

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Губарева Ирина Валерьевна

САМАРА – 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Современные представления о роли артериальной гипертензии в развитии каротидного и коронарного атеросклероза.....	14
1.2. Патогенетическая роль пропротеин конвертазы	16
субтилизин кексин тип 9 в атерогенезе	16
1.3. Воспаление и участие интерлейкинов 8 и 10 в развитии каротидного и коронарного атеросклероза	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Общая характеристика и дизайн исследования	29
2.2. Клиническая характеристика исследуемой когорты	32
2.3. Лабораторные методы диагностики	35
2.4. Инструментальные методы диагностики	37
2.4.1. Определение уровня артериального давления	37
2.4.2. Суточный мониторинг артериального давления	37
2.4.3. Мониторинг ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма	38
2.4.4. УЗ диагностика сердца	39
2.4.5. УЗ диагностика брахиоцефальных артерий	41
2.4.6. Коронароангиография	42
2.5. Статистический анализ	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	45
3.1. Анализ уровня PCSK9 и маркеров воспаления у пациентов с АГ.....	45
3.2. Характеристика изменений PCSK9 и маркеров воспаления при поражении органов мишеней у пациентов с АГ	48
3.2.1. Особенности суточного мониторирования артериального давления в изучаемых группах	48
3.2.2. Оценка вегетативного статуса и маркеров воспаления	52
3.2.3. Взаимосвязь уровня PCSK9, маркеров воспаления со структурно-функциональными изменениями миокарда	56
3.2.4. Уровни PCSK9, маркеры воспаления и	61

функциональное состояние почек	61
3.3 Изменение PCSK9 и маркеров воспаления у пациентов с АГ и атеросклерозом каротидных и коронарных артерий.....	63
3.3.1. Уровни PCSK9, интерлейкинов – 8, -10 и атеросклероз каротидных артерий	63
3.3.2. Уровни PCSK9, интерлейкинов – 8, -10 и атеросклероз коронарных артерий	72
3.3.3. 3D –визуальное моделирование каротидного и коронарного атеросклероза.....	78
3.4. Математическое моделирование прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов артериальной гипертонией.....	81
3.4.1. Прогнозирование каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов артериальной гипертонией	82
3.4.2. Прогностические модели риска развития коронарного атеросклероза на основании факторов риска, предикторов PCSK9, IL-8, IL-10 и показателей СМАД.....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	104
Практические рекомендации	106
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	107
СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ	108
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония (АГ), представляет собой широко распространенное заболевание и выступает независимым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР) [67, 84]. Доля взрослого населения, страдающего АГ составляет 30-35 % и составляет 1,13 миллиарда человек в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения [260]. 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 [208].

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 [11, 34, 54, 84]. Совокупный экономический ущерб РФ, ассоциированный с АГ, например, в 2016 году составил 869936,0 млн рублей, то есть порядка 1% валового внутреннего продукта страны [83].

Существенное значение придается именно АГ, как фактору риска развития цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и, как следствие, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которая составляет 32 % от всех смертей на планете: 45 % в европейских странах, 46,8 % в РФ. Обращает на себя внимание тенденция роста распространенности АГ у мужчин в сравнении с женщинами, как в общероссийской, так и в зарубежной популяции (56,3% против 42,7%), особенно в более молодом возрасте [24, 67, 126, 141].

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 [36]. 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 [93]. 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 [12].

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 [205, 259]. Гендерное распределение в российской популяции по гиперхолестеринемии – 56,3% случаев у мужчин и 58,4% женщин, гипертриглицеридемии – соответственно 31% и 23% случаев; гиперлипопротеинемии - 13,2% и 15,2% у мужчин и женщин соответственно, по данным ЭССЕ-РФ [37].

Исследование Multiple Risk Factor Intervention Trial подтвердило связь между АГ и атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов [66, 74]. 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 [96]. 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 % [19].

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 [4, 157, 192, 211]. Понимание роли PCSK9 в развитии каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией 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 темы

Известно, что АГ напрямую способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза и связанных с ним осложнений. В свою очередь, у пациентов с АГ атеросклероз каротидных артерий и коронарных 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 [17, 71, 75]. Исследования, в которых изучали уровень PCSK9 в

совокупности с атерогенезом и воспалением немногочисленны: ATHEROREMO-IVUS (n=581), J.M. Cheng и соавторы [221], С. Риччи и соавторы [192], Цзе Пен и соавторы [108] и другие [4, 157, 211]. Исследование уровня PCSK9 у пациентов с АГ, по данным анализа современной научной литературы, не демонстрируют единства в выводах [63, 64, 72, 136, 147, 218, 236, 246, 250]. По данным Дж. Ли у пациентов с АГ уровни PCSK9 связаны с толщиной комплекса интима-медиа, однако связи между PCSK9 и наличием атеросклеротических бляшек (АСБ) и их выраженностью не выявлена [105]. Исследования С.Х. Янг и Я.М. Шу показали, что содержание PCSK9 в сыворотке коррелировало с толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациентов с АГ, но с поправкой на пол и возраст ассоциации утрачивали свое положительное влияние [52, 104, 201]. Анализ К.Х. Бае и соавторов (2018 г.) взаимосвязи уровня PCSK9 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) [235].

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 сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертонией.

2. Изучить взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого 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 и интерлейкином - 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 (ХМЭКГ)) 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 маркера воспаления (IL-8) является простым диагностическим инструментом для врачей разных специальностей в оценке риска развития атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий, оптимизации лечения, профилактики 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 Минздрава России. 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 для 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 гипертензия; 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 Минздрава России. 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 науки и высшего образования Российской Федерации 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о роли артериальной гипертензии в развитии каротидного и коронарного атеросклероза

Атеросклероз является самой приоритетной задачей кардиологии и современного здравоохранения в целом, на основании его медико-социальной важности и актуальности [13]. Заболевания сердечно-сосудистой системы, генез которых обусловлен процессом атеросклероза, по-прежнему остается основным фактором смертности в большинстве стран мира [151]. Российская Федерация (РФ) не является исключением и показатели заболеваемости, временной утраты трудоспособности, инвалидности, смертности от осложнений атеросклероза любой локализации, одни из самых высоких: за 2018 год по данным Росстата от ССЗ в целом умерло 851,1 тысяч человек, из них от цереброваскулярной патологии – 263,6 тысяч человек и 453,3 тысяч – от ишемической болезни сердца (ИБС) [25]. В 2022 году среди всех причин смерти, ССЗ по-прежнему держат первенство – 831,5 тысяч человек [30]. Причем среди мужчин в российской популяции половина смертей приходится на трудоспособный возраст [14].

Согласно современным представлениям, атерогенез – процесс, включающий совокупность изменений, как в интиме, так и в меди артерий: изменение уровня с накоплением липопротеидов, нарушение их соотношения, включение компонентов крови, синтез фибрина с инициацией воспаления с последующей кальцификацией.

Атеросклероз – базис преобладающей части сердечно-сосудистой патологии, который протекает латентно продолжительное время, и к проявлению полной клинической симптоматики весьма выражен. Его ключевыми модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования являются артериальная гипертензия и дислипидемия. По данным Кавешникова В.С., Калинина И.А (2021) механизмы проатерогенного процесса – это иммунное воспаление и реакция пролиферации, инфильтрация эндотелия липидами, оксидативный стресс, гидролиз протеинов,

ангиогенез, апоптоз, кальцификация с фиброзом [35, 41, 188]. Многие авторы определяют первостепенное значение именно повреждению и эндотелиальной дисфункции, инициирующими развитие раннего атеросклероза [35, 148].

АГ независимо способствует хроническому повреждению эндотелия и усилению окислительного стресса с активацией воспаления, что в свою очередь, запускает систему ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС). Это взаимопотенцирование АГ и эндотелиальной дисфункции провоцирует системность поражения сосудов артериального русла [187]. Длительность бессимптомного течения атеросклероза обусловлена анатомическими особенностями – отсутствием в интима-медии рецепторов, а также и периодичностью хода процесса – стабилизация/прогрессия системного воспаления [243]. Накопление липидов и образование атеросклеротических бляшек (АСБ) характерно для тех участков, которые подвержены турбулентному току крови и имеют большее количество ветвей и изгибов – бифуркация каротидных артерий, внутренняя сонная артерия, венечные артерии и другие [127, 145, 149].

Кардиоваскулярный риск у пациентов с АГ определяется многими переменными, но прогностически значимой является величина АД. Независимый предиктор ССР у пациентов с АГ – субклинический атеросклероз. В РФ на амбулаторном этапе определяется суммарный фатальный 10-летний риск ССЗ в возрасте 40-65 лет (относительно здоровых) в рамках совокупного обследования с учетом всех модифицируемых и не модифицируемых факторов. Рекомендованы для использования шкалы HEARTSCORE, SCORE, а с 2021 года SCORE 2 и SCORE 2-OP, позволяя оценить ССР для лиц 40-69 лет и для лиц старше 70 лет соответственно. Как известно, РФ относится к странам очень высокого риска [85, 140]. Группы пациентов с низким и умеренным риском ССО (SCORE) представляют определенные трудности и ограничения. По данным разных источников, факторы риска позволяют обосновать 50-60% комплекса причин развития атеросклероза, напротив, половину случаев составляет «необъяснимый атеросклероз», с невозможностью объяснения признанными факторами риска [71].

Лица умеренного риска (SCORE), уже имеют каротидный атеросклероз в 30% случаев без наличия признанных факторов риска (выборка 4181 человек, средний возраст, лет (M(SD)) – 45(4)) по данным исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) в 2017 году [207]. В дополнение, отмечена зависимость частоты обнаружения субклинического атеросклероза и низких показателей холестерина липопротеина низкой плотности (ХС-ЛПНП) в пределах 1,5-1,8 ммоль/л в 11% и в 64 % с показателями ЛПНП 3,9-4,1 ммоль/л [184, 207].

Изыскание новых и интеграция биомаркеров в существующие системы оценки ССР являются перспективным направлением персонализации кардиоваскулярной профилактики [240, 256]. Улучшение прогноза ССР предполагает включение в раннюю диагностику, отображающие патофизиологические пути атероматоза, что бесспорно актуально. В последние годы наибольшее развитие получили подходы, основанные на использовании методов неинвазивной визуализации, биомаркеров и омиксных технологий, генетических маркеров и полигенных шкал риска [20, 156]. Одними из перспективных диагностических маркеров атеросклероза являются пропротеин конвертаза субтилизин кексинового типа 9 и маркеры воспаления, такие как IL-8, IL-10.

1.2. Патогенетическая роль пропротеин конвертазы

субтилизин кексин тип 9 в атерогенезе

Пропропротеин конвертаза субтилизин кексинового типа 9 был обнаружен в 2003 году и идентифицирован как девятый член семейства протеаз (proprotein convertase) пропротеиновых конвертаз. Сродство субтилизина с дрожжами Кексин и присутствие сериновых протеаз в количестве 9, определило название пропротеина [252]. Пропропротеин выступает уникальным членом семейства конвертаз из-за его атипичной активности: этот про-PCSK9 (AA 31-692) должен расщепиться с помощью фурина, чтобы высвободить свой просегмент (AA 32-152),

и при этом становится зрелым ферментом PCSK9 (AA 153-692) [247]. Однако этот самоотщепляющийся просегмент становится нековалентно активно связан с субстратом зрелого фермента PCSK9, который эффективно ингибирует любую ферментативную активность [230]. Таким образом, PCSK9 сильно отличается от других членов семейства конвертаз, поскольку он не проявляет активности профермента и связывается со специфическими белками-мишенями и направляет их на внутриклеточную деградацию [64, 73, 197].

Транскрипция и трансляция гена PCSK9 приводит к продуцированию сериновой протеазы из 692 аминокислот (AA) [146]. Ген PCSK9 наиболее высоко экспрессируется в печени, кишечнике и расположен на хромосоме 1p32, области, которая связана с семейной гиперхолестеринемией [92, 181]. По этим причинам было выдвинуто предположение, что PCSK9 может играть определенную роль в метаболизме холестерина. После обнаружения самого PCSK9, в 2003 году Абифадель и соавторы при обследовании во французских семьях с аутосомно-доминантной формой семейной гиперхолестеринемии, выявили усиление функции в гене PCSK9, обусловленной мутацией, но при этом исключили возможные мутации генов рецепторов ЛПНП (Р-ЛПНП) и аполипопротеина В (АpoВ) [169, 181, 232]. Мутации, способствующие снижению способности пропротеин конвертазы разрушать Р-ЛПНП были выявлены в 2005 г., тем самым были предопределены меры воздействия для снижения риска развития ИБС [232]. Таким образом, снижение активности PCSK9, способствует снижению концентрации ЛПНП и, следовательно, приводят к сокращению ССО, без неблагоприятных последствий для жизнедеятельности организма [168, 204, 232].

М. Бенн и соавторы установили, что при мутациях ослабления функции в гене PCSK9 (Y142X и C679X) уровень ХС-ЛПНП уменьшался почти на 30 %, что приводило к снижению риска развития ИБС на 88 % в афроамериканской популяции, в то время как мутации в гене PCSK9 с локализацией в локусе (R46L) у лиц европеоидной расы приводили к снижению порядка 15 % от уровня ХС-ЛПНП, что сокращало риск ИБС на 47 %. Аналогичные мутации в локусе R46L

были обнаружены и изучены у жителей Норвегии, США (Юта), Дании [92, 165, 194]. Мета-анализ (3 независимые когорты, Дания) выявил, что мутация R46L приводит к падению концентрации ЛПНП на 12 %, что в свою очередь снижает риск ИБС на 30 % [194].

Именно Р-ЛПНП непосредственно взаимодействует с пропротеином и несмотря на то, что изучен ряд дефектов в гене PCSK9, встречаемость их (дефектов PCSK 9) в популяции мала, в отличие от наличия мутаций в Р-ЛПНП и ApoB [65]. В 1985 году присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине М. Брауну и Д. Гольдштейну за открытие Р-ЛПНП и его участие в патогенезе гиперхолестеринемии [40]. Установлено, что PCSK9 играет определенную роль в липидном гомеостазе и является третьим локусом, ассоциированным с семейной гиперхолестеринемией, наряду с генами, кодирующими Р-ЛПНП и ApoB-100 [65, 197].

Вклад пропротеина в обмен холестерина (ХС), формирования и прогрессирования атероматоза все еще находится в стадии изучения и до конца не ясен.

Уровень ХС зависит от активности фермента гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы (HMG CoA-R). Следует отметить, что препараты класса статинов действуют, ингибируя HMG CoA-R [186]. Это вызывает снижение уровня внутриклеточного ХС и приводит к повышению уровней Р-ЛПНП, с помощью белка, связывающего стероидные регуляторные элементы (SREBP) через его активацию [185]. Биосинтез ХС распространен в печеночных, также во внепеченочных клетках, включая клетки сосудистой стенки, за счет регуляции белком SREBP, основного регулирующего фактора транскрипции гена. SREBP активируется провоспалительными и митогенными факторами в клетках сосудов, что приводит к гиперактивной мобилизации клеток сосудов и дальнейшему высвобождению провоспалительных и митогенных факторов из клеток сосудов и воспалению сосудов [261]. При низком уровне внутриклеточного ХС клетки организма используют механизм активации SREBP-опосредованного

белка, который способствует повышенной экспрессии Р-ЛПНП. Взаимодействие между компонентом ApoB-100 ЛПНП с Р-ЛПНП на поверхности клетки запускает эндоцитоз, опосредованного рецептором [29, 178]. В эндоцитарной везикуле комплекс Р-ЛПНП и ЛПНП, движется к эндосоме и сливается с лизосомой [27, 178]. Именно среда с низким рН лизосомы способствует высвобождению ХС и триглицеридов из частиц для клеточного использования [80]. Эта среда с низким рН также вызывает диссоциацию Р-ЛПНП от частиц ЛПНП, которые в последствие повторно возвращаются обратно в клеточную мембрану, чтобы связываться с большим количеством ЛПНП и поглощая их [18, 110, 179]. PCSK9 представляет другой путь регуляции уровня холестерина, связываясь с доменом эпидермального фактора роста-А (EGF-A) Р-ЛПНП [110]. При связывании с Р-ЛПНП на поверхности клетки PCSK9 индуцирует эндоцитоз, и комплекс PCSK9/ЛПНП движется к лизосомам, во многом похожим на путь комплекса ЛПНП/Р-ЛПНП [143, 175, 178]. Однако в присутствии PCSK9, Р-ЛПНП не способен диссоциировать от комплекса при низком рН для рециркуляции в клеточную мембрану [32, 174, 245]. Вместо этого, благодаря пока неизвестному механизму, связывание комплекса PCSK9/Р-ЛПНП становится сильнее при низком рН, и рецептор отправляется в лизосому для деградации [52, 242]. Следовательно, способствуя деградации рецептора, PCSK9 ингибирует поглощение клеточного холестерина, что впоследствии повышает уровень ХС-ЛПНП в плазме. Имеются сведения, что PCSK9 также оказывает влияние на уровни ХС-ЛПНП в плазме крови, приводя тем самым к увеличению секреции ApoB-100 [4].

По данным Х. Сан, сверхэкспрессия человеческого PCSK9 в экспериментах с мышами продемонстрировали значительное повышение уровней ApoB в плазме крови независимым от рецептора образом [120, 212, 239]. Это же исследование показало, что существует взаимодействие между ApoB и PCSK9 в клеточных лизатах. Кроме того, экспрессия PCSK9 значительно увеличивала как секрецию, так и внутриклеточное накопление ApoB-100 и ApoB-48 [52]. Следовательно, по-видимому, PCSK9 также оказывает влияние на выработку ApoB-содержащего

липопротеина путем изменения его секреции. У лиц с мутациями, приводящими к потере функции в гене PCSK9, на протяжении всей жизни определялся низкий уровень ХС-ЛПНП, что в значительной степени сокращало проявления атеросклероза [169, 232].

Установлено, что концентрация PCSK9 изменчива в зависимости от воздействия определенных факторов. В процессе голодания уровень сывороточного ХС снижается, при этом увеличиваясь в гепатоцитах, что незамедлительно влечет за собой снижение концентрации стерол-регулирующего элемента-2 (SREBP-2), что значимо снижает и экспрессию PCSK9 [31, 112, 129].

Напротив, прием пищи способствует увеличению концентрации циркулирующего PCSK9. Циркадность ритмов в течение суток также имеет влияние на уровень пропротеина. Максимальный подъем определяется в ранние утренние часы с тенденцией к понижению к полудню [52, 117, 199].

Серия исследований показала, что имеются и гендерные различия: преимущественно у женщин выше уровень пропротеина, который с возрастом еще более повышается, что объясняется низким эстрогенным влиянием, т.е. повышение концентрации эстрогенов способствует подавлению экспрессии PCSK9 [52, 139, 147, 158, 200].

Проводимые исследования влияния PCSK9 в атерогенезе являются перспективным и актуальным направлением и наиболее востребованы для пациентов очень высокого риска ССО. Изучение вариантов коррекции определили разработку и внедрение новых липидснижающих препаратов, ингибирующих PCSK9. Несмотря на проводимые исследования и терапию дислипидемии, определение уровня PCSK9 не входит в рутинную практику перед их назначением.

По данным литературы, сывороточные уровни PCSK9 варьируют от 30 нг/мл до 3000 нг/мл [116, 121, 147, 229]. Вопреки тому, что патогенетически PCSK9 увеличивает свое влияние на уровень ХС-ЛПНП в кровотоке, не все исследования демонстрируют эту ассоциацию. Установлено, что повышение содержания PCSK9 на 100 нг/мл увеличивает концентрацию ХС-ЛПНП на 0,25 ммоль/л [138, 198, 225].

П.М. Ридкер и соавторы. показали, что у больных с гипертонической болезнью, взаимосвязи пропротеина с традиционными факторами (курение, возраст, ожирение) не выявлено [203, 228]. С. Дж. Ли и соавторы продемонстрировали у пациентов с АГ, связь концентрации пропротеина с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) [105]. Данные С.Х. Янг и соавторов подтвердили корреляции PCSK9 с ТКИМ у пациентов с АГ [201]. А.Б. Попова и др. в своих исследованиях не выявили статистически значимых различий в концентрации PCSK9 у пациентов с увеличенным ТКИМ и с максимальным стенозом в каротидных артериях [52, 227]. С. Вернер и соавторы (2014) определили, что повышение концентрации пропротеина прогнозирует высокий риск ССО [227]. Напротив, в мета-анализе проспективных исследований (2016) Дж. Ксяо и др. не выявили статистически значимой взаимосвязи PCSK9 и риском развития ССО [119].

На развитие и прогрессирование АСБ влияют различные генетические факторы, образ жизни и наиболее клинически значимая величина – повышенный уровень ХС-ЛПНП в крови, за которыми следует системность и хронизация воспаления в артериальной стенке. Несмотря на исследования патофизиологии в формировании и прогрессировании АСБ, сложность воспалительного процесса в артериях, требует больше ответов. Новые данные дают понимание, что PCSK9 выполняет функции, выходящие за рамки регуляции уровня ХС, способствуя окислению, воспалению. Считается, что он вызывает стимуляцию провоспалительной реакции внутри АСБ, потенцируя атероматоз, однако механизмы до конца не ясны. Многочисленные недавние исследования показали, что существует корреляция между PCSK9 и воспалением, независимо от уровня ХС. В исследовании ATHEROREMO-IVUS (Ченг Дж. М. и др., 2016) изучалась связь между уровнями PCSK9 в сыворотке крови и количеством некротического ядра в коронарной АСБ, оцениваемой с помощью внутрисосудистой ультразвуковой виртуальной гистологической визуализации (IVUS-VH) [167, 183, 190, 191, 221]. Эти ассоциации не зависели от уровня холестерина ЛПНП в

сыворотке крови и наблюдались во всех подгруппах пациентов, включая пациентов со статинотерапией и без нее, а также пациентов с низким и высоким уровнем холестерина ЛПНП. Результаты подтверждают гипотезу о том, что PCSK9 непосредственно участвует в стимулировании воспалительных процессов, способствующих развитию атеросклероза, с помощью механизмов, не зависящих от уровня ХС- ЛПНП. Данные З.Х. Танг и др. (2017) выявили, что PCSK9 усиливает экспрессию провоспалительных генов за счет активации ядерного фактора каппа В (Nf-kB) [183, 196]. Кроме того, PCSK9 также нацелен на рецептор аполипопротеина Е-2, (Р-АроЕ-2), который является членом семейства рецепторов ЛПНП. Как известно, аполипопротеин Е оказывает противовоспалительное действие, подавляя маркеры провоспалительного фенотипа (интерлейкины 1, 12) и усиливая противовоспалительную активность. Деградация Р-АроЕ-2 сопровождается потерей его противовоспалительной функции [99, 248]. PCSK9 также связан с повышенным окисленным апоптозом эндотелиальных клеток человека, индуцированным ЛПНП, что может привести к эндотелиальной дисфункции. Было показано, что ингибирование PCSK9 подавляет такой эндотелиальный апоптоз [193, 195].

