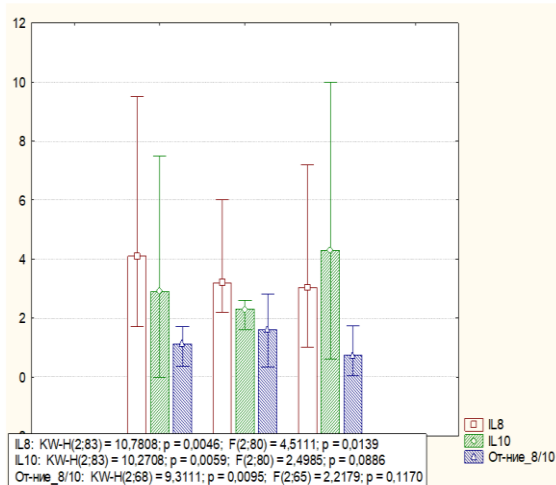
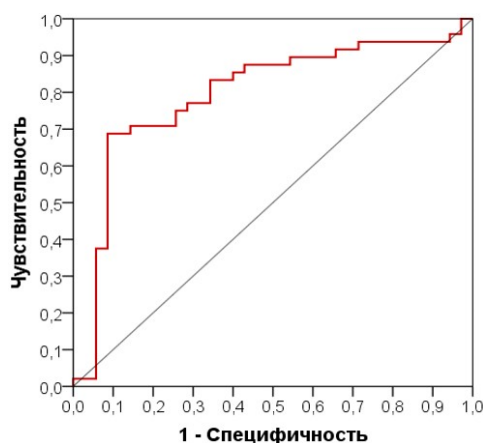


Рисунок 17 - Показатели уровней IL-8, 10 (пг/мл) и отношения IL8/IL-10 в зависимости от поражения КА

Для подтверждения гипотезы о роли PCSK9 и маркеров воспаления в развитии каротидного и коронарного атеросклероза следующим этапом нашего исследования мы провели математическое моделирование прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов артериальной гипертонией с учетом полученных данных. При изучении всех параметров и оценке прогностических возможностей, рассчитаны тесты по предсказуемой ценности положительного результата (пациенты с АГ с высоким риском каротидного и коронарного атеросклероза) и предсказуемой ценности отрицательного результата (пациенты с АГ с низким риском каротидного и коронарного атеросклероза). Применены показатели чувствительности и специфичности для оценки качества прогнозирования. Переменные, вошедшие в модель: PCSK9, IL-8, ХС-ЛПНП. Апробация данного способа прогнозирования проведена у 162 пациентов, в возрасте от 25 до 65 лет, с установленным диагнозом гипертоническая болезнь. Чувствительность (Se) – 75%; специфичность (Sp) – 71% представлено в виде ROC- кривой; ОШ 1,63 (95% ДИ: 1,01-2,61); AUC – 0,79 (Рисунок 17), положительная прогностическая значимость (predictive value) – 52%. Подсчет производился следующим образом: определяли концентрацию IL-8, PCSK9, ХС-ЛПНП в сыворотке, далее данные применяли для расчета коэффициента логистической регрессии по формуле: $Z = - 1,11 + 0,005 \times \text{PCSK9} - 0,33 \times \text{IL-8} + 0,46 \times \text{ХС-ЛПНП}$, где Z – коэффициент логистической регрессии; $- 1,11$ – константа математических расчетов; PCSK9 – персонализированный показатель пропротеин конвертазы субтилизин кексин типа 9, нг/мл; IL-8 – индивидуальный показатель Интерлейкина – 8, пг/мл; ХС-ЛПНП – индивидуальный показатель холестерина липопротеина низкой плотности, ммоль/л. При положительных значениях Z – вероятность развития атеросклероза каротидных и коронарных артерий имеет высокий риск; если Z имеет отрицательные – то низкий. На основе математической модели разработана программа и калькулятор «Прогнозирование каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов артериальной гипертонией» (Свидетельство о

государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617886 от 15.07.2020), интерфейс которого представлен на рисунке 18.



The screenshot shows a software window titled 'Калькулятор прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией'. It contains three input fields for laboratory values: 'Уровень пропротеина конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в сыворотке крови, нг/мл' (value: 108), 'Уровень интерлейкина IL-8 в сыворотке крови, нг/мл' (value: 3.31), and 'Уровень липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, ммоль/л' (value: 1.9). Below the inputs, it displays the calculated risks: 'Риск каротидного атеросклероза низкий (14,71%)' and 'Риск коронарного атеросклероза низкий (36,18%)'. A 'Рассчитать' (Calculate) button is located at the bottom right.