Другие исследования показывают, что PCSK9 играет определенную роль в воспалении, он положительно коррелирует с уровнями циркулирующего С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, увеличивает поглощение ХС-ЛПНП артериальными макрофагами и действуют как более сильный предиктор ССЗ, чем уровни ХС-ЛПНП [103, 210, 213, 220].

Как экспериментальные, так и клинические данные подтверждают концепцию о том, что системное воспаление вызывает увеличение экспрессии PCSK9 [4, 157, 211]. Новые данные об альтернативной роли PCSK9 в атеросклерозе указывают на его связь с хроническим воспалительным состоянием АСБ, приводящим к прогрессированию и нестабильности бляшки. Это новое доказательство продемонстрировало что PCSK9 положительно коррелирует с различным спектром провоспалительных генов, которые управляют развитием и

прогрессированием бляшек [137, 183, 191], таким образом, он играет роль в хроническом воспалительном состоянии атеросклеротической бляшки.

С. Риччи и соавторы [192] убедительно продемонстрировали, что PCSK9 оказывает провоспалительное действие на макрофаги. Инкубация макрофагов, полученных из белка Тамма-Хорсфолла-1 (ТНР-1), а также первичных макрофагов человека с рекомбинантным PCSK9 человека стимулировала экспрессию интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), Лиганда 2 хемокина мотива CXС (CXCL2) и РНК-мессенджера MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) в обеих клеточных линиях. Кроме того, макрофаги ТНР-1, культивируемые совместно с клеточной линией G2 гепатоцеллюлярной карциномы (НерG2), сверхэкспрессирующей рекомбинантный PCSK9 человека, вызывали повышенную экспрессию РНК-мессенджера TNF- α и IL-1 β в макрофагах ТНР-1. Также, С. Риччи выявил положительную корреляцию между плазменными концентрациями TNF- α и PCSK9 у взрослых, здоровых испытуемых (533 мужчины, 537 женщин) ($B = 8,73$; 95%ДИ 7,54÷9,93; $p < 0,001$). Таким образом, было показано провоспалительное действие PCSK9 на макрофаги, в основном, но не исключительно, зависящего от воздействия на Р-ЛПНП. Макрофаги, полученные из костного мозга мышей Р-ЛПНП+/+ C57BL/6, стимулировали человеческим рекомбинантным PCSK9, увеличивая экспрессию TNF- α (в 31,1(6,1 раза). В моделях с нокаутированным Р-ЛПНП *in vitro* С. Риччи продемонстрировал усиление экспрессии провоспалительных интерлейкинов [192].

Свидетельством о возможных плейотропных эффектах PCSK9 является модуляция воспалительных механизмов при атеросклерозе. Хроническое воспаление широко признано отличительной чертой ССЗ с доказательствами, подтверждающими роль воспаления в инициации, прогрессировании и разрыве АСБ [238]. Недавние исследования с использованием ПЭТ/МРТ охарактеризовали воспаление артерий у лиц среднего возраста с субклиническим атеросклерозом, что

позволяет предположить наличие воспалительного состояния на ранних стадиях атеросклероза [255].

Понимание прямого механизма PCSK9, окисления и воспаления поможет заполнить некоторые пробелы в знаниях для полного понимания хронического воспалительного состояния атеросклероза. Углубление знаний в этой области может внести огромный вклад в здоровье и благополучие многих людей сейчас и особенно в будущем, поскольку это сложное хроническое окисление и воспаление являются основными причинами сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, заболеваемости и смертности во всем мире. Нацеливание на ослабление окисления и воспаления может способствовать благоприятному эффекту ингибирования PCSK9 при ССЗ [171, 231].

Цзе Пен и др. в выборке из 144 пациентов, с легким и тяжелым стенозом КА, для оценки взаимосвязи между степенью стеноза и PCSK9 были использованы многомерные логистические модели. Было обнаружено, что значимый предиктор стеноза КА ассоциирован с высокой концентрацией PCSK9 при сравнении пациентов с тяжелым стенозом и контрольной группой (OR=1,016; 95% ДИ: 1,009-1,024), а также пациентов с легким стенозом и контрольной группой (OR=1,009; 95% ДИ: 1,003 -1,015). По сравнению с пациентами с легким стенозом, у пациентов с тяжелым стенозом также был выявлен более высокий уровень PCSK9 (OR=1,007, 95%ДИ: 1,001 - 1,013) [108].

Актуальность изучения влияния PCSK9 на формирование и динамику атеросклероза каротидного и коронарного бассейнов и оценка прогнозирования ССО, послужила основанием к проведению данного исследования.

1.3. Воспаление и участие интерлейкинов 8 и 10 в развитии каротидного и коронарного атеросклероза

Атеросклероз – сложный патофизиологический процесс, в основе которого лежит не только нарушение липидного обмена, сопровождающееся модификацией липопротеидов, но и хроническое воспаление, запускающее целый ряд патологических процессов атерогенеза [2, 44, 166]. В настоящее время известно большое количество биомаркеров воспаления, имеющих потенциал для использования в исследованиях и клинической практике [214].

Воспалительная реакция при атеросклеротическом поражении в основном обусловлена активацией центральной оси воспаления – взаимодействиями в системе интерлейкин-1 β (IL-1 β)-интерлейкин-6 (IL-6)-СРБ). Недавно проведенное исследование CANTOS [98] с участием 10061 человека показало, что у пациентов с уже хорошо контролируемыми уровнями ХС-ЛПНП ингибирование IL-1 β в каскаде воспалительной реакции (IL-1 β – IL-6 – СРБ) приводило к снижению риска повторных сердечно-сосудистых событий (ССС). Через 48 месяцев по сравнению с участниками, получавшими плацебо, у тех, кто получал канакинумаб в дозах 150 или 300 мг, наблюдалось снижение уровня IL-6 и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) на 35–40 % без изменения уровней ХС-ЛНП и холестерина липопротеина высокой плотности (ХС-ЛПВП) ($p < 0,001$). Пациенты, получавшие терапию моноклональными антителами (канакинумаб), у которых во время лечения были достигнуты концентрации вчСРБ < 2 мг/л, показали значительное снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,56–0,85; $p=0,0004$), так и общей смертности (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,58–0,81; $p < 0,0001$), в то время как у пациентов, достигших концентраций вчСРБ ≥ 2 мг/л, значительного снижения этих конечных точек не наблюдалось [98, 222]. Впоследствии были проведены исследования по изучению влияния лечения колхицином (противовоспалительным препаратом) на сердечно-сосудистые исходы, которые показали, что воздействие на воспалительный процесс также

приводит к уменьшению количества сердечно-сосудистых событий у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании COLCOT с включением 4745 пациентов колхицин не снижал уровни вЧСРБ, но предотвращал прогрессию сердечно-сосудистых заболеваний (ОР=0,77; 95% ДИ: 0,79–1,16; $p=0,02$) [136, 222].

Предикторами острого коронарного синдрома (ОКС) при атеросклерозе венечных артерий, выступают повышенные концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1, -8, TNF- α) у пациентов с извитостью коронарных сосудов [10, 81].

По данным М.А. Шаленковой (2013), противовоспалительный IL-10 значительно повышался у пациентов с ОКС в сравнении с показателями у здоровых лиц. Высокий уровень IL-10 статистически значимо характеризовался с более высоким риском сердечно-сосудистого исхода [81]. Напротив, А.Г. Полупанов (2019) выявил, что увеличение показателей IL-10 являются независимым антириском и был ассоциирован со снижением риска развития смертельных исходов в 4 раза у пациентов с осложненным течением АГ [16]. С.В. Дутова (2018) установила взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-8, TNF- α с выраженностью поражения ТКИМ в сонных артериях. Также в «образцах с нестабильной АСБ уровень IL-6, IL-8 выше в сравнении со стабильной АСБ, неизменной интимой сосуда ($p<0,05$)» [68, 78]. Г.Г. Арабидзе и др. непосредственно связывают повышение сывороточных показателей IL-6, IL-8, IL-9, IL-17, TNF- α с прогрессией ИБС и рекомендуют в качестве биомаркеров при ОКС [10, 59, 258].

Прогностическое значение нарастания концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , при отсутствии клинической симптоматики у пациентов атеросклерозом КА, установлено на стадии лабораторных-инструментальных исследований А.А. Тарасовым (2015) [53]. По данным К. Минн и др. (2017), провоспалительные IL-6, IL-9, IL-17, TNF- α и противовоспалительный IL-10, статистически значимо повышались у больных с тяжелым течением ИБС. Авторы рекомендуют использовать их как независимый предиктор тяжести ИБС [233]. Вместе с тем, по

мнению авторов, выбор определенных величин для диагностики и прогнозирования статуса пациента, остается дискуссионным. В противоположность, имеются и другие свидетельства, характеризующие незначимость цитокинов (IL-8, -12) и отсутствие корреляций при оценке тяжести поражения атеросклерозом КА [115, 234].

По мнению Е.П. Турмовой (2014), прямая корреляционная зависимость общего ХС выявлена с TNF α ($p < 0,05$), IL-6, противовоспалительным IL-10 ($p = 0,04$), с иммунорегуляторным IL-2 у пациентов с атеросклерозом [49]. Авторы считают, что снижение уровня IL-2, -10 связано с нарушением противовоспалительных механизмов при гипоксии. Другое исследование подтверждает (W. Yan, 2017), что у пациентов с острым инфарктом миокарда сывороточный уровень IL-2, -4, -6 и IFN- γ значительно повышался ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой [154].

Появился ряд работ, в которых оценивался цитокиновый профиль у коморбидных пациентов с атеросклерозом любой локализации. Авторы подтверждают взаимопотенцирующее действие цитокинов и их связь с липидным метаболизмом. Висцеральное ожирение способствует дисбалансу про-, и противовоспалительных цитокинов, О.В. Груздева и соавторы (2015) выявили у больных с поражением коронарных артерий (инфарктом миокарда) повышение провоспалительных (TNF α , IL-1 β , -6, -8, -12) и снижение IL-10 при наличии ожирения. Показатели IL-6 превысили уровень в 2,4 раза, IL-8 в 19,3 раза. У пациентов без ожирения параметры TNF α и IL-1 β сопоставимы с контрольной группой. Авторами предлагается расчет коэффициента IL-8/IL-10, для оценки дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, который превышал значения в 12 раз в сравнении с контрольной группой [49, 76]. При поражении сонных артерий отмечается та же тенденция, увеличение концентрации IL-4, -6, -8, -10, TNF α , IFN- γ . Показатели IL-10 не выходящие за нормативные, ассоциировались со стабилизацией АСБ в сонных артериях [23, 77]. Таким образом, прогрессированию атеросклероза способствует экспрессия взаиморегулирующих провоспалительных цитокинов [144].

Отечественные и зарубежные исследования довольно противоречивы по оценке цитокинового профиля при субклиническом и клинически выраженном течении атеросклероза. Актуальность дальнейшего изучения бесспорна, особенно в отношении IL-8, -10, для обнаружения новых мишеней для воздействия на звенья иммунопатогенеза при атеросклерозе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика и дизайн 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, наблюдательных, одноцентровых, не рандомизированных, сравнительных исследований.

Обследованы 192 пациента, согласно Рекомендациям ESC/ESH (2018 г.) по ведению больных с АГ [1, 46]. 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 гипертония;
- 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;
- системно-воспалительные заболевания;
- хронический гепатит, цирроз печени;
- хроническая болезнь почек (СЗб-С5);
- аутоиммунные заболевания;
- 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) [69, 97]. Диагностика гипертонической нефропатии проводилась с помощью теста на микроальбуминурию (МАУ, мг/г).

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

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 (PCSK 9) 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.

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.

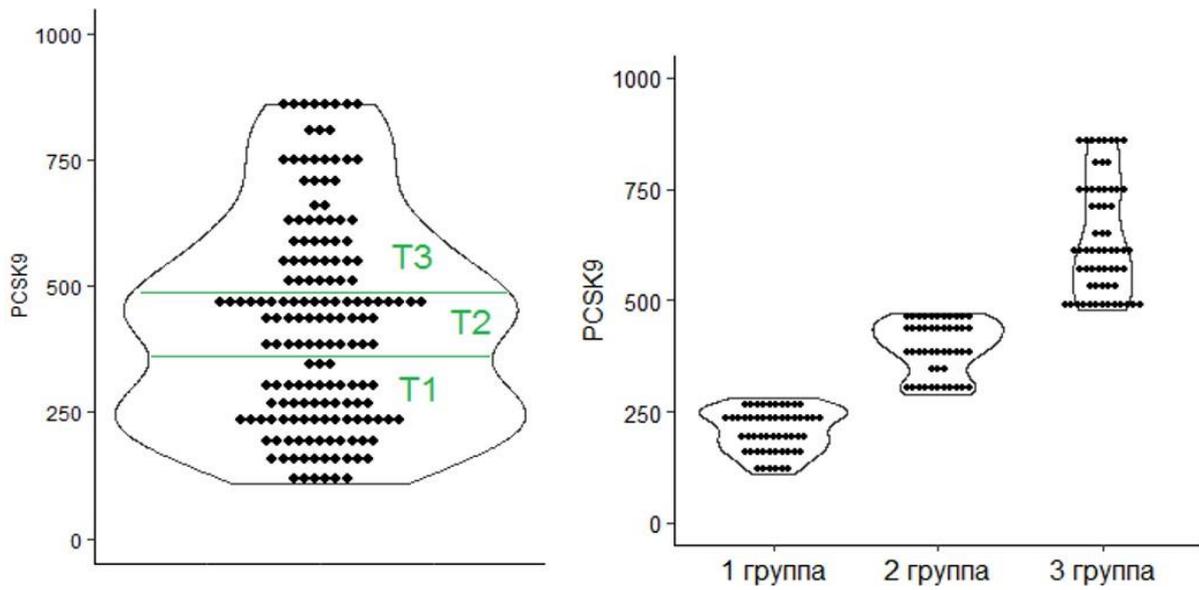


Рисунок 1 – Распределение по группам, в зависимости от PCSK9

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2. Клиническая 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
Табакокурение (в прошлом или настоящем), к/N (%)	28(52,8%)	22(46,8%)	28(46,7%)	0,77
Отягощенная наследственность по АГ, к/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, к/N Средний Высокий Очень высокий	26(49,1%) 5(9,4%) 22(41,5%)	27(57,4%) 6(12,8%) 14(29,8%)	35(56,5%) 8(12,9%) 19(30,6%)	0,71
Стадии АГ, к/N I II III	12(22,6%) 17(32,1%) 24(45,3%)	5(10,6%) 27(57,4%) 15(31,9%)	8(12,9%) 32(51,6%) 22(35,5%)	0,09
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=0,0003
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

Примечание: *- статистически значимые различия (p<0,05) между группами больных;
к/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).

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания изучаемой когорты по группам

Группы / Параметры	1 группа (n=53)	2 группа (n=47)	3 группа (n=62)
1	2	3	4
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; СД –сахарный диабет;
ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Все пациенты получали сопоставимую ($p>0,05$) терапию (таблица 3).

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.

2.3. Лабораторные методы диагностики

Клинический анализ крови проводился с определением лейкоцитарной формулы и СОЭ для оценки количественных и качественных показателей форменных элементов крови. Определяли количество (абсолютное и относительное) лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. В качестве маркера

системной активности воспаления подсчитывали нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) – это отношение абсолютного количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в клиническом анализе крови (SYSMEX, ХЕ-2100). Определение СРБ (CRP VARIO, Abbott Laboratories, IL60064 USA) широкого диапазона выполнено на биохимическом анализаторе АРЧИТЕКТ. Уровень фибриногена определяли как время свертывания цитратной плазмы избытком тромбина (по методу Клауса) в присутствии ингибитора полимеризации фибрин-мономера. Время свертывания при этом пропорционально концентрации фибриногена (МультиТех – Фибриноген, ООО «Технология Стандарт», Astra Lab, Россия).

Липидный профиль (ХС общий, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ), определение глюкозы крови, креатинина выполнен на анализаторе «CLIMA MC – 15», с использованием ферментативной колориметрии. СКФ рассчитана по формуле СКД-ЕРІ, collaboration 2009. Количественное определение содержания креатинина в моче посредством набора реагентов «КРЕАТИНИН-UTS» (ООО «Эйлитон» ЗАО «АО Юнимед» отношение белок/креатинин – референсные значения 0,2 – 0,4) с помощью фотометра URICKAN БК. Расчет количественный, как отношение концентрации белка к концентрации креатинина. Приведенная концентрация белка к креатинину равна произведению отношения белок/креатинин и стандартной концентрации креатинина, соответствующей суточной у данного пациента (г/л). Метод основан на реакции Яффе.

Определение PCSK9 в сыворотке крови осуществили с помощью иммуноферментного анализа с помощью тест систем Quantikine ELISA, Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay, (R&D Systems a bio-technique brand, USA). Диапазон средних значения для мужчин от 29-65 лет – 72-469 нг/мл).

Определение IL-8, IL-10 (интерлейкинов -8, -10) в сыворотке осуществили методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи моно-, поликлональных антител к IL-8,-10 «Интерлейкин-8, -10 – ИФА – БЕСТ», Новосибирск, Россия. Концентрация IL-8 у условно здоровых мужчин в возрасте 20-50 лет не превышала 10 пг/мл; IL-10 не более 31 пг/мл.

2.4. Инструментальные методы диагностики

2.4.1. Определение уровня артериального давления

Уровень АД измерялся методом Н.С. Короткова, с учетом Рекомендаций ESC/ESH 2018 по лечению больных с АГ для взрослых пациентов [1, 86, 90]. Определялся уровень систолического, диастолического давления (САД/ДАД мм рт. ст. соответственно). Показатели АД соответствовали степени АГ, в зависимости от

САД – 140-159 и/или ДАД – 90-99 мм рт. ст. – 1 степень;

САД – 160-179 и/или ДАД – 100-109 мм рт. ст. – 2 степень;

САД – >180 и/или ДАД – > 110 мм рт. ст. – 3 степень.

2.4.2. Суточный мониторинг артериального давления

Контроль суточного мониторинга артериального давления (СМАД) осуществлялся с помощью носимого прибора суточного автоматического измерения АД и частоты пульса «BPLab», прошедший контрольное тестирование. Метод измерения – осциллометрический. Исследование продолжительностью 24-26 часов, измерение АД во время бодрствования с периодичностью в 30 минут, во время сна с 60 минутным интервалом. Даны объяснения пациенту с примером инструкции и дневником поведения на время регистрации для оценки психоэмоциональных и физических нагрузок [70, 90, 142, 180].

Обработка результатов осуществлялась по следующим показателям:

- средние по времени показатели САД, ДАД, ПАД (пульсовое), мм рт. ст. во время бодрствования в дневное время и ночное (сон).
- ВАД (вариабельность АД), мм рт. ст. во время бодрствования и сна, оценивали отклонения (физиологические) АД от суточного ритма. В течение суток ВАД составляет 10 % от усредненных значений САД и ДАД (здоровые). Повышение ВАД ассоциируется с поражением органов мишеней и составляет для систолического в дневное и ночное время 15 мм рт. ст., для диастолического – 14

мм рт. ст. и 12 мм рт. ст. в дневное и ночное время соответственно.

- СИ (суточный индекс, суточный ритм АД, %) подразумевает степень ночного снижения АД отдельно для систолического и диастолического давления. Выделяют 4 типа редукции, принимая за оптимальное 10-20 % - *dipper*; недостаточная степень снижения менее 10% - *non dipper*; повышенная степень снижения более 20% - *hyper dipper/over dipper*; повышение ночного АД менее 0 – *night peaker*.

- Показатель утреннего подъема АД по Карио, мм рт. ст. [153, 160, 161]. Рассчитывается как разность между средним САД в течение 2 часов после пробуждения и в период сна в течение часа, который включает в себя минимальное значение САД за весь период сна. Доказано, что утренний подъем по Карио более 37 мм рт. ст. является прогностически неблагоприятным в отношении развития инсульта у пациентов с АГ [15, 50].

2.4.3. Мониторинг ЭКГ с оценкой variability сердечного ритма

ХМЭКГ проведено на системе «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург), с помощью программы KTRresult 2 версия 2.4.152. Анализировалась variability сердечного ритма (BCP), ее изменения под влиянием вегетативной нервной системы (ВНС). Оценка BCP выражается в изменениях по длине интервалов R-R последовательных желудочковых (QRS) комплексов. Пациенты были проинструктированы и вели дневник наблюдения, для фиксации времени и изменений в состоянии. Мониторинг проводился в течении 24 часов, использовались временные и частотные методы оценки [45, 61]. Изучали параметры временного анализа (общая variability), оценивая:

- ✓ SDNN (standard deviation of the NN interval, мс) – отражает циклические компоненты, обусловленные variability во всей 24 – часовой записи (полная BCP).

- ✓ SDANN (standard deviation of the averaged NN interval, мс) – оценка изменений цикличности кардиоритма на 5 минутных участках 24 – часовой записи.

✓ RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN intervals, мс) – оценка дифференциальной последовательности соседних интервалов (короткопериодические компоненты ВСР).

✓ NN50 и pNN50 – число и процент последовательных NN интервалов, длительностью более 50 мс. Эти показатели оцениваются как высокочастотные вариации кардиоритма с высокой степенью корреляции. При повышении показателей – активация парасимпатической, напротив, снижение показателей – симпатикотония. По данным литературы, снижение SDNN менее 50 мс – предиктор раннего исхода после перенесенного ИМ [5, 7, 48].

Частотные методы (периодическая вариабельность) спектрального анализа дают понимание о распределении вариабельности в зависимости от частоты, степени ваго-, симпатикотонии [25, 61, 176, 237]. Определяли следующие показатели:

✓ VLF (very low frequency, мс²) – особо низкочастотный компонент менее 0,04 Гц, отражает активность баро-, хеморецепторов.

✓ HF (high frequency, мс²) – высокочастотный компонент 0,15-0,4 Гц, отражает изменения в парасимпатической активности под влиянием изменений АД и дыхания.

✓ LF (low frequency, мс²) – низкочастотный компонент, 0,04-0,15 Гц, отражает изменения симпатической активности, под влиянием барорецепторов.

✓ LF/HF отношение низко-, высокочастотного спектра мощностей, отражает вагосимпатический баланс [45].

2.4.4. УЗ диагностика сердца

Ультразвуковая диагностика или эхокардиография (ЭХОКГ) выполнена на аппарате «Philips EN Visor» в положении лежа, после 10 минутного пребывания в покое. Используются стандартные доступы: левый парастеральный на левом боку, супрастеральный, субкостальный лежа на спине с использованием

двухмерного В-режима, импульсно-волнового, постоянно-волнового доплера и цветового картирования со спектрограммой. ЭХОКГ выполнено с учетом Рекомендаций Американского эхокардиографического общества (ASE) и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [6, 56, 90, 150, 215-217]. Использовались стандартные количественные параметры в измерении левых отделов сердца (ЛЖ): конечно – диастолический размер (КДР, мм), конечно-систолический размер (КСР, мм), толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (МЖПс/МЖПд, мм), толщина задней стенки в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс/ТЗСЛЖд, мм) [6]. Основываясь, на этих показателях рассчитывалась индексированная относительная толщина стенки (ИОТЛЖ) по формуле: $(ТЗСЛЖд + МЖПд)/КДР$, где ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, КДР – конечно- диастолический размер ЛЖ. В зависимости от величины ИОТЛЖ оценивались варианты ремоделирования ЛЖ [6, 56].

Оценивая показатели у пациентов без существенных изменений геометрии ЛЖ масса миокарда ЛЖ подсчитывалась по формуле ASE:

$$ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСЛЖд + МЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6,$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, КДР – конечно диастолический размер, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу [6, 56, 90]. Более точная оценка подразумевает подсчет индексированной массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²). При ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин диагностировали гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). Расчет ИММЛЖ проводился с учетом площади поверхности тела (ППТ, м²) [133], по формуле:

$$ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ,$$

где ИММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ППТ – площадь поверхности тела [56]. Вариативность изменений геометрии ЛЖ для оценки функциональных особенностей и прогноза, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Вариативность изменений геометрии левого желудочка

ИММЛЖ, г/м ²	ИОТЛЖ	Тип геометрии левого желудочка
≤ 115	≤ 0,42	Нормальная геометрия ЛЖ
≤ 115	≥ 0,42	Ремоделирование концентрическое
≥ 115	≥ 0,42	Гипертрофия концентрическая
≥ 115	≤ 0,42	Эксцентрическая гипертрофия

При наличии нарушений локальной сократимости, использовали биплан -метод Симпсона (ASE, 2015) с определением фракции выброса (ФВ, %) ЛЖ [215].

2.4.5. УЗ диагностика брахиоцефальных артерий

Ультразвуковое исследование сосудов каротидного бассейна (сонные артерии (СА) проводилось на аппарате «Philips EN Visor», с использованием линейного мульти-частотного датчика, диапазон частот 5-9 МГц. Сонографический скрининг проводился по общепринятой методике, в двухмерном режиме, оптимизировав настройки под конкретного пациента (глубина исследования, усиление, фокусная зона). В серо-шкальном режиме визуализировались общая сонная артерия (ОСА), ее бифуркация, внутренняя сонная артерия (ВСА), позвоночные артерии, справа затем слева. Изображения получали в поперечном, продольном направлении, затем с использованием цветового доплеровского картирования с определением скорости кровотока.

Комплекс интима-медиа (ТКИМ) визуализируется как границы раздела между: кровь/интима и медиа/адвентиция. Измерения проводили на протяжении 10-20 мм, без наличия АСБ, около 5 мм от бифуркации ОСА. Показатели ТКИМ протоколировались после трех последовательных одномоментных измерений в диастолу, среднюю ТКИМ рассчитывали автоматическим обсчетом.

Согласно рекомендациям по ведению АГ (2018), ТКИМ более 0,9 мм трактуется как утолщение сосудистой стенки [90, 251], локализованное утолщение более 1,5 мм артериальной стенки, выступающее в просвет сосуда и более половины толщины близлежащего интактного артериального сегмента,

трактовалась как атеросклеротическая бляшка (АСБ) [90, 95, 173]. Степень стенозирования АСБ проводилась по методике ECST – сравнение остаточного просвета в сужении/диаметр артерии в месте стеноза в поперечнике. Статистический анализ учитывал распределение по степени поражения каротид: неизмененные СА (ТКИМ менее 0,9 мм); утолщение ТКИМ более 0,9 мм, но менее 1,5 мм; наличие АСБ менее 50% и более 50%.

С учетом Европейского руководства по сердечно-сосудистой профилактике и рекомендациях по АГ выявление АСБ является предиктором роста ССР и при наличии подтвержденного ССЗ, подтверждается осложненная стадия АГ [28, 42, 87, 90]. Российские рекомендации по коррекции липидного обмена, позволяют отнести наличие АСБ, сужающей просвет на 20-49 % к категории высокого риска, более 50 % - очень высокого риска [25, 27, 28].

2.4.6. Коронароангиография

Селективная коронароангиография (КАГ) выполнялась на ангиографической установке компании General Electric (модель Innova 3100) со скоростью съемки 15 кадров в секунду, при тахикардии частота увеличивалась до 30 кадров в секунду. Размер фокусного поля 12-16 см.

Для выполнения КАГ применялся доступ через правую или левую лучевую артерию (трансрадиальный доступ). При невозможности проведения коронарографии лучевым доступом использовался трансфemorальный (бедренный) доступ.

Методика проведения коронарографии:

1. Пункция лучевой или бедренной артерии по Сельдингеру.
2. Последовательная катетеризация левой и правой КА диагностическими катетерами (Jatkinsleft, right – JL 3,5 – 4, диаметром 5 или 6F или Amplazleft, right – AL 1,2,3; диаметром 5 или 6F) для выявления пораженной артерии.

3. При анализе коронарограмм учитывали преимущественный тип кровоснабжения, локализацию, степень и распространенность атеросклеротического поражения венечных артерий, степень поражения дистального русла венечных артерий, наличие условий для хирургической реваскуляризации миокарда.

4. После проведения коронарографии диагностический катетер и интродьюсер удалялся. Проводился мануальный гемостаз места пункции с последующим наложением асептической и компрессионной повязок на 6-12 часов.

5. Данные КАГ обследуемых распределили следующим образом: 1 подгруппа – неизменные КА; 2 подгруппа – поражение КА менее 50%, дополнительно: однососудистое/ многососудистое поражение; 3 подгруппа – поражение КА более 50%, дополнительно: однососудистое/ многососудистое поражение.

2.5. Статистический анализ

Персональный компьютер с операционной системой Microsoft Windows 10 использовался для создания базы данных, редактора электронных таблиц MS Excel 2019. Статистический анализ данных проведен с использованием статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3) и Statistics 7.0. Результаты, полученные при исследовании, обрабатывались с использованием параметрических и непараметрических методов статистики [38, 43, 55].

Нормальность распределения при проверке вариационных рядов, произведена с помощью гистограмм, показателей асимметрии, эксцесса распределения, критерия Шапиро – Уилка. Методы параметрической статистики применялись при соответствии данных нормальному закону распределения, при отклонении – ранговые методы анализа. Среднее арифметическое со стандартным отклонением (M(SD)) использовали для нормально распределенных признаков. Асимметричные распределения попали под расчет медианы, нижней/верхней квартили (Me (Q1; Q3)). При сравнении трех и более групп (количественный признак) проведено с помощью критерия Краскела – Уоллиса, ANOVA – тест.

Количественные показатели двух исследуемых групп сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни – Вилкоксона. Количественные признаки и их взаимосвязи исследовали с использованием корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Качественные признаки анализировались по таблицам сопряженности, рассчитывая критерии χ^2 и Фишера. Дискриминантный анализ использовался для получения решающего правила прогнозирования, который проведен в три этапа: формирование матрицы наблюдений, выработка линейного уравнения прогноза и оценка его информативности. Критическое значение уровня значимости – $p < 0,05$.

Основу методологии исследования составляли принципы доказательной медицины: непосредственное наблюдение с фиксацией материала, систематизация, статистический анализ полученных данных, логическое обобщение результатов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ уровня PCSK9 и маркеров воспаления у пациентов с АГ

Все обследованные пациенты в зависимости от уровня PCSK9 имели статистически незначимые отличия по уровню лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также по значению нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛО), СОЭ и СРБ. Группы были сопоставимы ($p \geq 0,05$) по уровню IL-8, IL-10 (таблица 5). 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 5 – 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
1	2	3	4	5
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
Лейкоциты, 10^9 /л	6,46(6,0;7,0)	7,0(6,0;8,9)	6,5(5,5;8,5)	p=0,01
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=0,05
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

*- статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных;

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).

При внутригрупповом анализе:

в 1 группе сохранялись обратные взаимосвязи возраста и IL-8/IL-10 ($r=-0,395$; $p=0,009$); прямые взаимосвязи наследственности и IL-8/IL-10 ($r=0,351$; $p=0,021$);

во 2 группе выявлены взаимосвязи возраста и IL-10 ($r=0,519$; $p=0,01$), IL-8/IL-10 ($r=-0,534$; $p=0,011$); курения и IL-10 ($r=-0,459$; $p=0,024$), курения и IL-8/IL-10 ($r=0,429$; $p=0,037$);

в 3 группе выявлены взаимосвязи возраста и IL-10 ($r=0,836$; $p=0,019$), IL-8/IL-10 ($r=-0,873$; $p=0,01$); длительности АГ и IL-8/IL-10 ($r=-0,880$; $p=0,021$); наследственности и IL-8/IL-10 ($r=-0,866$; $p=0,011$), IL-10 ($r=0,866$; $p=0,012$); ХС и IL-8 ($r=0,755$; $p=0,050$), ХС и IL-8/IL-10 ($r=0,829$; $p=0,021$), ЛПНП и IL-8/IL-10 ($r=0,775$; $p=0,041$).

Статистически значимую взаимосвязь PCSK9 и интерлейкинов, как во всем массиве, так и при внутригрупповом анализе, мы не обнаружили.

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.

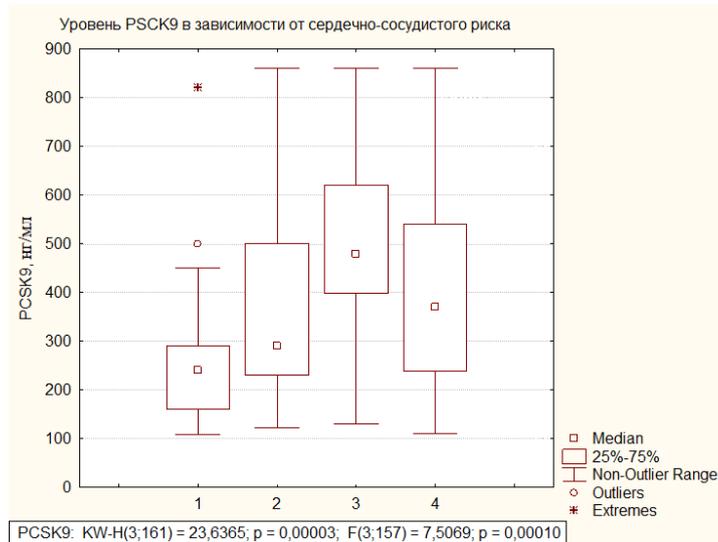


Рисунок 3 – Уровень PCSK9 в зависимости от ССР у пациентов с АГ, где 1- низкий риск, 2- средний риск, 3 – высокий риск, 4 – очень высокий риск.

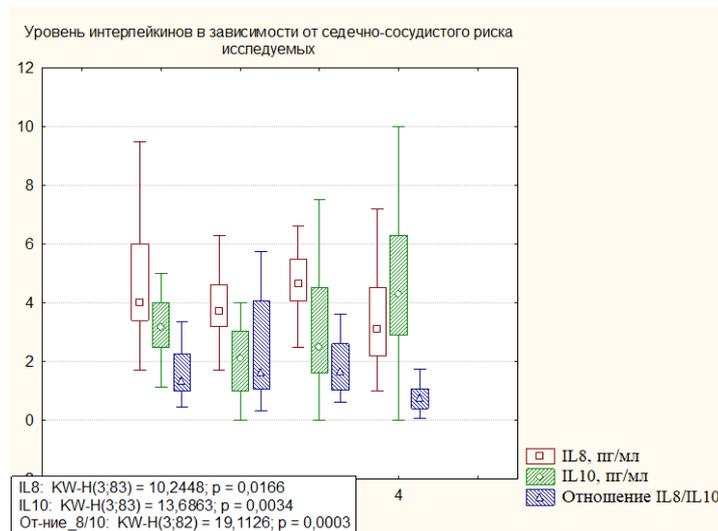


Рисунок 4 – Уровни IL-8, -10, отношение IL-8/IL-10 в зависимости от ССР, где 1- низкий риск, 2- средний риск, 3 – высокий риск, 4 – очень высокий риск.

3.2. Характеристика изменений PCSK9 и маркеров воспаления при поражении органов мишеней у пациентов с АГ

3.2.1. Особенности суточного мониторирования артериального давления в изучаемых группах

Анализ результатов суточного мониторирования 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, таблица 6).

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи ночного снижения САД с ХС ($r=0,838$; $p=0,019$), ЛПНП ($r=0,931$; $p=0,002$), IL-8 ($r=0,7619$; $p=0,047$); ночного снижения ДАД с ХС ($r=0,780$; $p=0,038$), ЛПНП ($r=0,885$; $p=0,008$), PCSK9 ($r=-0,657$; $p=0,039$).

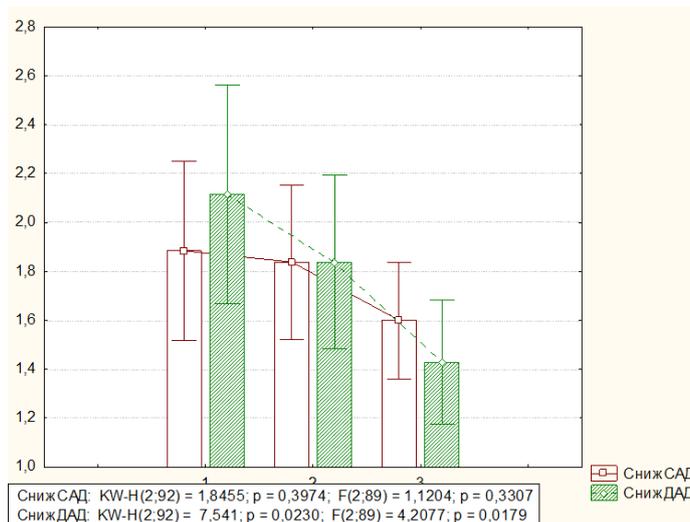


Рисунок 5 – Показатели степени снижения САД и ДАД (мм рт. ст.) в исследуемых группах.

Таблица 6 – Особенности суточного мониторирования АД в изучаемых группах

Группы / Параметры	1 группа (n=53)	2 группа (n=47)	3 группа (n=62)	p- значение t-test
1	2	3	4	5
САД бодр., мм рт. ст. (100-135), Me (Q1; Q3)	124,0 (115,0;138,0)	126,0 (117,0;133,0)	129,0 (120,0;138,0)	p1-2=0,9 p2-3=0,08 p1-3=0,1
ДАД бодр., мм рт. ст. (85-90), Me (Q1; Q3)	75,0 (72,0;82,0) *	78,0 (74,0;86,0)	81,0 (77,0;85,0) *	p1-2=0,08 p2-3=0,06 p1-3=0,0003
ПАД бодр., мм рт. ст. (< 46), Me (Q1; Q3)	49,0 (43,0;55,0)	48,0 (39,0;53,0)	47,0 (41,0;52,0)	p1-2=0,1 p2-3=0,6 p1-3=0,2
САД сон., мм рт. ст. (85-115), Me (Q1; Q3)	115,0 (103,0; 130,0)	112,0 (106,0;124,0)	117,0 (106,0;125,0)	p1-2=0,6 p2-3=0,5 p1-3=0,9
ДАД сон., мм рт. ст. (48-75), Me (Q1; Q3)	66,0 (60,0;76,0) *	70,0 (60,0,78,0)	72,0 (67,0;80,0) *	p1-2=0,1 p2-3=0,3 p1-3=0,03
Вариабельность САД, мм рт. ст. (< 15), Me (Q1; Q3)	12,0 (9,0;15,0)	11,0 (9,0;13,0)	11,0 (10,0;13,0)	p1-2=0,08 p2-3=0,3 p1-3=0,3
Вариабельность ДАД мм рт. ст. (< 14), Me (Q1; Q3),	9,0 (8,0;11,0)	9,0 (8,0;10,0)	10,0 (8,0;11,0)	p1-2=0,3 p2-3=0,4 p1-3=0,8
Индекс времени САД, % (< 15), Me (Q1; Q3)	12,0 (0;37,0)	6,0 (0;41,0)	14,0 (1,0;31,0)	p1-2=0,6 p2-3=0,8 p1-3=0,7
Индекс времени ДАД, % (15-30), Me (Q1; Q3)	4,0 (0;15,0)	9,0 (1,0;33,0)	11,0 (5,0;28,0)	p1-2=0,2 p2-3=0,9 p1-3=0,2
Утренний подъем по Карио, мм рт. ст., (< 37), Me (Q1; Q3)	16,0 (5,0;38,0)	18,0 (16,0;20,0)	13,0 (11,0;17,0)	p1-2=0,8 p2-3=0,2 p1-3=0,4
Ночное снижение САД мм рт. ст., (10-20), Me (Q1; Q3)	12,5 (5,0;19,0)	12,0 (8,0;17,0)	14,0 (10,0;17,0)	p1-2=0,6 p2-3=0,7 p1-3=0,4
Ночное снижение ДАД мм рт. ст., (10-20), Me (Q1; Q3)	9,50 (3,0;15,0) *	9,0 (6,0;13,0)	10,0 (6,0;15,0) *	p1-2=0,8 p2-3=0,8 p1-3=0,04

*- статистически значимые различия между группами пациентов

НЛО 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 гипертензии и атерогенеза.

При внутригрупповом анализе:

в 1 группе выявлены взаимосвязи: САД день и соотношения IL-8/IL-10 ($r=-0,503$; $p=0,039$); ПАД со стажем АГ ($r=0,998$; $p=0,039$); утреннего подъема АД по Карио и IL-10 ($r=-0,998$; $p=0,036$);

во 2 группе выявлены следующие взаимосвязи: среднее ДАД в ночное время с возрастом ($r=-0,975$; $p=0,037$); ДАД с IL-10 ($r=-0,926$; $p=0,023$); Ночное снижение САД взаимосвязано с ХС и ЛПНП ($r=0,986$; $p=0,002$; $r=0,987$; $p=0,002$), с IL-8 ($r=0,963$; $p=0,008$); ночное снижение ДАД с ХС и ЛПНП ($r=0,942$; $p=0,017$; $r=0,906$; $p=0,034$); вариабельность САД с IL-10 ($r=-0,908$; $p=0,033$), с отношением IL-8/IL-10 ($r=0,939$; $p=0,018$); вариабельность ДАД с СКФ ($r=0,970$; $p=0,006$); утренний подъем по Карио с ТГ ($r=-0,898$; $p=0,039$);

в 3 группе выявлены взаимосвязи: ПАД с ИМТ ($r=0,999$; $p=0,001$), САД в ночное время со стажем АГ и ИМТ ($r=0,989$; $p=0,011$; $r=0,962$; $p=0,038$).

Показатели СМАД пациентов не различались в зависимости от статуса курения, длительности АГ, ИМТ и степени ожирения.

Нарушения циркадного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время ассоциируются с более частым поражением органов-мишеней, повышенным риском развития ИБС и смертности от инфаркта миокарда [57]. Суточный профиль АД по группам представлен на рисунках 6 – 8.

У пациентов 3 группы с наибольшими значениями PCSK9 неизменный профиль САД встречался чаще в сравнении с пациентами 1 и 2 групп (на 8,1% и 7,7% соответственно), не выявлены пациенты с чрезмерным снижением САД.

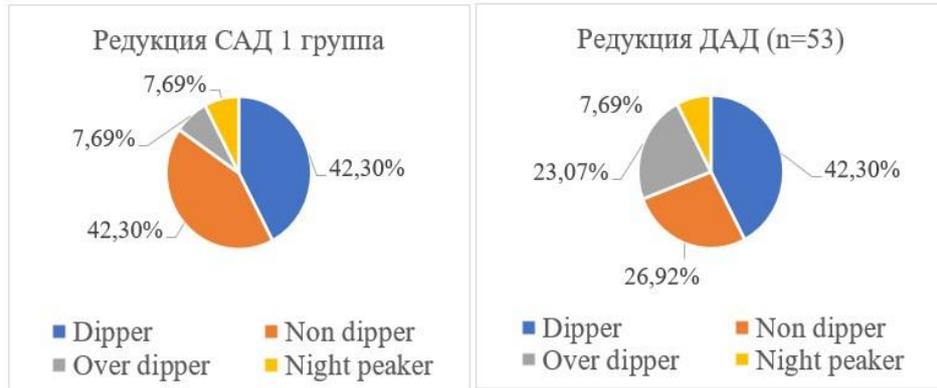


Рисунок 6 – Распределение степени снижения ночного САД и ДАД (мм рт. ст.) в группе 1 (n=53)

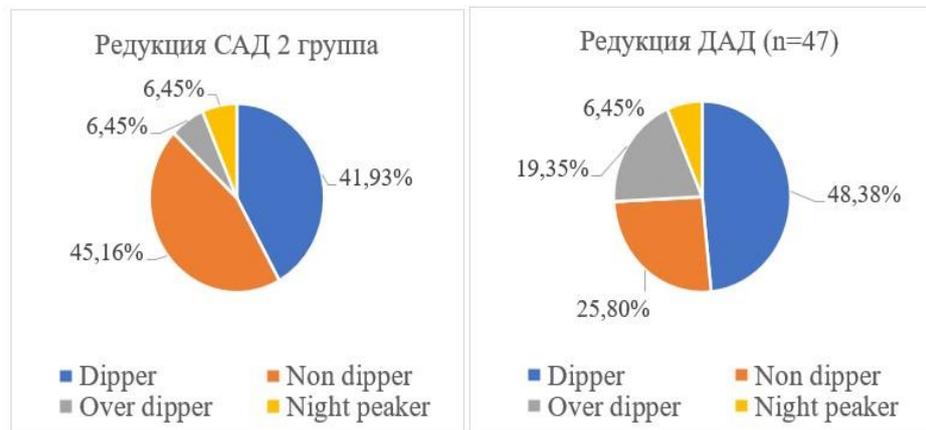


Рисунок 7 – Распределение степени снижения ночного САД и ДАД (мм рт. ст.) в группе 2 (n=47)

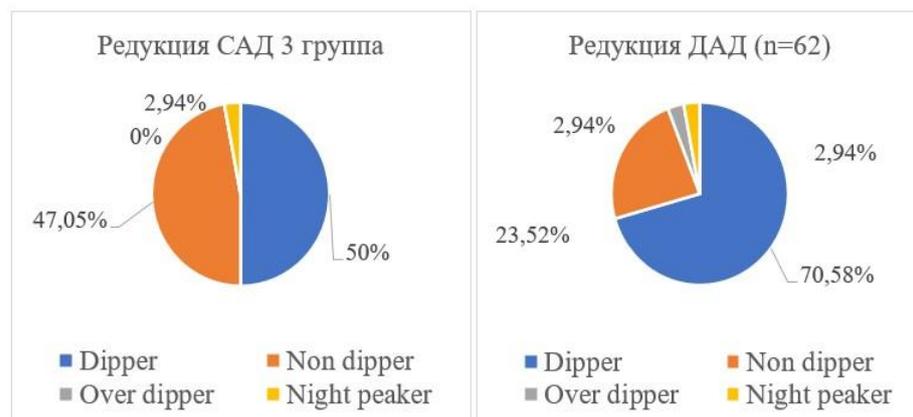


Рисунок 8 – Распределение степени снижения ночного САД и ДАД (мм рт. ст.) в группе 3 (n=62)

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 9), что свидетельствует об участии иммунологических механизмов в формировании данного хронотипа АГ.