Рисунок 18 – Математическая модель прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза в виде ROC – кривой и интерфейс программы

Таким образом результаты нашего исследования позволяют рассматривать PCSK9, IL-8, IL-10 в качестве новых претендентов, обеспечивающих современные методы персонификации диагностики каротидного и коронарного атеросклероза, у пациентов с артериальной гипертонией и кардиальной коморбидностью. Разработанное программное обеспечение показывает простоту использования в клинической практике в принятии врачебного решения и дает возможность спрогнозировать возможные ССР, расширение диагностического поиска и оптимизацию лечения пациентов с АГ.

Выводы

1. PCSK9 взаимосвязан с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска: возрастом ($p=0,032$), уровнем систолического и диастолического артериального давления ($p=0,033$; $p=0,015$), наследственностью ($p=0,011$).

2. Повышение уровня PCSK9 ассоциировано с неспецифическим воспалением и цитокиновым дисбалансом. Уровни PCSK9 и интерлейкинов (IL-8, -10) статистически значимо повышаются с ростом сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ ($p=0,0001$).

3. Уровень PCSK9 не зависит от типа суточного профиля артериального давления ($p>0,05$). Цитокиновый дисбаланс за счет усиления вклада противовоспалительного IL-10 ($p=0,044$) характеризует хронотип САД «night-peaker».

4. Повышение уровня PCSK9 ассоциировано с вегетативным дисбалансом (снижение временных показателей ХМЭКГ ($p=0,01$) и сердечно-сосудистым ремоделированием).

5. Степень выраженности атеросклероза артерий брахиоцефального бассейна статистически значимо зависит от повышения уровня PCSK9 ($p=0,006$). Не выявлена взаимосвязь уровня PCSK9 и характера поражения коронарных артерий ($p>0,05$).

6. Активация системы воспаления ассоциирована с повышением уровня IL-8 у пациентов с АГ и неизменными каротидными ($p=0,02$) и коронарными артериями ($p\geq 0,05$). IL-10 повышен у пациентов с АСБ в каротидных и стенозом более 50% в коронарных артериях ($p\geq 0,05$), что указывает на цитокиновый дисбаланс и преобладание противовоспалительного компонента в периоде сформировавшейся АСБ.

7. Разработанный способ и созданный на его основе калькулятор прогнозирования развития каротидного и коронарного атеросклероза у больных артериальной гипертонией путем

определения уровней PCSK9, IL-8, ХС-ЛПНП (чувствительность - 75%; специфичность - 71%) оптимизируют стратификацию сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ.

Практические рекомендации

1. Пациентам с артериальной гипертонией в дополнение к определению ХС-ЛПНП рекомендовано исследовать PCSK9 и IL-8, IL-10, IL-8/IL-10, определяя группы высокого и очень высокого риска развития каротидного и коронарного атеросклероза.

2. Для диагностики и оценки прогноза каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с АГ рекомендуется использование калькулятора (программного обеспечения для ЭВМ), предварительно определив у пациента уровни PCSK9, IL-8 и ХС-ЛПНП. Данные используем в расчете коэффициента логистической регрессии по формуле: $Z = -1,11 + 0,005 \times \text{PCSK9} - 0,33 \times \text{IL-8} + 0,46 \times \text{ЛПНП}$, где Z – коэффициент логистической регрессии, -1,11 – константа математических расчетов, PCSK9 – индивидуальный показатель пропротеина конвертазы субтилизин/кексин тип 9, нг/мл; IL-8 – индивидуальный показатель Интерлейкина – 8, пг/мл; ЛПНП – индивидуальный показатель липопротеина низкой плотности, ммоль/л; при положительном значении Z – вероятность развития атеросклероза каротидных и коронарных артерий имеет высокий риск; если отрицательные, то низкий. Чувствительность 75%; специфичность 71%.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Предполагается проведение дальнейших исследований, посвященных прогностической и диагностической значимости пропротеина, маркеров воспаления и цитокинового дисбаланса у пациентов с кардиальной коморбидностью и их связи с эффективностью лечения нарушений липидного обмена. Несомненно, экономическая, клиническая обоснованность, подтвержденная результатами исследований, позволит персонифицировать мониторинг, продуктивность профилактики ССО и последующую эффективность терапии. Сведения о пропротеине и маркерах воспаления позволяют рассматривать их в качестве новых претендентов, обеспечивающих современные терапевтические перспективы, персонификацию показаний для назначения и коррекции терапии у пациентов с артериальной гипертонией и кардиальной коморбидностью.

Список публикаций по теме исследования

1. Значение PCSK9 в развитии атеросклеротических поражений коронарных и сонных артерий у больных с артериальной гипертонией / Ю.Ю. Вуколова, Н.Н. Крюков, Г.И. Киселева, Ю.В. Ундерович // Образовательный форум «Российские дни сердца» 19-21 апрель 2018 С.- 93

2. PCSK9 у больных артериальной гипертонией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений / Ю.Ю. Вуколова, Т.Э. Слепова, А.Ю. Кибардин и др. // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс 25-28 сентябрь 2018», 2018. – С. 590.