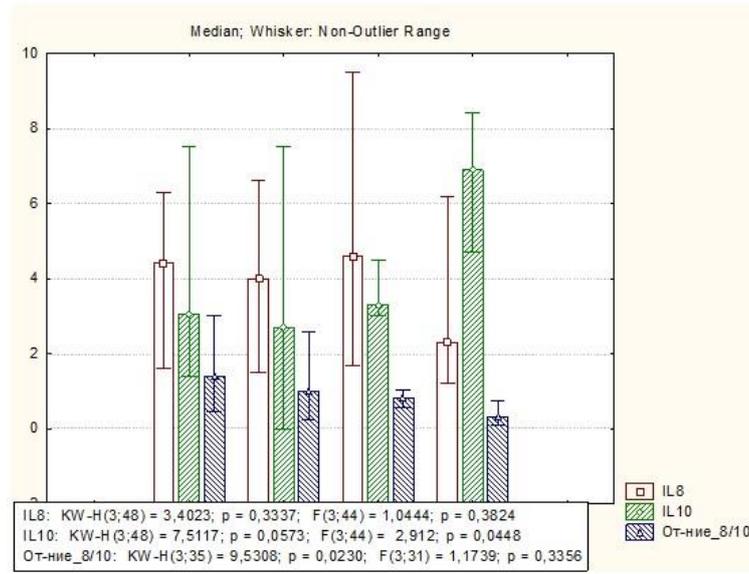


Рисунок 9 – Уровень цитокинового статуса (пг/мл) в зависимости от типа суточного профиля САД (мм рт. ст.), где 1- dipper; 2- non-dipper; 3-over-dipper; 4- night-peaker

3.2.2. Оценка вегетативного статуса и маркеров воспаления

До сих пор не выработано единого мнения о роли исследования вариабельности ритма сердца (ВРС) в диагностике и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным Р.И. Клегер и соавторы, временной показатель (SDNN, SDANN), оцениваемый за сутки, прогнозировал сердечно-сосудистые исходы в течение месяца при развитии острого ИМ.

По данным М.Л. Лорицио и соавторы, снижение показателя SDANN менее 70 мс повышает риск внезапной смерти у пациентов с ИБС в 4 раза. Снижение показателей ВРС объясняются дисфункцией миокардиальных рецепторов ВНС, что характерно для пациентов с ИМ, АГ, ИБС, с сердечной недостаточностью [45, 47]. Низкая ВРС по данным многочисленных исследований коррелировала с

высоким риском смертности, в т.ч. сердечно-сосудистой [7].

По данным А.М. Алиевой (2017), у пациентов с ХСН временные (SDNN, SDANN) и частотные (VLF, LF, LF/HF) параметры являются предикторами внезапной сердечной смерти [7, 8]. Низкая ВСР выступает как маркер прогрессирования ХСН [89, 94, 109, 111, 152, 241].

Согласно российским рекомендациям по ХМЭКГ, спектральная мощность (VLF, HF) описывает корреляцию между типами вегетативной модуляции, в большей мере симпатической, а также состояние РААС [45].

Мы изучили результаты ХМЭКГ исследуемых групп, наиболее значимые результаты представлены в таблице 7.

Анализируя полученные данные необходимо отметить снижение SDNNобщ, SDNNсон (p=0,01 и p=0,04 соответственно), rMSSDсон (p=0,03) у пациентов 3 группы в сравнении с 1 группой. Параметры рNN50общ и рNN50бодр., (p=0,02; p=0,01); SDNNindсон снижены у пациентов 3 группы в сравнении со 2 группой.

VLFобщ., (p=0,01), HFсон, HFобщ., (p=0,01) HFбодр снижены у пациентов 2 группы в сравнении с 3 группой (p =0,02).

Таблица 7 – Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ 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
1	2	3	4	5
SDNNобщ, (мс)	159,0 (139,0;186,0) *	145,0 (117,0;166,0)	143,0 (120,0;161,0) *	p1-2=0,6 p2-3=0,7 p1-3=0,01
SDNNсон, (мс)	115,0 (90,0;134,0) *	109,0 (95,0;137,0) *	94,0 (87,0;107,0) *	p1-2=0,8 p2-3=0,04 p1-3=0,04
рNN50общ, %	9,0 (6,0;11,0)	10,0 (3,0;16,0) *	7,0 (2,0;12,0) *	p1-2=0,3 p2-3=0,02 p1-3=0,09
рNN50бодр, %	3,0 (1,0;7,0)	6,0 (2,0;13,0) *	3,0 (1,0;7,0) *	p1-2=0,1 p2-3=0,01 p1-3=0,3

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
гMSSD общ, (мс)	33,0 (27,0;39,0)	32,0 (23,0;40,0) *	28,0 (20,0;36,0) *	p1-2=0,4 p2-3=0,02 p1-3=0,06
гMSSD бодр, (мс)	23,0 (18,0;28,0)	26,0 (20,0;34,0) *	23,0 (18,0;28,0) *	p1-2=0,1 p2-3=0,02 p1-3=0,3
гMSSDсон, (мс)	43,0 (32,0;58,0) *	41,0 (28,0;58,0)	40,0 (24,0;46,0) *	p1-2=0,9 p2-3=0,06 p1-3=0,03
SDNNidx общ, (мс)	64,0 (53,0;70,0)	65,0 (50,0;74,0)	59,0 (50,0;64,0)	p1-2=0,7 p2-3=0,05 p1-3=0,1
SDNNidx сон	73,0 (56,0;92,0)	77,0 (59,0;93,0) *	65,0 (58,0;71,0) *	p1-2=0,7 p2-3=0,02 p1-3=0,06
SDANN общ, (мс)	137,0 (124,0;170,0) *	126,0 (96,0;143,0) *	130,0 (106,0;146,0)	p1-2=0,01 p2-3=0,3 p1-3=0,2
SDANN бодр, (мс)	96,0 (85,0;126,0) *	88,0 (72,0;100,0) *	98,0 (79,0;113,0)	p1-2=0,04 p2-3=0,2 p1-3=0,2
SDANN сон, (мс)	70,0 (52,0;90,0)	75,0 (56,0;84,0)	57,0 (45,0;79,0)	p1-2=0,6 p2-3=0,1 p1-3=0,1
VLFобщ, (мс ²)	3356,0 (2302,0;4360) *	3357 (1960,0;4744) *	2657,0 (1985,0;3723,0) *	p1-2=0,7 p2-3=0,01 p1-3=0,04
VLFбодр, (мс ²)	2289,0 (1660,0;3210,0) *	2280,0 (1433,0;3984,0)	2053,0 (1357,0;2790,0) *	p1-2=0,6 p2-3=0,09 p1-3=0,02
VLFсон, (мс ²)	4779,0 (2955,0;6097,0)	5203,0 (2620,0;7583,0) *	3767,0 (2682,0;4840,0) *	p1-2=0,7 p2-3=0,003 p1-3=0,02
HFобщ, (мс ²)	342,0 (225,0;499,0) *	309,0 (159,0;538,0) *	254,0 (127,0;375,0) *	p1-2=0,6 p2-3=0,01 p1-3=0,01
HFбодр, (мс ²)	166,0 (96,0;329,0)	156,0 (128,0;403,0) *	168,0 (89,0;243,0) *	p1-2=0,5 p2-3=0,02 p1-3=0,07
HFсон, (мс ²)	491,0 (268,0;926,0) *	517,0 (277,0;1012,0) *	380,0 (172,0;638,0) *	p1-2=0,7 p2-3=0,02 p1-3=0,01

Окончание таблицы 7

1	2	3	4	5
Циркадный индекс, %	127,0 (120,0;136,0) *	122,0 (116,0;129,0)	122,0 (117,0;128,0) *	p1-2=0,8 p2-3=0,9 p1-3=0,03

*- статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных

HF общий у пациентов 1 группы максимальный ($p = 0,01$).

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 (рисунки 10 – 12).

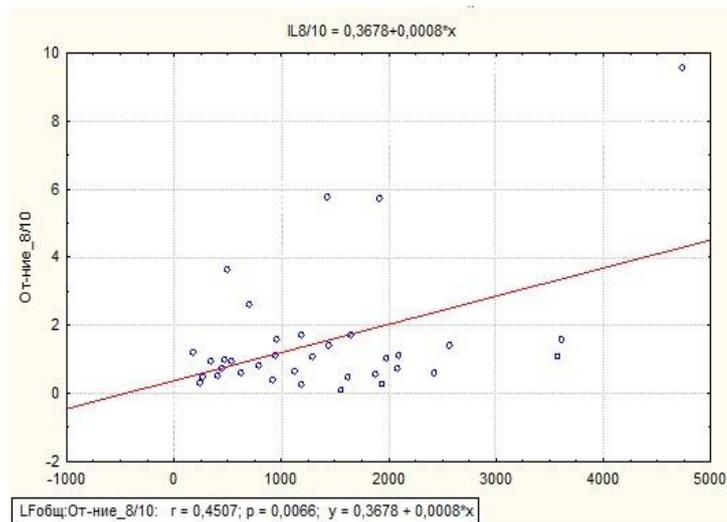


Рисунок 10 – Цитокиновый дисбаланс IL8/IL10 в зависимости от частотных составляющих симпатического влияния (LFобщ(мс²))

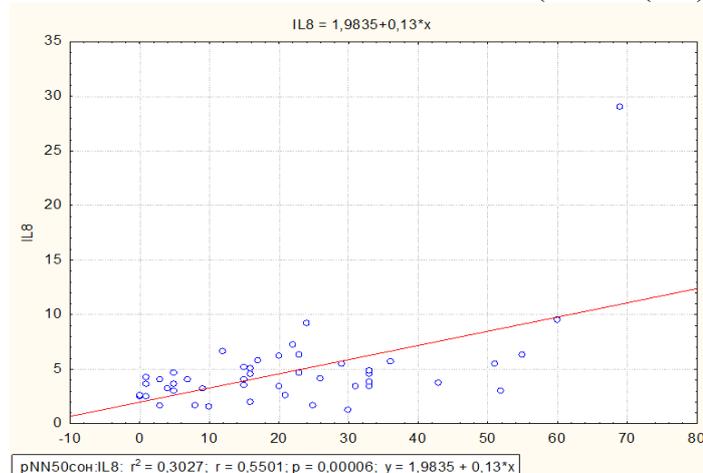


Рисунок 11 – Показатели изменения уровня IL-8 (пг/мл) в зависимости от степени выраженности синусовой аритмии (pNN50 (%)) в ночное время

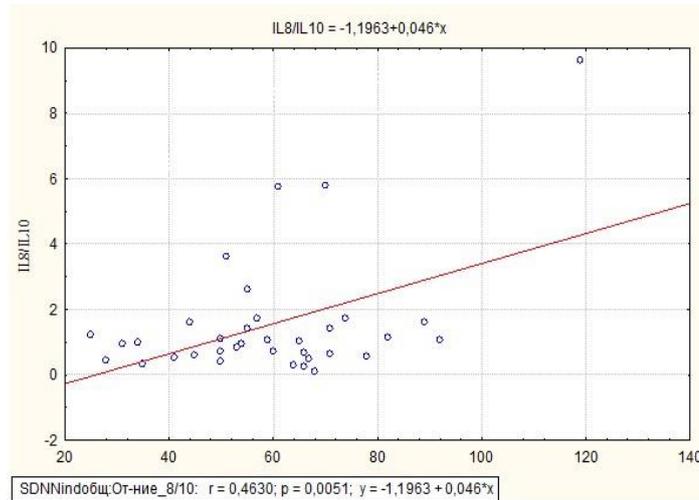


Рисунок 12 – Цитокиновый дисбаланс IL8/IL10 в зависимости в зависимости от парасимпатического влияния (SDNN idx. общ)

3.2.3. Взаимосвязь уровня PCSK9, маркеров воспаления со структурно-функциональными изменениями миокарда

Артериальная гипертония является основой сердечно-сосудистого ремоделирования. Увеличение массы миокарда при АГ снижает коронарный резерв, что неизбежно приводит к прогрессированию атеросклероза и увеличению ССР.

Проведенный нами корреляционный анализ параметров СМАД выявил прямые взаимосвязи ДАД и ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, ИОТЛЖ ($r=0,815$; $p=0,025$; $r=0,923$; $p=0,003$; $r=0,843$; $p=0,017$); индекса времени САД и ТЗСЛЖ ($r=0,765$; $p=0,045$); индекса времени ДАД и ИММЛЖ и ТЗСЛЖ с ($r=0,833$; $p=0,020$; $r=0,830$; $p=0,021$).

На предыдущих этапах анализа данных мы установили, что для пациентов с АГ и высоким уровнем PCSK9 неизменный профиль САД встречался чаще в сравнении с пациентами 1 и 2 групп (на 8,07% и 7,7% соответственно). Неизменный суточный профиль ДАД определялся чаще ($p=0,04$) на 28,28% и 22,2% чем у пациентов других групп, не выявлены пациенты с чрезмерным снижением САД. Поэтому логично предположить, что у исследуемых 3 группы поражение органов, ассоциированное с АГ и атеросклерозом, будут менее выражены, чем у исследуемых с более низкими значениями PCSK9.

Однако, в нашем исследовании у пациентов 3 группы была статистически больше ИММЛЖ, в сравнении с пациентами других групп (рисунок 13).

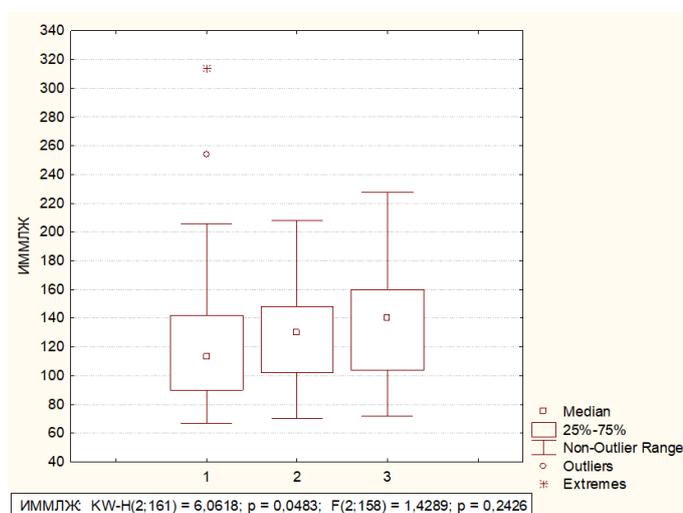


Рисунок 13 – Показатели ИММЛЖ (г/м²) в зависимости от уровня PCSK9 (нг/мл)

При проведении корреляционного анализа данных выявлены взаимосвязи ИММЛЖ с возрастом ($r=0,494$; $p=0,0001$); длительностью АГ ($r=0,504$; $p=0,0001$); с уровнем глюкозы крови ($r=0,242$; $p=0,047$); МАУ ($r=0,281$; $p=0,020$), СКФ ($r=-0,238$; $p=0,002$).

Толщина ЗСЛЖ была взаимосвязана с возрастом ($r=0,450$; $p=0,0001$); с длительностью АГ ($r=0,556$; $p=0,0001$); ИМТ ($r=0,3294$; $p=0,006$); МАУ ($r=0,3137$; $p=0,009$) и СКФ ($r=-0,2042$; $p=0,009$). ИОТ ЛЖ взаимосвязан с возрастом ($r=0,4640$; $p=0,0001$); длительностью АГ ($r=0,571$; $p=0,0001$); МАУ ($r=0,336$; $p=0,005$) и СКФ ($r=-0,228$; $p=0,004$).

При внутригрупповом анализе:

в 1 группе статистически значимых взаимосвязей с клинико-лабораторными данными не выявлено;

во 2 группе выявлены взаимосвязи: ИММЛЖ и СКФ ($r=0,9991$; $p=0,026$);

в 3 группе выявлены взаимосвязи: ИММЛЖ и длительности АГ ($r=0,736$; $p=0,001$); толщины ЗСЛЖ с возрастом ($r=0,584$; $p=0,018$); длительностью АГ ($r=0,675$; $p=0,004$); ИОТ ЛЖ был взаимосвязан с возрастом ($r=0,563$; $p=0,023$); длительностью АГ ($r=0,529$; $p=0,035$).

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 14).

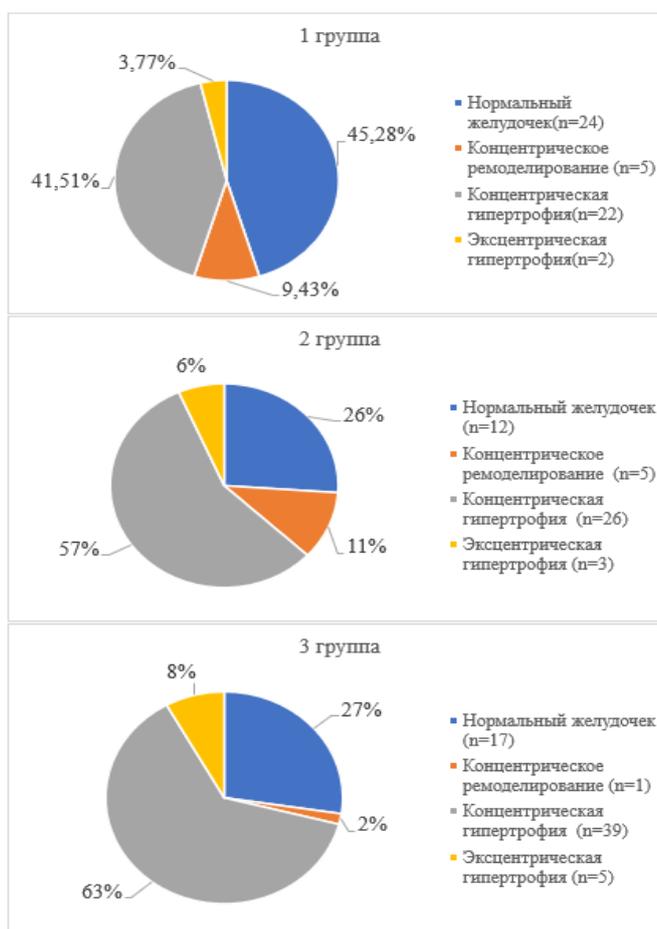


Рисунок 14 – Изменение геометрии левого желудочка в изучаемых группах

Далее мы изучили особенности уровня PCSK9 и интерлейкинов в зависимости от типа ремоделирования миокарда ЛЖ (рисунок 15).

У пациентов с ГЛЖ статистически незначимо ($p=0,07$) был более высокий уровень PCSK9 в сравнении с исследуемыми с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ (рисунок 16).

Уравнение линейной регрессии, описывающее взаимосвязь PCSK9 и типа ремоделирования ЛЖ: $y = 2,012 + 0,0008 * x$, где y – тип ремоделирования; x – PCSK9 ($r^2 = 0,024$; $r = 0,155$; $p = 0,050$).

Статистически значимые отличия и тенденции в изменении уровня интерлейкинов в зависимости от типа геометрии ЛЖ в изучаемых группах мы не выявили.

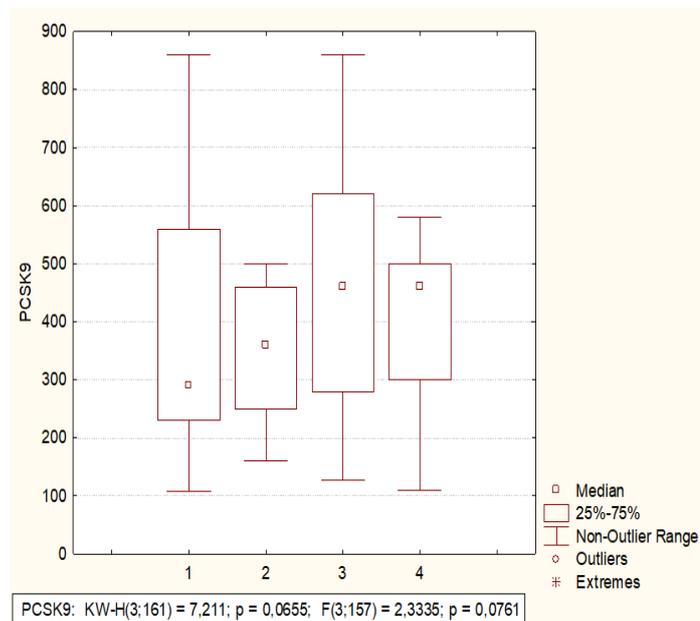


Рисунок 15 – Уровень PCSK9 в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ, где 1- нормальный желудочек; 2- концентрическое ремоделирование; 3-концентрическая гипертрофия; 4-эксцентрическая гипертрофия

Формирование ГЛЖ у больных АГ сопровождается прогрессирующими изменениям ВСР. Наибольшее снижение временных и частотных параметров ВСР характерно для концентрического типа ГЛЖ и отражает очень высокий риск сердечно-сосудистого события [91].

При проведении корреляционного анализа, нами выявлены наиболее тесные

взаимосвязи параметров ВСР и ЭХОКГ (таблица 8, рисунок 16).

Таблица 8 – Корреляционный анализ результатов исследования ВСР и параметров ЭХОКГ исследуемых группах

Показатели ХМЭКГ/ЭХОКГ	ИММЛЖ г/м ²	ИОТ
pNN50общ	r=-0,214; p=0,047	
LFбодр	r=-0,275; p=0,010	r=-0,276; p=0,047
HFобщ	r=-0,342; p=0,001	r=-0,264; p=0,008

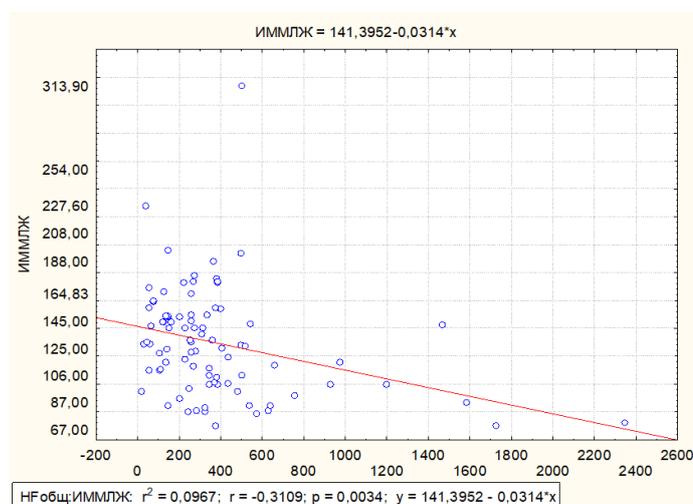


Рисунок 16 – Ремоделирование миокарда (ИММЛЖ (г/м²) в зависимости от парасимпатического влияния (HFобщ (мс²))

По литературным данным, ГЛЖ ассоциирована с высокой частотой каротидного атеросклероза. Жесткость сонных артерий, как маркер сосудистого повреждения, связана с концентрической гипертрофией независимо от клинических и гемодинамических параметров [21, 106, 134, 219, 249]. По данным Д. Джарох (2016) значимыми при определении ГЛЖ являются скорость пульсовой волны, индекс усиления отражения волн, САД более 150 мм рт. ст., ПАД более 54 мм рт. ст., увеличенный ТКИМ и наличие СД [249].

Результаты исследований пациентов с ремоделированием ЛЖ показали, что индекс коронарной кальцификации у них выше, чем у лиц с нормальной геометрией левого желудочка [75, 257]. Аналогичным образом, больший риск почечной конечной точки был выявлен при концентрической (ОР 2,33; 95% ДИ

1,44-3,80) и эксцентрической (ОР 2,30; 95% ДИ 1,42-3,74) ГЛЖ. Анализ чувствительности с использованием ГЛЖ и ИОТЛЖ отдельно показал, что ГЛЖ, но не ИОТЛЖ, была связана с более высоким кардиоренальным риском [107].

3.2.4. Уровни PCSK9, маркеры воспаления и функциональное состояние почек

Структурно-функциональные изменения почек, ассоциированные с АГ, связаны с увеличением сердечно-сосудистого риска. В нашем исследовании МАУ, как маркер эндотелиальной дисфункции, более 30 мг/г, статистически незначимо ($p > 0,05$) повышен у пациентов 1 и 3 групп (таблица 9).

Таблица 9 – Функциональное состояние почек в изучаемых группах по уровню PCSK9 (нг/мл)

Параметр / группа	1 группа (n=53)	2 группа (n=47)	3 группа (n=62)	p- значение t-test
МАУ мг/г, (M(SD))	32,08(18,92)	27,32(15,37)	33,35(19,5)	p1-2=0,2 p2-3=0,8 p1-3=0,2
СКФ мл/мин/1,73м ² (M(SD))	93,43(16,93)	89,82(15,8)	93,93(14,84)	p1-2=0,2 p2-3=0,8 p1-3=0,1

*- статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-3 группами больных

Показатели МАУ и СКФ исследуемых пациентов не различались в зависимости от статуса курения, длительности АГ, ИМТ и степени ожирения.

Показатели PCSK9 и маркеров воспаления в зависимости от функционального состояния почек представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Уровни PCSK9 и маркеров воспаления в зависимости от функционального состояния почек

Параметры	МАУ менее 30 мг/г	МАУ более 30 мг/г	p-значение ANOVA
PCSK9 нг/мл, Me (Q1; Q3)	290,0 (240;450)	260,0 (200; 400)	p=0,6
IL-8 пг/мл, Me (Q1; Q3)	4,1 (3; 5,2)	3,6 (2,6; 5,0)	p=0,3
IL-10 пг/мл, Me (Q1; Q3)	3,02 (1,6; 5)	3,5 (2,5; 4,7)	p=0,8
IL-8/IL-10, Me (Q1; Q3)	1,1 (0,6; 2,3)	0,91 (0,56; 1,41)	p=0,4

*- статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных

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.

Выявлена взаимосвязь МАУ с временными показателями ВСР – SDANN во время сна ($r=0,28$; $p=0,037$), рисунок 17.

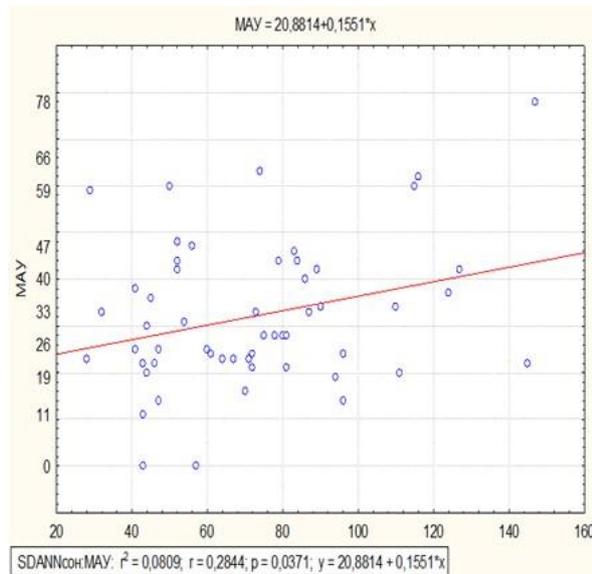


Рисунок 17 – Показатели МАУ в зависимости от стандартных отклонений от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R (SDANN) во время сна

При оценке распределение уровня СКФ в зависимости от сердечно-сосудистого риска исследуемых (рисунок 18), мы подтвердили, что СКФ статистически значимо снижается с ростом сердечно-сосудистого риска.

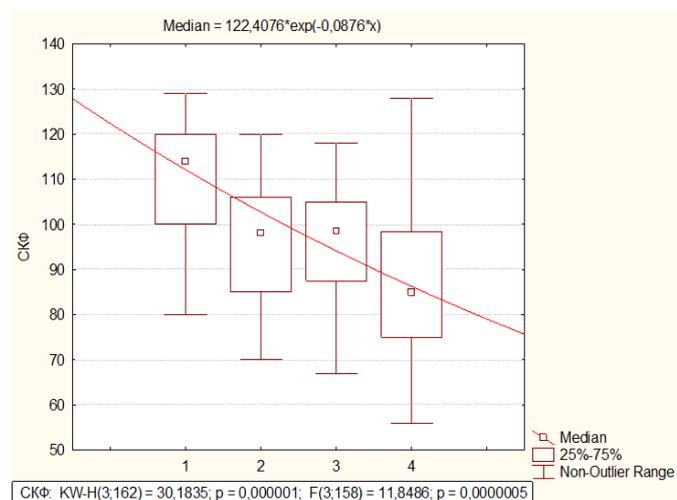


Рисунок 18 – Показатели СКФ в зависимости от ССР у пациентов с АГ, где 1- низкий риск, 2- средний риск, 3 – высокий риск, 4 – очень высокий риск

3.3 Изменение PCSK9 и маркеров воспаления у пациентов с АГ и атеросклерозом каротидных и коронарных артерий

3.3.1. Уровни PCSK9, интерлейкинов – 8, -10 и атеросклероз каротидных артерий

Известно, что динамика сердечно-сосудистых заболеваний ассоциирована с изменением эластичности артериальной стенки. Многочисленные исследования подтверждают, что субклинический атеросклероз (увеличение ТКИМ и АСБ в СА) свидетельствует о наличии коронарного атеросклероза и положительная предсказательная ценность ДС БЦС составляет 84 % [71, 114, 130, 141, 159, 223].

В разные периоды проведены 14 исследований, мета-анализ, включающий около 46 тысяч бессимптомных пациентов (ARIC, Cardiovascular Health Study, Rotterdam Study и др.), которым проведен скрининг ДС БЦС с измерением ТКИМ, с последующим наблюдением в течении 10 лет. Установлено, что увеличение ТКИМ ассоциировано с ростом ССР и является фактором риска развития ИМ, транзиторных ишемических атак, острого нарушения мозгового кровообращения [102, 122, 226, 253]. Напротив, мета-анализ, включающий 16 исследований, с выборкой около 37 тысяч пациентов, без подтвержденных ССЗ, показал, при повторных измерениях ТКИМ в течении 7 лет не обнаружено связи ТКИМ с риском ССС [123, 125, 254]. Согласно рекомендациям ESC 2016, 2021 г, определение АСБ в каротидных артериях рассматривается модифицирующим фактором ССР. Определение ТКИМ не рекомендуется для оценки ССР (класс рекомендаций III, уровень доказательности A). Именно наличие АСБ, согласно ESC по ведению больных с артериальной гипертензией 2018 и 2021 г, рекомендуется для оценки поражения органов, опосредованных гипертонией (ПООГ) у больных с АГ, не позволяя отнести ТКИМ к маркерам ССР [3].

В нашем исследовании ТКИМ исследуемых групп статистически значимо не отличалась (рисунок 19) и составляла соответственно: 1 группа - 1,2(0,33) мм; 2 группа 1,22(0,28) мм; 3 группа 1,19(0,22) мм.

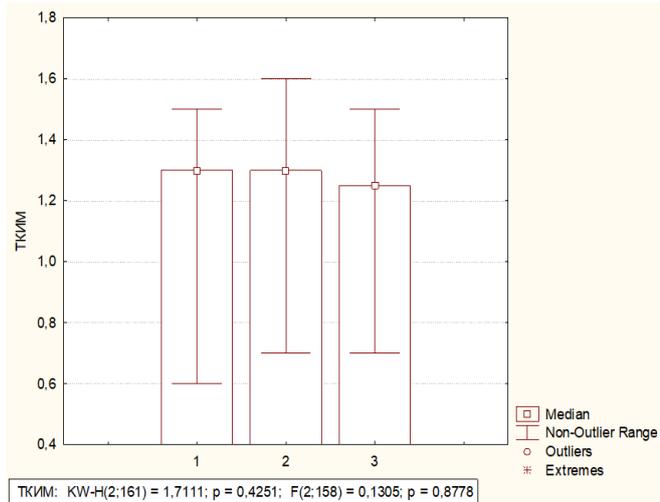


Рисунок 19 – Показатели ТКИМ (мм) в зависимости от уровня PCSK9 (нг/мл) в исследуемых группах

Корреляционный анализ данных выявил взаимосвязи ТКИМ с возрастом ($r=0,763$; $p=0,0001$); с длительностью артериальной гипертензии ($r=0,377$; $p=0,002$); с уровнем глюкозы крови ($r=0,240$; $p=0,049$); ИММЛЖ, ИОТЛЖ ($r=0,5031$; $p=0,0001$; $r=0,398$; $p=0,001$). Вариабельность ДАД ($r=-0,657$; $p=0,039$) и СКФ ($r=-0,432$; $p=0,001$) обратно взаимосвязаны с ТКИМ. На рисунках 20 и 21 представлены 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.

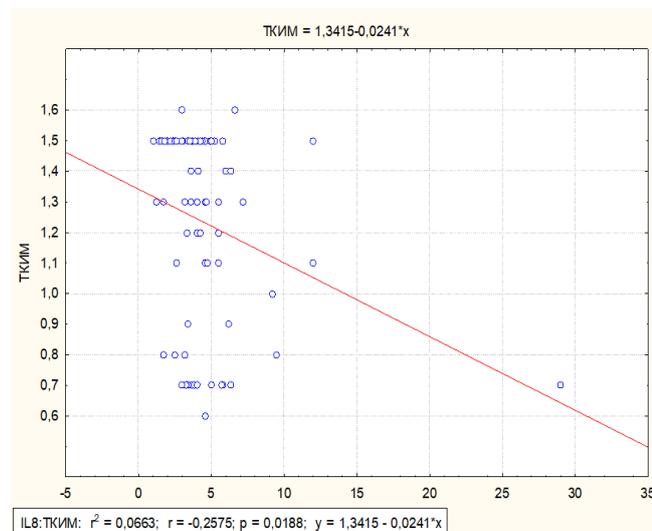


Рисунок 20 – Показатели обратной взаимосвязи уровня IL-8 (пг/мл) с ТКИМ (мм)

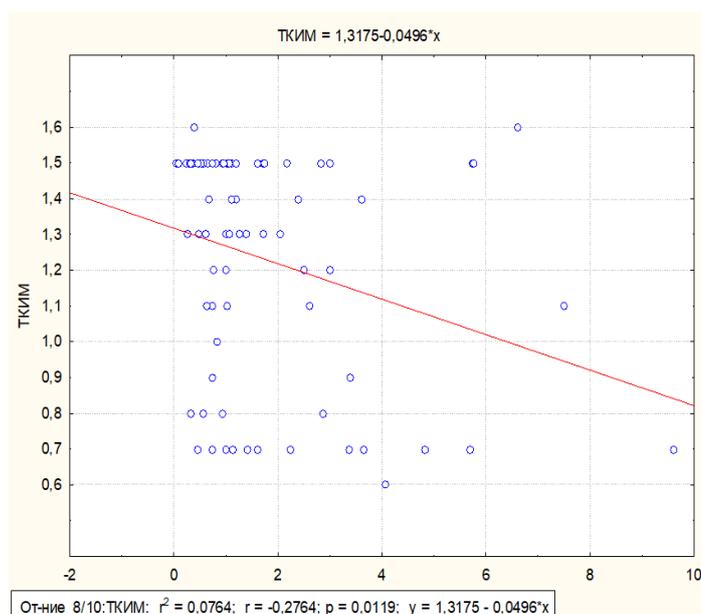


Рисунок 21 – Показатели обратной взаимосвязи отношения IL-8/IL-10 с ТКИМ (мм)

Внутригрупповой анализ показал:

в 1 группе взаимосвязи: ТКИМ с возрастом ($r=0,813$; $p=0,0001$); с длительностью АГ ($r=0,481$; $p=0,006$); с ИММЛЖ, ИОТЛЖ ($r=0,537$ $p=0,002$; $r=0,489$, $p=0,002$ соответственно); СКФ ($r=-0,498$; $p=0,016$);

во 2 группе выявлены: корреляции ТКИМ с возрастом ($r=0,742$; $p=0,001$); с ИММЛЖ ($r=0,649$; $p=0,04$) и СКФ ($r=-0,523$; $p=0,037$); IL-8 ($r=-0,498$; $p=0,050$); отношение IL-8/IL-10 также обратно взаимосвязаны с ТКИМ ($r=-0,758$; $p=0,001$);

в 3 группе ТКИМ статистически значимо взаимосвязана с возрастом ($r=0,768$; $p=0,011$); с относительной толщиной ЛЖ ($r=0,618$; $p=0,011$), индексом времени САД ($r=0,985$; $p=0,014$).

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 22, 23). Т.е. более высокий уровень PCSK9 может

быть ассоциирован с более распространенным и тяжелым поражением БЦС.

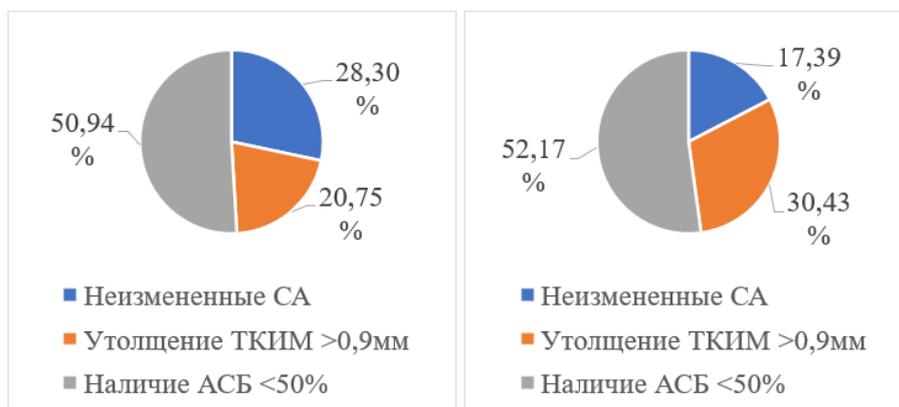


Рисунок 22 – Показатели распределения изменений ТКИМ (мм) в 1 (n=53) и 2 (n=47) группах

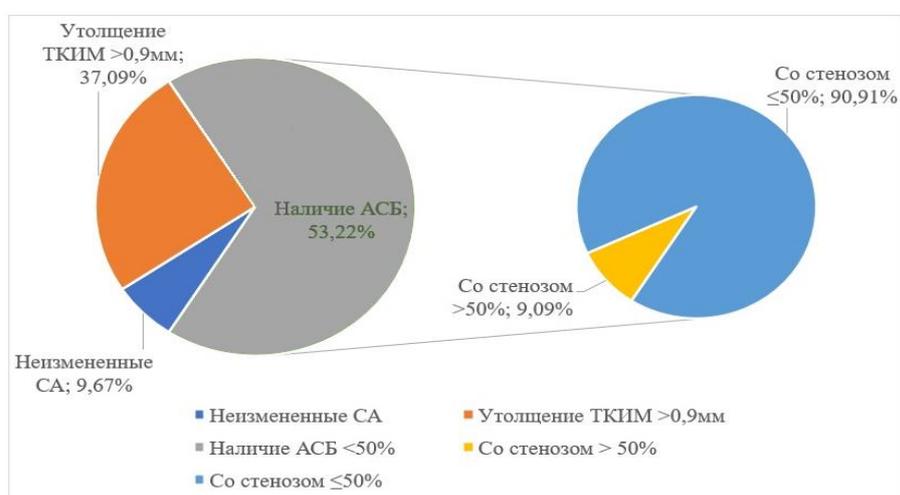


Рисунок 23 – Распределение изменений ТКИМ (мм) в 3 группе (n=62)

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 24). Уровень IL-8 был статистически значимо выше у пациентов с неизменным ТКИМ, а уровень IL-10 статистически незначимо выше у пациентов с АСБ (рисунок 24, 25; таблица 11).

При внутригрупповом анализе данных:

в первой группе не выявлены взаимосвязи уровня PCSK 9, интерлейкинов и типа изменения ТКИМ;

Во второй группе у пациентов с нормальной ТКИМ был статистически

значимо увеличен IL-8 в сравнении с пациентами утолщением ТКИМ и АСБ ($p=0,04$).

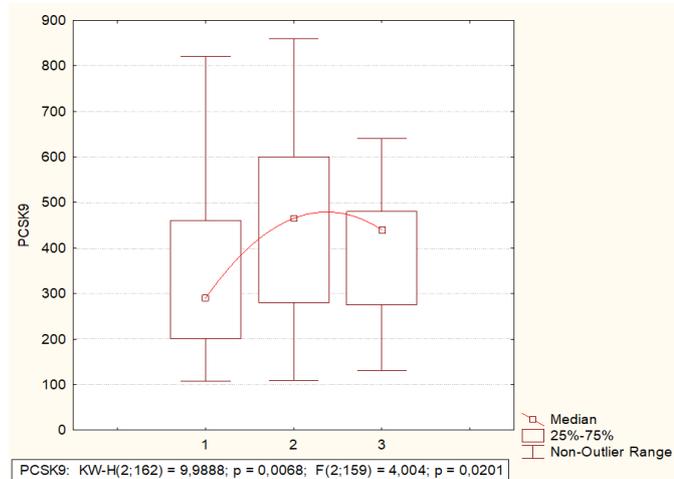


Рисунок 24 – Показатели изменений уровня PCSK9 (нг/мл) в зависимости от степени изменений ТКИМ (мм), где 1-нет увеличения ТКИМ; 2- утолщение ТКИМ; 3-наличие АСБ

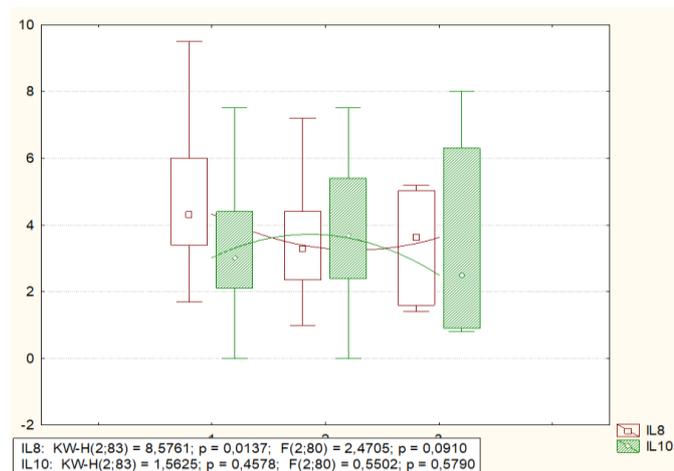


Рисунок 25 – Интерлейкины (IL-8, IL- 10 (пг/мл) в зависимости от типа изменений ТКИМ (мм), где 1-нет увеличения ТКИМ; 2- утолщение ТКИМ; 3-наличие АСБ

В третьей группе у пациентов с утолщением ТКИМ уровень IL-10 статистически был значимо ниже в сравнении с пациентами с наличием АСБ в СА ($p=0,04$). Корреляции не выявлены.

У пациентов с АСБ более 50% были самые высокие показатели ночного снижения ДАД и пульсового АД (рисунок 26, 27).

Таблица 11 – Показатели PCSK9 (нг/мл), IL-8,10 (пг/мл) в зависимости от изменений ТКИМ (мм) в изучаемых группах

Лабораторные параметры по группам/состояние сонных артерий (СА)		Норма ТКИМ (А)	Утолщение ТКИМ (В)	Наличие АСБ в СА (С)	p- значение t-test
1 группа n=53	PCSK9 нг/мл, Me (Q1; Q3)	200 (160; 240)	207 (180; 250)	238 (170;260)	pA-B=0,5 pA-C=0,4 pB-C=0,9
	IL-8 пг/мл, Me (Q1; Q3)	3,65 (3,20;4,60)	5,5 (2,35;6,2)	3,37 (2,2;4,5)	pA-B=0,1 pA-C =0,7 pB-C =0,4
	IL-10 пг/мл, Me (Q1; Q3)	2,80 (2,0;4,0)	4,3 (2,7;7,5)	3,4 (2,3;5,0)	pA-B =0,1 pA-C =0,3 pB-C =0,9
	IL-8/IL-10, Me (Q1; Q3)	1,14 (0,9;1,61)	0,78 (0,54;1,2)	0,87 (0,5;1,5)	pA-B =0,7 pA-C =0,8 pB-C =0,8
2 группа n=47	PCSK9 нг/мл, Me (Q1; Q3)	360 (290; 455)	420 (375; 420)	400 (312; 460)	pA-B =0,5 pA-C =0,9 pB-C =0,4
	IL-8 пг/мл, Me (Q1; Q3)	7,6 (4,75;19,25) *	4,7 (4,2;6,3)	3,0 (2,2;5,5) *	pA-B =0,1 pA-C =0,04 pB-C =0,7
	IL-10 пг/мл, Me (Q1; Q3)	2,07 (1,06;3,16)	2,6 (2,1;4,0)	3,65 (2,1;6,3)	pA-B =0,1 pA-C =0,9 pB-C =0,3
	IL-8/IL-10, Me (Q1; Q3)	9,6 (9,6;9,6)	1,06 (0,81;1,3)	1,11 (0,4;2,1)	pA-B =0,06 pA-C =0,06 pB-C =0,9
3 группа n=62	PCSK9 нг/мл, Me (Q1; Q3)	660 (540; 820)	620 (500;740)	820 (520;860)	pA-B =0,9 pA-C =0,05 pB-C =0,05
	IL-8 пг/мл, Me (Q1; Q3)	4,0 (4,0;4,0)	3,4 (3,4;3,4)	3,5 (2,6;4,0)	pA-B =0,6 pA-C =0,6 pB-C =0,9
	IL-10 пг/мл, Me (Q1; Q3)	4,0 (4,0;4,0)	0,1 (0;1,0) *	5,4 (4,4;6,5) *	pA-B =0,9 pA-C =0,8 pB-C =0,04

* статистически значимые различия между группами

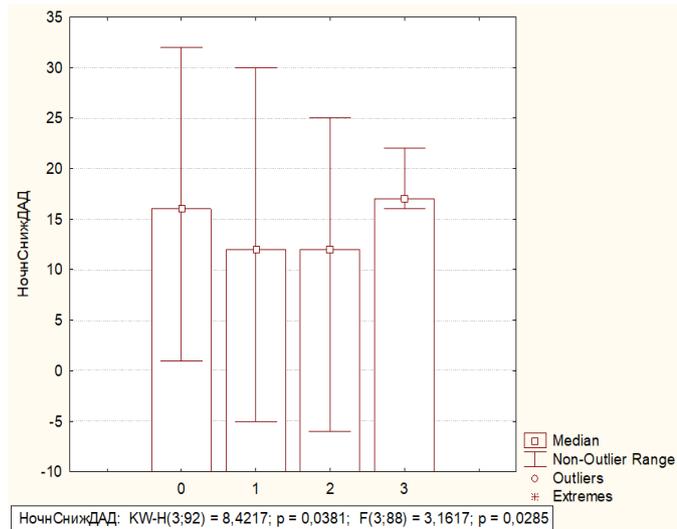


Рисунок 26– Показатели ночного снижения ДАД (мм рт. ст) с различными типами изменения ТКИМ (мм), где 0-нет увеличения ТКИМ; 1- утолщение ТКИМ; 2-наличие АСБ менее 50%; 3- наличие АСБ более 50%.