3. Оценка риска развития атеросклеротических поражений коронарных артерий по уровню PCSK9 и маркеров воспаления у больных артериальной гипертонией / Ю.Ю. Вуколова, И.А. Богданова, Г.И. Киселева // сборник тезисов 8 - Всероссийская конференция с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», г. Самара 11-12 октябрь 2019. – 2019. - С. 34.

4. Выраженность атеросклероза сосудов каротидного и коронарного бассейнов у больных артериальной гипертонией по уровню PCSK9 / Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева, Г.И. Киселева и др. // Сборник тезисов XIV Национальный конгресс терапевтов с международным участием, 20-22 ноябрь 2019. – 2019. – С.18.

5. Связь пропротеина конвертазы субтилизин кексинового типа 9 с атеросклерозом сосудов каротидного и коронарного бассейнов у пациентов артериальной гипертонией / Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева, Г.И. Киселева, О.В. Желтякова, Н.Н. Крюков // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5–6. – С. 54–59. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.3.54-59> (ВАК)

6. Изучение взаимосвязи толщины эпикардального жира и атеросклероза каротидных и коронарных артерий у пациентов артериальной гипертонией / Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева, Г.И. Киселева и др. // Сборник тезисов XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения», 11-12 март 2020. - 2020.- С. 40.

7. Взаимосвязь концентрации интерлейкинов и пропротеин конвертазы субтилизин кексинового типа 9 с атеросклерозом коронарных артерий у больных артериальной гипертонией // Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева, Г.И. Киселева и др. //Сборник тезисов Российский национальный конгресс кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения», 29 сентябрь - 1 октябрь 2020. – 2020. – С.166-167.

8. Развитие каротидного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией разных возрастных групп в зависимости от PCSK9, сортилина и маркеров воспаления/ Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева, Г.И. Киселева и др. // Сборник тезисов VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца» 22-24 апрель 2021. – 2021. – С. 355

9. Роль сортилина и маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертонией разных возрастных групп в развитии каротидного атеросклероза /Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева, Т.Э. Слепова и др. // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов 2021», 21-23 октябрь 2021. – 2021. - С. 208

10. Биологические и патофизиологические аспекты использования сортилина в диагностике атеросклероза / И.В. Губарева, Ю.Ю. Вуколова // Артериальная гипертензия. 2021; 27(4):402-408. doi:10,18705/1607-419X-2021-27-4-402-408 (ВАК, Scopus).

11. Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью / Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева // Российский кардиологический журнал. 2022;27 № 52. С. 25-31. doi:10.15829/1560-4071-2022-4903 <https://russcardiol.elpub.ru> (ВАК, Scopus).

12. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 and main arteries atherosclerosis in patients with arterial hypertension / Yulia Vukolova, Irina Gubareva, Giuseppe Galati // Journal: Minerva Cardiology and Angiology, 2023 Apr;71(2); 129-134 doi: 10.23736/S2724-5683.22.06008-2 Article type: Original Article (Scopus).

13. Суточное мониторирование артериального давления в зависимости от уровня PCSK9 у пациентов с артериальной гипертонией / Ю.Ю. Вуколова, И.А. Тюрина, Т.Э. Слепова, Е.В. Добычина // Российский национальный конгресс кардиологов 2023» 21 - 23 сентября 2023. - С. – 214

14. Анализ качества жизни у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от поражения атеросклерозом сонных и коронарных артерий / Ю.Ю. Вуколова, Г.В. Супорник, Н.Г. Мунина // II Всероссийская конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины» 12 октября 2023 Атеросклероз №19(3):191 doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-191-191 (ВАК).

15. Оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от поражения атеросклерозом сонных и коронарных артерий / Ю.Ю. Вуколова, И.А. Тюрина, Н.М. Перова, Н.Г. Мунина // 12 – Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» 20-21 октября, Самара. 2023. – С. 48-49.

Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ

«Программа прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией», Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 202617886, 15.07.2020 / Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева, Г.И. Киселева.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АСБ – атеросклеротическая бляшка

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДСБЦС – дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов

ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОТЛЖ – индекс относительной толщины левого желудочка

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

МАУ – микроальбуминурия

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ТКИМ – толщина комплекса интима – медиа

ОШ – отношение шансов

ПАД – пульсовое артериальное давление

Р-ЛПНП – рецептор липопротеина низкой плотности

СА – сонные (каротидные) артерии

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

ХМЭКГ – Холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХС – холестерин

ХС-ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ХС-ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭХОКГ - эхокардиография

IL – interleukin/интерлейкин

PCSK9 – Proprotein convertase subtilisin kexin type 9/пропротеин конвертаза субтилизин кексинового типа 9