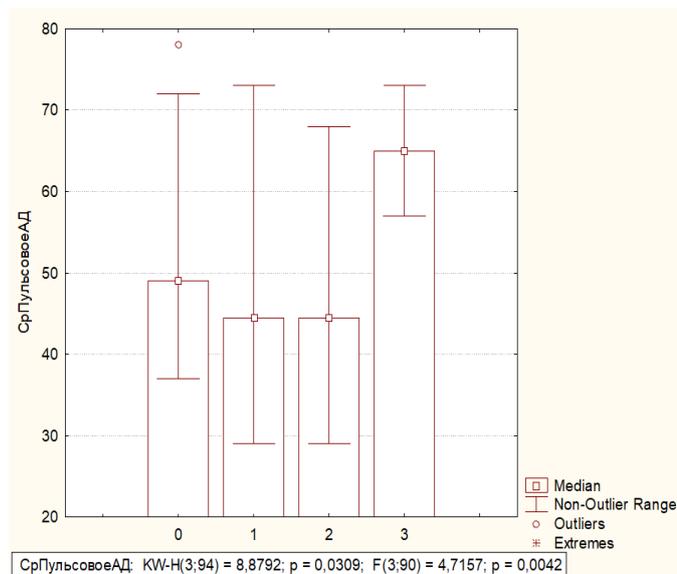


Рисунок 27 – Показатели среднего пульсового АД (мм) с различными типами изменения ТКИМ (мм), где 0-нет увеличения ТКИМ; 1- утолщение ТКИМ; 2-наличие АСБ менее 50%; 3- наличие АСБ более 50%.

У пациентов с АСБ отмечались самые низкие показатели SDNNобщ и rMSSDобщ: (рисунок 28). Выявлены корреляции ТКИМ и маркеров вегетативного дисбаланса (рисунки 29-32).

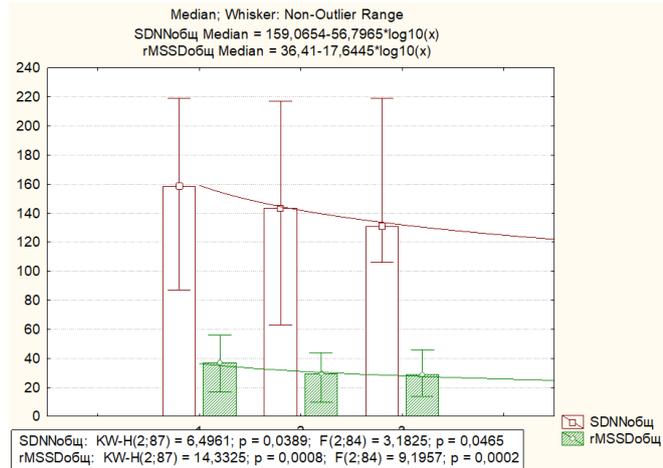


Рисунок 28 – Показатели ХМЭКГ: стандартное отклонение от синусовых интервалов R-R (SDNN (мс) и среднеквадратичного различия R-R (rMSSD (мс) с различными типами изменения ТКИМ (мм), где 1-нет увеличения ТКИМ; 2- утолщение ТКИМ; 3-наличие АСБ.

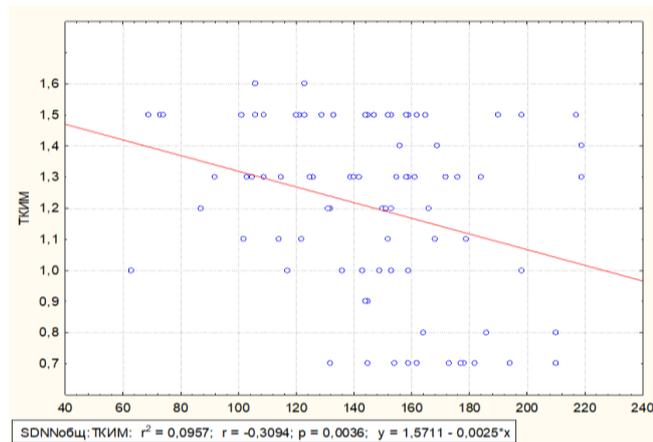


Рисунок 29 – Показатели взаимосвязи стандартного отклонения от синусовых интервалов R-R (SDNN (мс) и ТКИМ (мм)

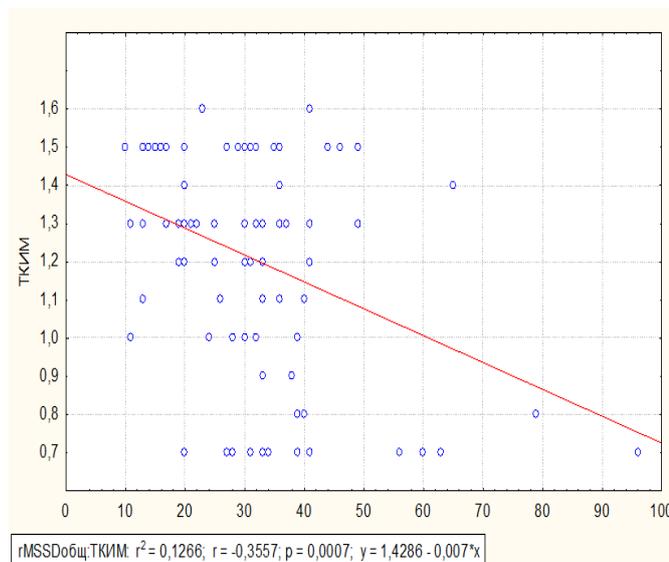


Рисунок 30 – Показатели обратной взаимосвязи среднеквадратичного различия R-R (rMSSD (мс) и ТКИМ (мм)

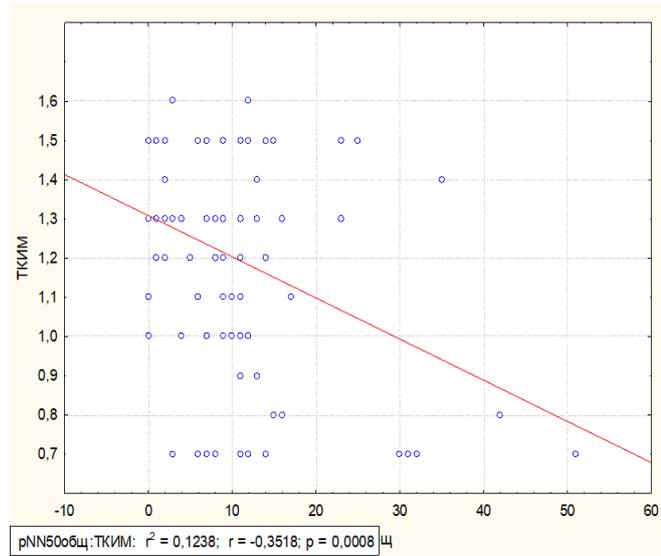


Рисунок 31 – Показатели обратной взаимосвязи степени синусовой аритмии (рNN50 (%)) и ТКИМ (мм)

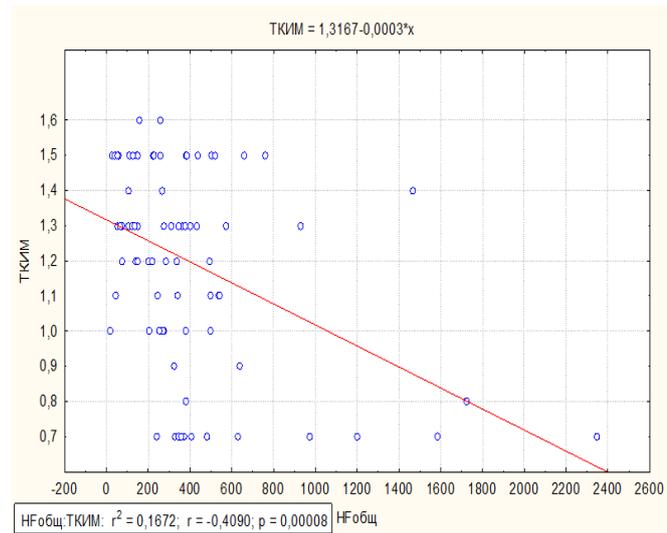


Рисунок 32 – Показатели обратной взаимосвязи парасимпатического влияния (HF (мс²)) и ТКИМ (мм)

Выявлено, что по мере изменений в СА, снижаются показатели СКФ у пациентов с АГ (рисунок 33).

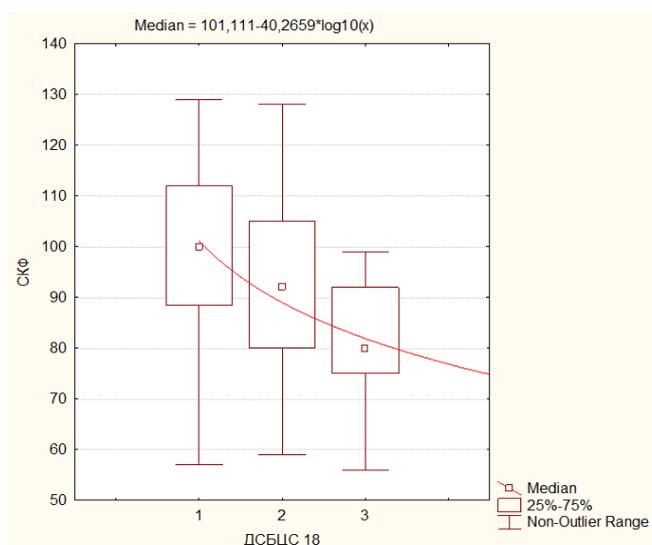


Рисунок 33 – Показатели СКФ в зависимости от наличия поражения сонных артерий, где 1-нет увеличения ТКИМ; 2- утолщение ТКИМ; 3-наличие АСБ.

3.3.2. Уровни PCSK9, интерлейкинов – 8, -10 и атеросклероз коронарных артерий

Анализ результатов коронароангиографии (КАГ), в зависимости от уровня PCSK9, не выявил статистически значимых различий в изучаемых группах (таблица 12, рисунок 34).

Неизмененные 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.

Таблица 12 – Процентные показатели (абсолютные значения) поражения КА в изучаемых группах

Поражение КА/группы	1 группа (n=53)	2 группа (n=47)	3 группа (n=62)
Неизмененные КА, %, (k/N)	28,30% (15)	40,43% (19)	27,41% (17)

Окончание таблицы 12

Поражение КА/группы	1 группа (n=53)	2 группа (n=47)	3 группа (n=62)
Извитость КА, %, (k/N)	20,75% (11)	17,02% (8)	29,03% (18)
Однососудистое поражение КА, %, (k/N)	Стеноз менее 50% 1,89%; (1)	-	Стеноз менее 50% 3,23%; (2)
	Стеноз более 50% 7,55% (4)	Стеноз более 50% 12,77% (6)	Стеноз более 50% 9,68% (6)
Многососудистое поражение КА, %, (k/N)	Стеноз менее 50% 1,89% (1)	Стеноз менее 50% 2,13% (1)	-
	Стеноз более 50% 39,62% (21)	Стеноз более 50% 27,66% (13)	Стеноз более 50% 30,65% (19)

Результаты КАГ в исследуемых группах представлены на рисунке 34.

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%.

Результаты представлены в таблицах 13, 14.

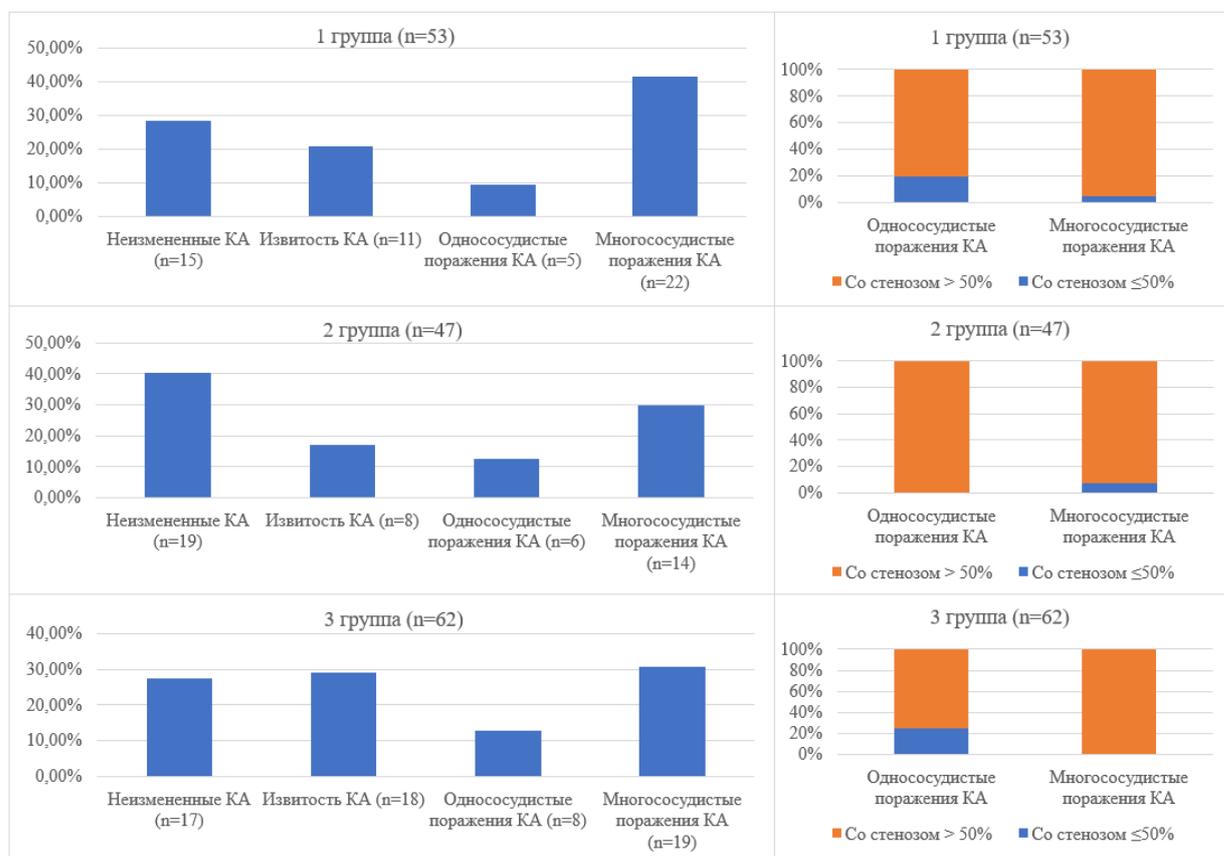


Рисунок 34 – Распределение изменений КА в исследуемых группах

Таблица 13 – Изменение уровня PCSK 9 и интерлейкинов в зависимости от наличия поражения коронарных артерий

Поражение КА/ лабораторные маркеры	PCSK9 (нг/мл)	IL-8 (пг/мл)	IL-10 (пг/мл)	Цитокиновый дисбаланс IL-8/IL-10
Неизмененные (А) КА Me (Q1; Q3)	440 (251;560)	4,1(3,4;6) *	2,9 (1,6;4)	1,13 (0,73;1,71)
Стеноз КА менее (В) 50% Me (Q1; Q3)	360 (280;600)	3,2(2,6;4,5)	2,3(2,1;2,6)	1,61 (1,2;2,5)
Стеноз КА более (С) 50% Me (Q1; Q3)	370 (240;540)	3,03(2;4,4) *	4,3(3,1;6,1)	0,73 (0,46;1,06)
р- значение t-test	рА-В=0,9 рВ-С=0,6 рА-С=0,5	рА-В=0,2 рВ-С=0,4 рА-С=0,006	рА-В=0,4 рВ-С=0,1 рА-С=0,07	рА-В=0,6 рВ-С=0,1 рА-С=0,05

*Статистически значимые различия выявлены между группами

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 35).

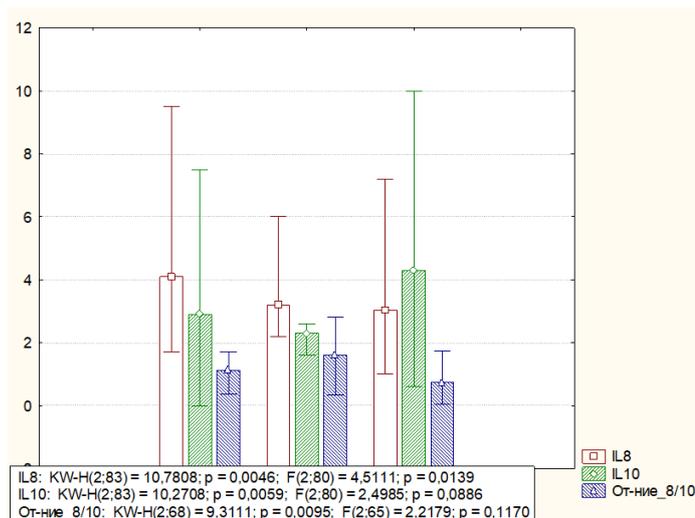


Рисунок 35 – Показатели уровней IL-8, 10 (пг/мл) и отношения IL8/IL-10 в зависимости от поражения КА, где А-неизмененные КА, В-стеноз КА менее 50%, С-стеноз КА более 50%

Таблица 14 – Изменение лабораторных факторов риска ССР в зависимости от поражения КА

Поражение КА/лабораторные показатели	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ЛПНП ммоль/л	Глюкоза ммоль/л	МАУ мг/г	СКФ мл/мин/1,73м ²
Неизмененные КА M(SD)) (A)	5,15 (1,03)	1,37 (0,67)	3,49 (0,96)	5,3 (0,54) *	30,36 (15,45)	96,7 (15,7) *
Стеноз КА менее 50% M(SD)) (B)	4,9 (0,61)	1,5 (0,69)	3,4 (0,71)	5,6 (0,72) *	25,9 (27,46)	91,9 (14,2)
Стеноз КА более 50% M(SD)) (C)	5,1(1,2)	1,65(1,03)	3,31(1,1)	5,77(1,4) *	33,02(17,9)	86,2 (14,6) *
p- значение t-test	pA-B=0,3 pB-C=0,5 pA-C=0,8	pA-B =0,3 pB-C =0,6 pA-C =0,05	pA-B =0,7 pB-C =0,7 pA-C =0,2	pA-B =0,04 pB-C =0,6 pA-C =0,005	pA-B =0,4 pB-C =0,3 pA-C =0,4	pA-B =0,2 pB-C =0,1 pA-C =0,0001

*-статистически значимые различия между группами

Липидный спектр (таблица 14) у пациентов с АГ и поражением КА не различался ($p > 0,05$), у пациентов со стенозом КА более 50% отмечался более высокий уровень глюкозы и более низкие показатели СКФ ($p < 0,05$), рисунок 36.

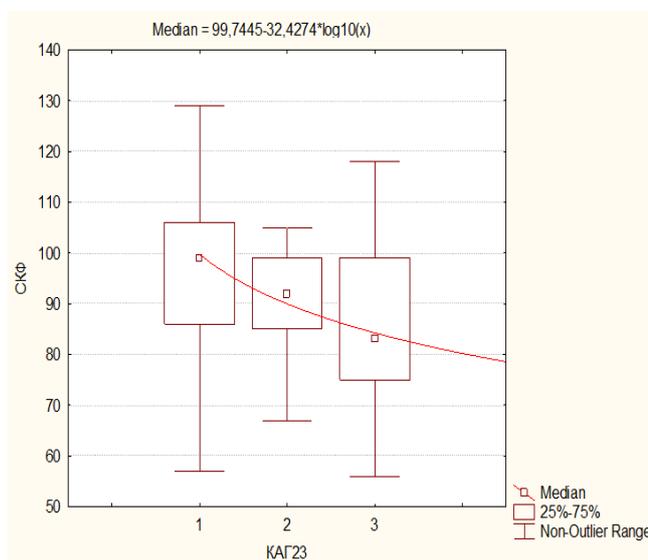


Рисунок 36 – Оценка СКФ в зависимости от КАГ у пациентов с АГ, где 1(A)- неизмененные КА, 2(B)- стеноз КА менее 50%, 3(C) – стеноз КА более 50%

Лабораторные показатели липидного спектра, маркеров воспаления и МАУ в зависимости от стратификации ССР, представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Изменение лабораторных показателей в зависимости от ССР

Лабораторные показатели/ стратификация ССР	Средний (M(SD))	Высокий(M(SD))	Очень высокий(M(SD))	p-значение ANOVA
PCSK9, нг/мл	435(190)	436,8(200)	412,4(215,6)	0,5
ХС, ммоль/л	5,1(1,03)	4,9(0,6)	5,1(1,2)	0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,4(0,9)	3,4(0,7)	3,3(1,2)	0,8
ТГ, ммоль/л	1,3(0,6)	1,5(0,6)	1,6(1,0)	0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,2(0,5) *, **	5,5(0,7) **	5,7(1,4) *	0,005/0,04
СОЭ	7,2(1,4) *	8,1(0,7) *	13,3(1,7) *	0,03/0,004
СРБ, мг/л	1,8(1,2) *	2,0(0,3)	6,5(3,6) *	0,03
IL-8, пг/мл	5,5(4,6)	3,7(1,3)	3,3(1,5)	0,006
IL-10, пг/мл	3,4(2,7)	2,6(1,5)	5,2(5,1)	0,007
IL-8/IL-10	2,4(2,0)	1,7(0,8)	1,1(1,0)	0,005
МАУ, мг/г	30(15,4)	25(17,4)	33(17,9)	0,4
СКФ, мл/мин/1,73м ²	96(15,7) *	91(14,1)	86(14,6) *	0,0001

*статистически значимые различия между средним и очень высоким ССР

**между средним и высоким ССР

Далее мы изучили особенности геометрии левого желудочка в зависимости от степени поражения КА и выявили, что пациенты со стенозом КА более 50% имели более высокие показатели ИММЛЖ и ИОТЛЖ в сравнении с пациентами с неизменными КА и стенозом менее 50% (рисунки 37, 38).

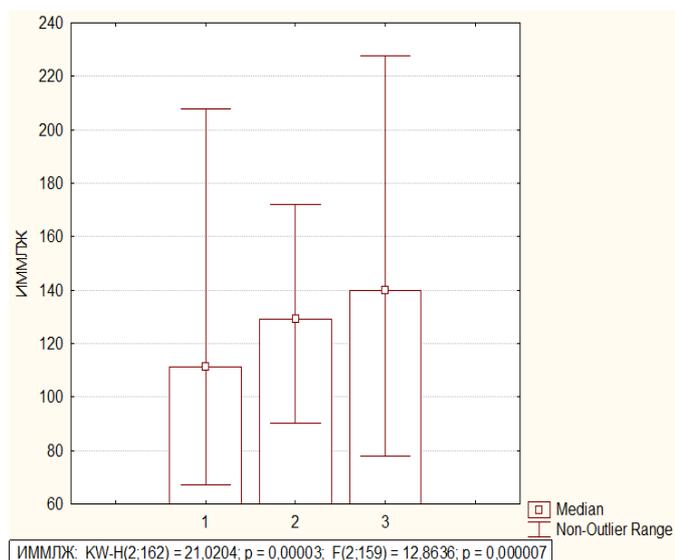


Рисунок 37 – Показатели ИММЛЖ (г/м²) в зависимости от степени поражения КА, где 1(А)-неизмененные КА; 2(В)- стеноз КА менее 50%; 3(С)- стеноз КА более 50%

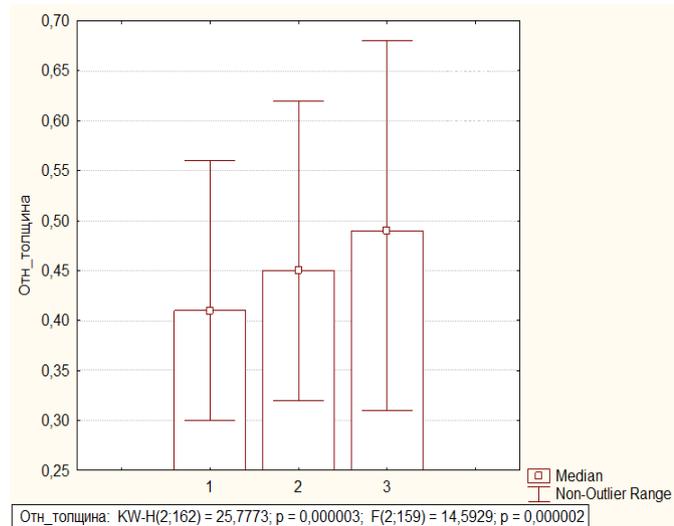


Рисунок 38 – Показатели ИОТ ЛЖ в зависимости от степени поражения КА, где 1(А)- неизменные КА; 2(В)- стеноз КА менее 50%; 3(С)- стеноз КА более 50%

Мы также изучили особенности ТКИМ в зависимости от степени поражения КА и выявили, что пациенты со стенозом КА более 50% имели более высокие показатели ТКИМ (рисунок 39). Для этой категории исследуемых также характерны гиперсимпатикотония и вегетативный дисбаланс (рисунки 40, 41).

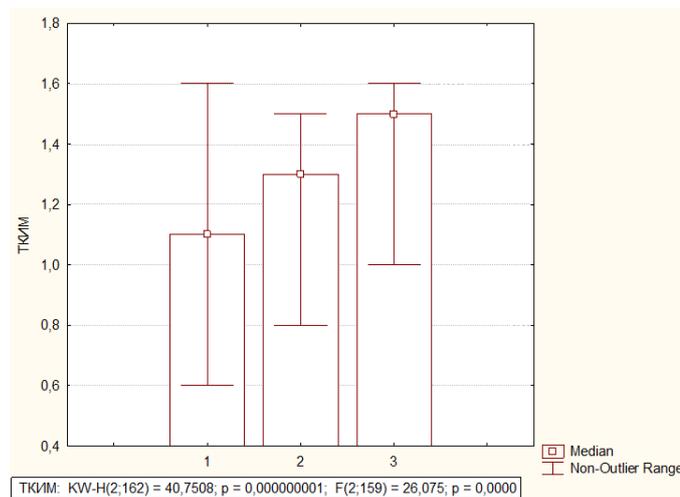


Рисунок 39 – Показатели ТКИМ(мм) в зависимости от степени поражения КА, где 1(А)- неизменные КА, 2(В)- КА со стенозом менее 50%, 3(С)- КА со стенозом более 50%

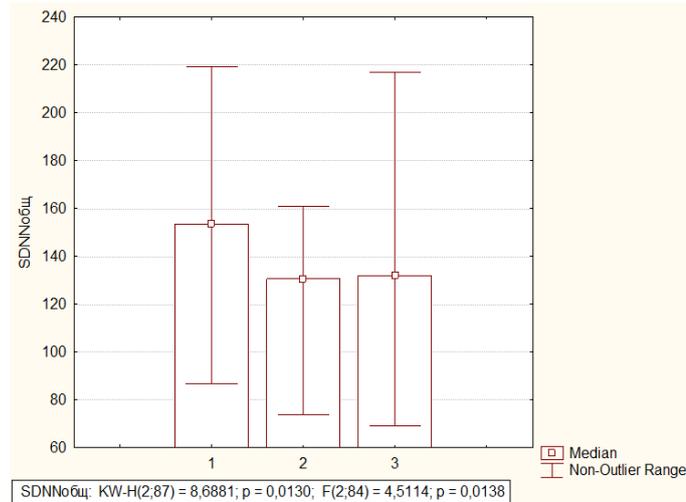


Рисунок 40 – Показатели ХМЭКГ – SDNN (стандартные отклонения от средней длительности интервалов R-R (мс) в зависимости от степени поражения КА, где 1(А)- неизменные КА, 2(В)- КА со стенозом менее 50%, 3(С)- КА со стенозом более 50%

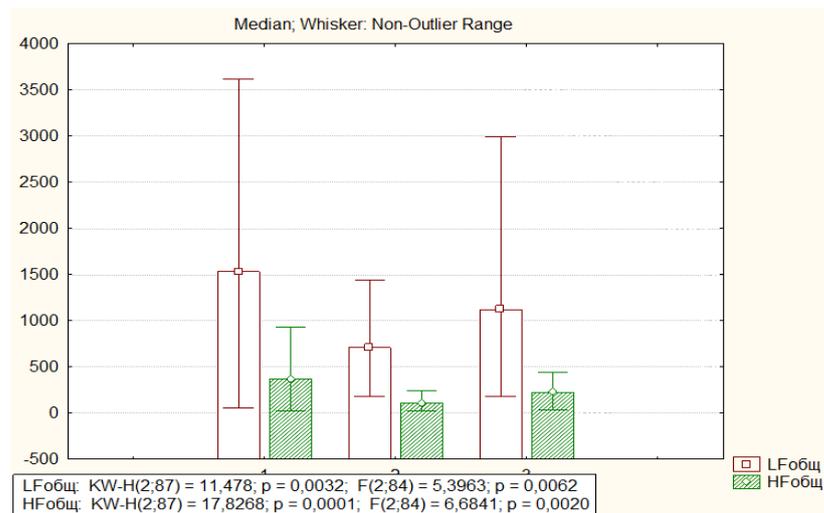


Рисунок 41 – Показатели ХМЭКГ: симпатико- и парасимпатикотонии (LF, HF (мс²) и в зависимости от степени поражения КА, где 1(А)- неизменные КА, 2(В)- КА со стенозом менее 50%, 3(С)- КА со стенозом более 50%

3.3.3. 3D – визуальное моделирование каротидного и коронарного атеросклероза

Для иллюстрации взаимосвязи уровня PCSK9 и выраженности коронарного атеросклероза с учетом полученных данных мы провели трехмерный визуальный анализ 3D Surface Plot (рисунки 42, 43).

Как видно из рисунков 42 и 43, у пациентов с нелинейным повышением уровня PCSK9 риск коронарного атеросклероза увеличивается.

У пациентов с высоким уровнем PCSK9 повышен риск каротидного

атеросклероза (рисунок 43).

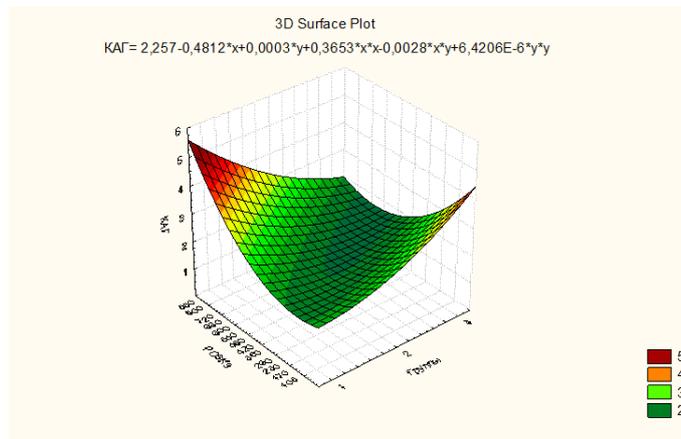


Рисунок 42 - Уровень PCSK9 (нг/мл) и выраженность коронарного атеросклероза

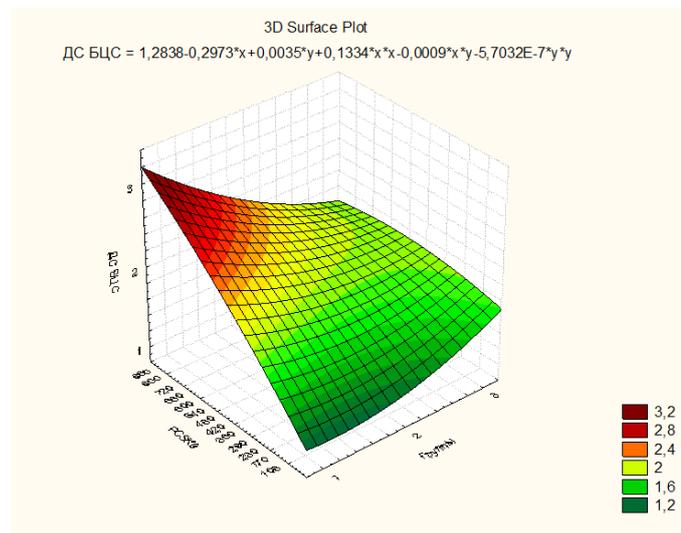


Рисунок 43 – Уровень PCSK9 (нг/мл) и выраженность каротидного атеросклероза

Для иллюстрации IL-8,10 у пациентов с различным уровнем PCSK9 и выраженности коронарного и каротидного атеросклероза с учетом полученных данных мы провели трехмерный визуальный анализ 3D Countor Plot (рисунки 44-47). Как видно из рисунков, степень выраженности каротидного и коронарного атеросклероза характеризуется повышением маркеров воспаления независимо от уровня PCSK9 и преобладанием противовоспалительного IL-10 у больных АГ и высоким значением PCSK9.

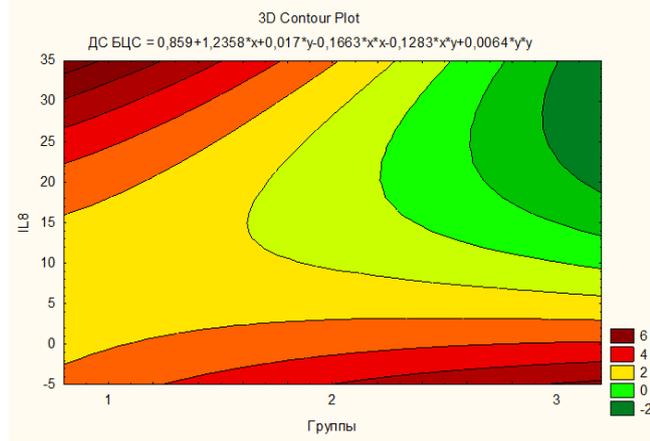


Рисунок 44 – Выраженность каротидного атеросклероза в зависимости от уровня IL-8 (пг/мл)

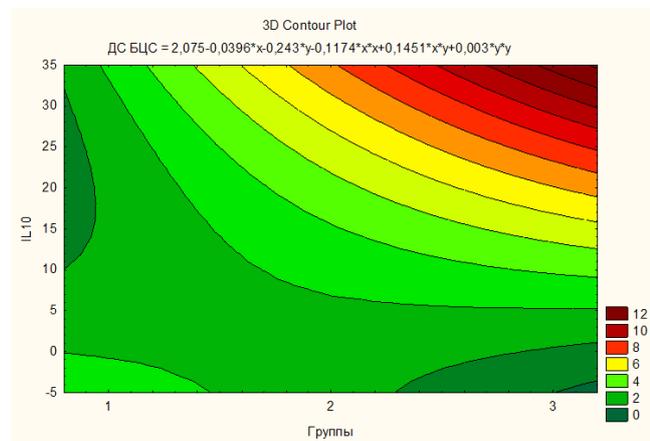


Рисунок 45 – Выраженность каротидного атеросклероза в зависимости от уровня IL-10 (пг/мл)

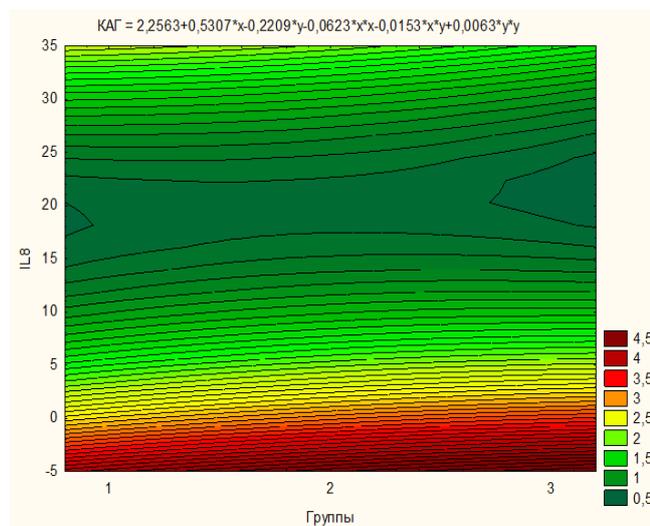


Рисунок 46 – Выраженность коронарного атеросклероза в зависимости от уровня IL-8 (пг/мл)

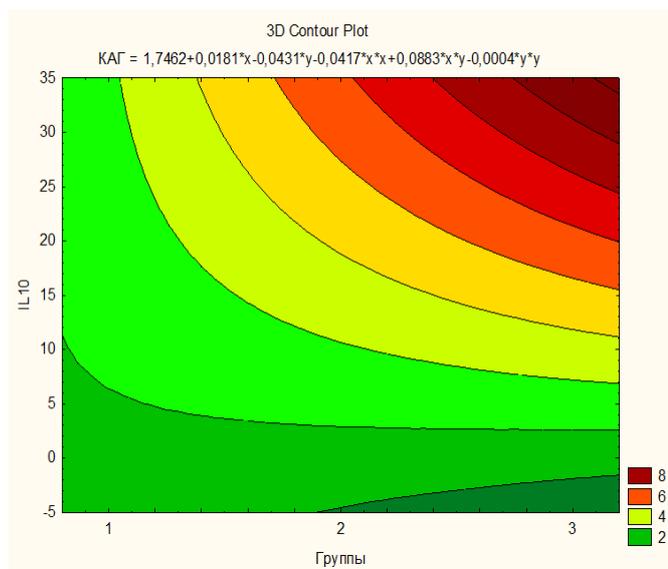


Рисунок 47 – Выраженность коронарного атеросклероза в зависимости от уровня IL-10 (пг/мл)

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.

3.4. Математическое моделирование прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов артериальной гипертонией

Получение решающих правил в диагностике течения заболевания, прогнозе исходов, является возможность математических методов статистического анализа с помощью ЭВМ. Создание математической модели подразумевало пошаговый метод многофакторной регрессии. Включены переменные и признаки, которые связаны с изучаемым исходом по данным предыдущих исследований, при этом значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе менее 0,05. В прогнозировании событий применяли методы логистической регрессии, при этом в одномерных моделях, используя отдельные показатели и в многомерных – группы переменных. Изначально, каждое моделируемое событие подразумевало несколько вариантов регрессии с различными предикторами

предполагаемого исхода. Переменные, вошедшие в модель, выстроены по уровню их значимости и отсутствию корреляции предикторов по показателям толерантности и VIF (variance inflation factor). Представляем в результате: уровень значимости отдельных предикторов, вошедших в модель, уровень значимости модели в совокупности, коэффициенты детерминации, коэффициенты регрессии в обычной форме и экспоненте (отношение шансов), их доверительные интервалы и уровни значимости.

3.4.1. Прогнозирование каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов артериальной гипертонией (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617886 от 15.07.2020)

Разработка программы ЭВМ – это способ прогнозирования развития каротидного и коронарного атеросклероза у больных артериальной гипертонией, отличающийся тем, что определяют PCSK9, IL-8, ХС-ЛПНП. Возможностью данного способа является – прогноз развития ассоциированных состояний у больных артериальной гипертонией с целью ранней диагностики, коррекции терапии, профилактики развития ССО. Переменные, вошедшие в модель: PCSK9, IL-8, ХС-ЛПНП (таблица 16). Апробация данного способа прогнозирования проведена у 162 пациентов, в возрасте от 25 до 65 лет, с установленным диагнозом гипертоническая болезнь.

Уровни содержания PCSK9, IL-8, ХС-ЛПНП у пациентов с АГ позволяют как диагностировать, так и прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

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.

Таблица 16 – Переменные в модели прогнозирования риска развития атеросклероза каротидных и коронарных артерий

Предикторы в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	p-значение
Constanta	-1,11	-	0,325
PCSK9	0,005	1,00 (1,00 – 1,01)	0,038
IL-8	-0,33	0,72 (0,55 – 0,94)	0,014
ХС-ЛПНП	0,46	1,59 (0,96 – 2,63)	0,073

Подсчет производился следующим образом: определяли концентрацию IL-8, PCSK9, ХС-ЛПНП в сыворотке, далее данные применяли для расчета коэффициента логистической регрессии по формуле:

$$Z = - 1,11 + 0,005 \times \text{PCSK9} - 0,33 \times \text{IL-8} + 0,46 \times \text{ХС-ЛПНП}, \text{ где}$$

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.

Далее представляем техническое задание для разработанной программы ЭВМ:

Мы предсказываем два риска поражения сосудов - каротидных и коронарных, с помощью двух логистических регрессий. Они друг с другом не связаны, хотя и основаны на одних и тех же пользовательских данных. Предсказываем риск развития каротидного атеросклероза. Коэффициенты логит регрессии. Обратите внимание, что PCSK9 и IL-8 здесь рассматриваются не как количественные признаки, а как признаки в порядковой шкале. Они приведены для пороговой вероятности 0,5.

$$z_1 = b_{01} + b_{11} * x_{11} + b_{21} * x_{21} + b_{31} * x_{31}; p_1 = \exp(z_1) / (1 + \exp(z_1))$$

Если $p_1 < 0,50$, то вывести на экран:

Риск каротидного атеросклероза низкий (и в скобках само p_1 , в процентах)

Если $p_1 \geq 0,50$, то вывести на экран:

Риск каротидного атеросклероза высокий (и в скобках само p_1 , в процентах).

Предсказываем риск коронарного атеросклероза: коэффициенты логит регрессии.

Обратите внимание, что PCSK9 теперь просто как количественный признак идет, и IL-8, как признак в порядковой шкале.

$$z_2 = b_{02} + b_{12} * x_{12} + b_{22} * x_2; \quad p_2 = \exp(z_2) / (1 + \exp(z_2))$$

Если $p_1 < 0,50$, то вывести на экран:

Риск коронарного атеросклероза низкий (и в скобках само p_2 , в процентах)

Если $p_1 \geq 0,50$, то вывести на экран:

Риск коронарного атеросклероза высокий (и в скобках само p_2 , в процентах)

Интерфейс программы ЭВМ представлен на рисунке 48.

Калькулятор прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией		Условное обозначение для формул (на экран не выводим)
Уровень пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в сыворотке, нг/мл	<input type="text"/>	PCSK 9
Уровень интерлейкина IL-8 в сыворотке, пг/мл	<input type="text"/>	IL - 8
Уровень липопротеинов низкой плотности в сыворотке, ммоль/л	<input type="text"/>	LPNP
Рассчитать		

Рисунок 48 – Интерфейс программы для расчета прогноза каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с АГ

Чувствительность (Se) – 75%; специфичность (Sp) – 71% представлено в виде ROC- кривой; ОШ 1,63 (95% ДИ: 1,01-2,61); AUC – 0,79 (Рисунок 49), положительная прогностическая значимость (predictive value) – 52%.

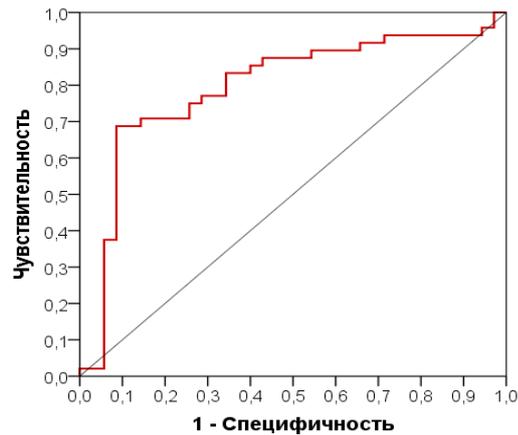


Рисунок 49 – Показатели специфичности и чувствительности прогностической программы каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с АГ

Анализ сочетания параметров проводится в автоматическом режиме, итог – прогноз риска развития ССО, на основании которого пациенту проводится дополнительные диагностические мероприятия, подбирается медикаментозная коррекция, что обеспечивает персонафицированный подход в диагностике и профилактике ССО.

Клинический пример пациента № 1

Больной И.В.А., 36 лет, находится на стационарном обследовании для исключения/подтверждения АГ. Ранее антигипертензивную терапию не получал. Дневник самоконтроля не вел. Из анамнеза: повышение АД до 160 и 90 мм рт. ст. Курит. Отягощенная наследственность по АГ и атеросклерозу. У пациента определяли PCSK9, IL-8, ХС-ЛПНП в сыворотке. Выполнено: СМАД (вариабельность САД/ДАД днем и во время сна), УЗ исследование сонных артерий (ТКИМ, наличие АСБ), ЭХОКГ (ИММЛЖ, ИОТ ЛЖ), КАГ. Результаты лабораторных данных: уровни PCSK9 – 108 нг/мл; IL-8 составил – 3,31 нг/мл, уровень ЛПНП составил 1,9 ммоль/л; Предтестовая вероятность развития атеросклероза определена как низкая: подставив полученные значения в формулу, расчет риска развития каротидного и коронарного атеросклероза у больного артериальной гипертонией (Рисунок 50). Уравнение выявляет риск пациента как низкий).

Таким образом, предложенная программа возможна для использования в стратификации ССР у больных АГ.

Калькулятор прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией

Уровень пропротеина конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в сыворотке крови, нг/мл	<input type="text" value="108"/>
Уровень интерлейкина IL-8 в сыворотке крови, нг/мл	<input type="text" value="3,31"/>
Уровень липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, ммоль/л	<input type="text" value="1,9"/>
Риск каротидного атеросклероза	низкий (14,71%)
Риск коронарного атеросклероза	низкий (36,18%)

Рисунок 50 – Пример расчета риска каротидного и коронарного атеросклероза у пациента с АГ. Риск – низкий.

Данные ДСБЦС: ТКИМ – 0,8 мм; ИММЛЖ – 72,01 г/м²; ИОТ ЛЖ – 0,33. Показатели СМАД: вариабельность САД бодр. – 10 мм рт. ст., вариабельность ДАД бодр. – 12 мм рт. ст., вариабельность САДсон/ДАДсон – 8/9 мм рт. ст.

При проведении диагностической КАГ выявлен – тип кровоснабжения смешанный.

Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – без особенностей. Гемодинамически значимых окклюзионно-стенотических поражений в бассейнах передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), ЛКА, огибающей ветви ЛКА (ОВ ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА) не выявлено. Отмечается умеренная извитость дистальных сегментов КА.

Клинический пример пациента № 2.

Больной Г. Е., 56 лет, поступил с жалобами на периодически боли в области сердца при физической нагрузке. Стаж АГ в течении 8 лет; принимает антигипертензивную терапию – ингибитор АПФ (эналаприл) и Бета-адреноблокатор (бисопролол), регулярно. Проводит самоконтроль АД. Не курит. Наследственность по АГ не отягощена. У пациента определяли PCSK9, IL-8, ХС-

ЛПНП в сыворотке. Инструментально: СМАД (вариабельность САД/ДАД бодрствование и сон), УЗ исследование сосудов брахиоцефального ствола (ТКИМ, наличие АСБ), ЭХОКГ (ИММЛЖ, ИОТЛЖ), КАГ.

Результаты обследования показали: уровни PCSK9 – 560 нг/мл; IL-8 – 5,02 нг/мл, уровень ХС-ЛПНП составил 4,0 ммоль/л. Полученные данные подставляем в формулу для расчета и получаем риск развития каротидного и коронарного атеросклероза у больного артериальной гипертонией (Рисунок 51).

Уравнение выявляет риски у пациента как высокие каротидного и коронарного атеросклероза). Предтестовая вероятность развития атеросклероза каротидных и коронарных артерий определена как высокая.

Калькулятор прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией

Уровень пропротеина конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в сыворотке крови, нг/мл	460
Уровень интерлейкина IL-8 в сыворотке крови, нг/мл	5,02
Уровень липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, ммоль/л	4
Риск каротидного атеросклероза	высокий (77,59%)
Риск коронарного атеросклероза	высокий (66,12%)

Рассчитать

Рисунок 51 – Пример расчета риска каротидного и коронарного атеросклероза у пациента с АГ. Риск – высокий.

ТКИМ – 1,5 мм; ЭХО-признаки системного, стенозирующего атеросклероза БЦС до 50%. В результате мониторинга АД: вариабельность САД/ДАД днем – 10/12 мм рт. ст., вариабельность САД/ДАД сон – 8/9 мм рт. ст. Данные ЭХОКГ: ИММЛЖ составили – 141,2 г/м², ИОТЛЖ – 0,63. Диагностическая КАГ: тип кровоснабжения левый. Короткий ствол ЛКА. Пограничный стеноз ПМЖВ ЛКА в дистальном сегменте до 65%. Неровность контуров ПМЖВ ЛКА в проксимальном сегменте с участками стенозов до 40%. Неровность контуров выраженной 1ВТК

ОВ ЛКА с участками стенозов до 30% в медиальном сегменте. Гемодинамически значимых окклюзионно-стенотических поражений в бассейне ПКА не выявлено.

3.4.2. Прогностические модели риска развития коронарного атеросклероза на основании факторов риска, предикторов PCSK9, IL-8, IL-10 и показателей СМАД

Для оценки риска развития атеросклероза КА на основании социо-демографических данных (все мужчины, возраст), общеизвестных факторов риска (наследственность, курение, стаж АГ, НАЖБП, ГЛЖ), а также оцениваемых лабораторных предикторов (PCSK9, IL-8, IL-10), данных ХМЭКГ за основу был взят подход построения прогностических моделей. Для этого эти показатели вносились в набор моделей – Деревья классификации CHAID, модель Random forest и модель Boosting trees. Для модели деревьев классификации CHAID использовалась 10-кратная кросс-проверка, а для других моделей выборка разбивалась случайным образом на трениговую (70%) и тестовую (30%). Выборка разбивалась на выбор финальной модели и проводился на основании минимального значения показателя ошибки предикции.

Для наилучшей модели строилась классификационная матрица и рассчитывались показатели важности предиктора, на основании которых строился график Pareto.

По результатам моделирования модель CHAID деревьев классификации ассоциировалась с ошибкой классификации в $17,3\% \pm 5,6\%$ после 10-кратной кросс-проверки, модель Random Forest – $37,4\% \pm 4,0\%$ ошибочной классификации в обучающей выборке и $28,6\% \pm 12\%$ в тестовой выборке, а модель Boosted trees – в случае выборки обучения $9,3\% \pm 2,4\%$, а в случае тестовой выборки все классификации оказались верными (ошибка 0%).

Классификационная матрица для модели Boosted trees (полная выборка) приведена в таблице 17.

Таблица 17 – Матрица классификаций для моделирования КАГ с помощью модели Boosted trees

Наблюдаемая классификация		Предсказанная классификация		
		Норма	Менее 50%	Более 50%
Норма	n	86		2
	%	97.73%	0.00%	2.27%
Менее 50%	n	4	13	2
	%	21.05%	68.42%	10.53%
Более 50%	n	6		48
	%	11.11%	0.00%	88.89%
All Groups	n	96	13	52
	%	59.63%	8.07%	32.30%

Наиболее сбалансированная модель для оценки риска развития атеросклероза КА на основании социо-демографических данных (все мужчины, возраст), общеизвестных факторов риска (наследственность, курение, стаж АГ, НАЖБП, ГЛЖ), а также оцениваемых лабораторных предикторов (PCSK9, IL-8, IL-10) представлена на рисунке 52.

Для оценки риска развития атеросклероза КА на основании результатов СМАД включались следующие переменные: курение, наследственность, НАЖБП, ГЛЖ, PCSK9, ДСБЦС, IL-8, IL-10, САД, ДАД, ПАД, САД ночь, ДАД ночь, ИВСАД, ИВДАД, циркадный индекс, снижение САД и ДАД ночью, пульсовое АД, Вариабельность САД и ДАД. В качестве зависимой переменной выступала переменная КАГ (рисунок 53). Использовались модели классификационных деревьев CHAID с 10-кратной кросс-валидацией, (Random Forest) и Boosting trees с выделением обучающей и тестовой выборки в соотношении 70 %:30 %. Для оценки результативности модели использовался показатель ошибки классификации.

Таким образом, для оценки вклада переменных была отобрана модель Boosting trees (ошибки классификации наименьшая – 22,2 %±13,8 %).

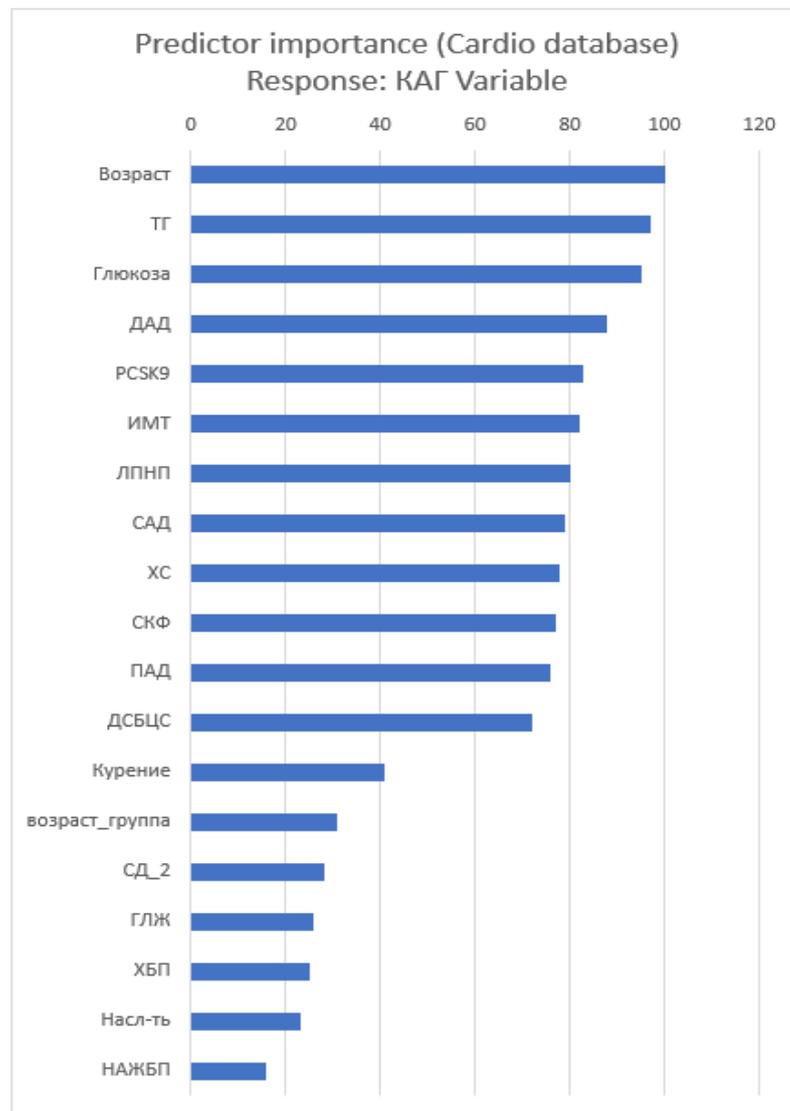


Рисунок 52 – Риск развития коронарного атеросклероза на основании социо-демографических данных, общеизвестных факторов риска (наследственность, курение, стаж АГ, НАЖБП, ГЛЖ) и оцениваемых лабораторных предикторов (PCSK9 (нг/мл); IL-8, IL-10 (пг/мл)).

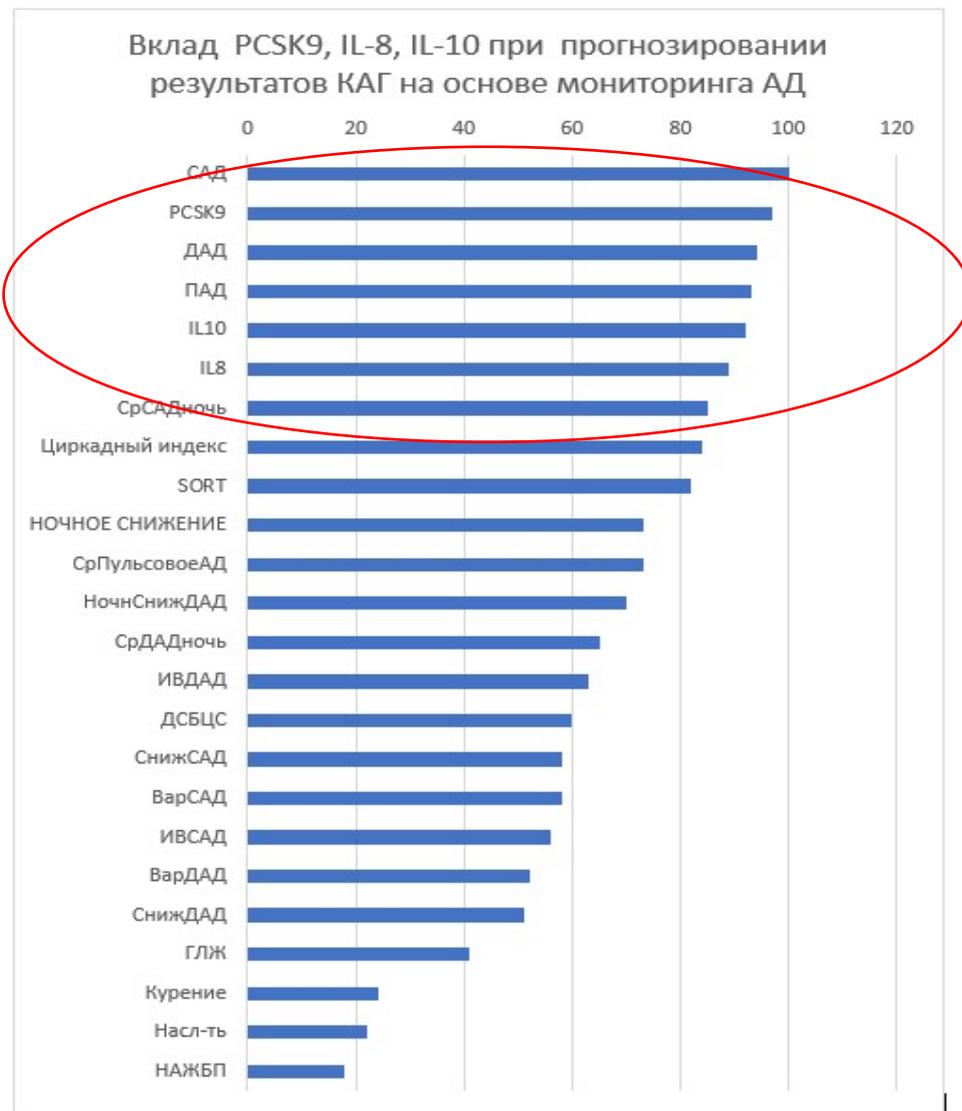


Рисунок 53 – Риск развития коронарного атеросклероза на основе показателей СМАД и лабораторных показателей

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ, по-прежнему, является основным фактором сердечно-сосудистого риска и вносит определяющий вклад в развитие кардиоваскулярных осложнений [33, 79, 90]. В то же время преобладание модифицируемых ФР у пациентов непосредственно с АГ, таких как уровень ХС в крови, курение, образ жизни, ожирение, выдвигает требования к их оценке и коррекции, не только как методу профилактики, но и как терапевтическому воздействию [58].

Получены данные, которые показали роль PCSK9 в инициации воспаления, метаболизме липидов, регуляции АД, а также его прогностической ценности и перспективности как биомаркера ССО [118, 119, 209, 250].

В нашем исследовании пациенты с АГ, однородные по гендерному признаку были распределены на 3 основные группы по уровню PCSK9. Как известно, PCSK9 играет важную роль в деградации рецепторов ЛПНП, тем самым повышая уровень ЛПНП и соответственно увеличивая риски ССО. Представлены исследования, в которых продемонстрирован вклад PCSK9 в метаболизме липидов. По данным Archus University Hospital, Дания, Johns Hopkins University School of Medicine, Балтимор и Brigham and Women's Clinics, Бостон, именно повышенный уровень ЛПНП оказался связан с риском ССО у пациентов с признаками атеросклероза КА [9, 170].

В настоящем исследовании, несмотря на сопоставимость уровня ОХС исследуемых пациентов ($p > 0,05$), его значения в 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 ОХС - 5,25(1,06) ммоль/л, были максимальными. Та же тенденция отмечена и в отношении ХС-ЛПНП исследуемых: его значения были сопоставимы ($p > 0,05$) между группами и превышали 3,0 ммоль/л, оцениваемые как фактор риска у пациентов с АГ. В 3 группе были максимальные значения PCSK9 и уровень ОХС и ХС-ЛПНП был наибольшим.

Наши данные не противоречат результатам И. Дж. Майн и соавторов (2013), где представлены группы пациентов с концентрацией ХС-ЛПНП самой высокой процентилю (>75) соответствующим высоким уровням PCSK9 в сыворотке, в сравнении с пациентами низких процентилю (25-75). Так же показано, лица с уровнем ХС-ЛПНП низкой процентилю (<25) соответствовали низким концентрациям в крови PCSK9, в сравнении с тремя другими процентилями (25-75) [131]. В дополнение, Ю.И. Рагино и соавторы определили, что более высокий уровень PCSK9 соответствует высокому уровню как ОХС, так и ХС-ЛПНП [72].

С.Г. Лакоски и соавторы в своих исследованиях (Dallas Heart Study) представили результаты уровней PCSK9 в популяции пациентов, где распределение уровней пропротеина варьировалось в диапазоне 33 – 2988 нг/мл, с медианой 487 нг/мл. Характерно, что теснота силы связи, между уровнем PCSK9 и ХС-ЛПНП, была слабой и изменение содержания PCSK9 подтверждено только 7% изменением уровня ХС-ЛПНП в сыворотке. Авторами выявлены статистически значимые взаимосвязи уровня PCSK9 с возрастом, ИМТ, повышенным уровнем АД, концентрациями ХС-ЛПВП, ТГ и вчСРБ, вопреки низким коэффициентам корреляции ($r < 0,20$). Наиболее значимая корреляция показана между PCSK9 с ХС-ЛПНП и ТГ [147]. Наше исследование не обнаружило корреляционной связи между пропротеином и ТГ, хотя такая связь выявлена в других популяционных исследованиях [63, 202].

В исследовании Бенимецкой К. и соавторов, выявлена статистически значимая средняя положительная корреляция уровня PCSK9 у мужчин с возрастом ($r = 0,660$; $p = 0,038$), сильная отрицательная – с ОХС ($r = -0,815$; $p = 0,004$), с ХС-ЛПНП ($r = -0,828$; $p = 0,006$) и с ХС не-ЛПВП ($r = -0,851$; $p = 0,002$). Выявлена тенденция зависимости между уровнем PCSK9 и ТГ ($B=75,84$; $SE(b) = 38,91$; $p=0,0059$) при проведении множественного линейного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной выступил уровень PCSK9, а независимых факторов – возраст, пол, концентрации ХС ($1,03$ ммоль/л или $\leq 1,03$ ммоль/л), ТГ ($<1,7$ ммоль/л или $\geq 1,7$ ммоль/л [62, 64]. Таким образом, гипертриглицеридемия,

по данным исследователей, ассоциируется с высоким содержанием PCSK9. В нашем исследовании уровень ТГ исследуемых был в пределах рекомендуемых значений ($<1,7$ ммоль/л) и статистически значимо выше у пациентов 1 группы в сравнении с 3 группой ($p=0,02$).

Пропотеин, по данным исследователей, представлен в широком диапазоне физиологических функций, а именно в липидном, углеводном обменах, в инициации и регуляции воспаления, в виде влияния на уровень АД, участия в канцерогенезе и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнениях [250]. Влияние факторов риска и связь с маркерами воспаления, хронотипом АД пациентов, каротидным и коронарным атеросклерозом и PCSK9 в российской популяции исследованы недостаточно широко. В результате анализа факторов риска, обследуемых с АГ, мы изучили доказательства их взаимосвязи с PCSK9. Табакокурение в настоящем и/или прошлом выявлено во всех группах и составило 52,83% (28/53), 46,8% (22/47) и 45,7% (28/62) соответственно. У пациентов 1 группы выявлен самый высокий процент курильщиков, в 3 группе – наименьший ($p=0,03$). По данным Бенимецкой К.С. (2019), содержание PCSK9 выше у пациентов со статусом курения, чем в выборке некурящих ($p=0,011$), определена слабая теснота силы связи уровня PCSK9 со статусом курения ($r=0,115$; $p=0,01$), подтвержденная множественным регрессионным анализом [63]. В нашем исследовании таких данных не получено.

Немодифицируемые факторы риска в нашем исследовании: пол, возраст и генетические особенности (отягощенная наследственность по АГ) статистически значимо между группами не отличались ($p=0,09$). При проведении корреляционного (парного) анализа нами была получена прямая слабая связь между возрастом мужчин ($r = 0,220$, $p = 0,032$), обратная с наследственностью ($r = -0,286$, $p = 0,011$) и PCSK9. Эти данные подтверждаются и других исследованиях (Lakosci S.G., et al., Cui Q. et al) [147, 136], где выявлена корреляция PCSK9 с возрастом, ИМТ, степенью повышения артериального давления, как систолического, так и диастолического, не смотря на слабую тесноту связи ($r=0,20$).

В нашем исследовании группы статистически не значимо отличались ($p=0,09$) по уровню САД, однако ДАД было статистически значимо выше в 3 группе, в сравнении с 1 группой. При проведении корреляционного (двухфакторного) анализа нами была получена прямая слабая связь между САД ($r = 0,230$, $p = 0,033$), ДАД ($r = 0,260$, $p = 0,015$) и PCSK9. ДАД было наибольшим в группе с высоким уровнем PCSK9.

Наши данные согласуются с результатами исследования ($n=3138$, DALLAS HEART STUDY), где у лиц с АГ уровень PCSK9 статистически значимо выше, чем у обследуемых без АГ (медиана и межквартильный интервал – 520(297) нг/мл и 480(264) нг/мл, $p=0,005$). По данным многофакторного анализа, уровень PCSK9 на 20%, зависел от ряда ковариат, включающего АД [147].

Корреляции уровня PCSK9 с уровнем АД также установлена в исследовании китайской популяции ($n=2719$) [236]. Напротив, в российской популяции взаимосвязи между пропротеином и уровнями систолического и диастолического АД не выявлено, но ассоциация с наличием гипертонии убедительно показана [72]. Таким образом, артериальная гипертония является важным и независимым предиктором повышения концентрации PCSK9.

В исследовании Чаркиевич и др. (2022 г.) авторы выдвинули гипотезу о том, что высокие уровни PCSK9 во всех группах мужчин с АГ, были прямой причиной высоких уровней общего холестерина и ЛПНП-холестерина у этих пациентов. Эта гипотеза была подтверждена наблюдением самых высоких уровней PCSK9 у мужчин с диагностированной АГ наряду с самыми высокими уровнями ХС и ХС-ЛПНП в этой группе испытуемых. Более того, анализ влияния PCSK9 на возможность отнесения пациентов к группе людей с артериальной гипертензией показал, что модель значительно теряет качество ($p<0,000001$) в случае анализа только уровней холестерина и ХС-ЛПНП, исключая PCSK9. Площадь под кривой ROC (AUC), иллюстрирующая способность классифицировать модель, значительно увеличилась при одновременном анализе этих 3 параметров ($p = 0,001378$) у этих пациентов [246].

В нашем исследовании группы статистически не значимо отличались по уровню глюкозы, ИМТ, во всех группах пациентов диагностировано ожирение (17,32% (9/53), 18,7% (9/47), 19,35% (12/62) соответственно; $p=0,08$). По данным М.С. Сабатин и др. (2017) в популяционных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом и без, установлена взаимосвязь уровня PCSK9 с глюкозой крови [113]. Нами в данном исследовании, такой связи не установлено.

Известно, что снижение СКФ является значимым фактором риска, характеризующим развитие нефропатии при АГ. Показатели СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² является показателем высокого ССР. У наших пациентов показатели СКФ статистически значимо не отличались ($p=0,09$). Но СКФ была взаимосвязана с ССР исследуемых пациентов: риск повышался пропорционально снижению СКФ (рисунок 18). Исследования, изучающие связь PCSK9 и ХБП ограничены. По А. Хейркх и соавторы (2022) при изучении связи концентрации PCSK9 у 5138 пациентов с ХБП в течение 6,5 лет не выявили связи между уровнем PCSK9 и СКФ с альбуминурией, однако выявили значительную связь между более высокими концентрациями PCSK9 и риском ССЗ, вне зависимости от традиционных ФР [189]. Как известно, ХБП является ФР преждевременного развития коронарного атеросклероза. В исследовании Расмусен Л., и соавторов (2020) у 167 пациентов – кандидатов на трансплантацию почек, изучали уровни PCSK9, ХС, ЛПНП и риски ССО. Результаты не показали различий между здоровыми (контрольная группа) и кандидатами на трансплантацию почек [101].

МАУ выступает как маркер не только как дисфункция почечных артерий и внутриклубочковой гипертензии, но и как маркер системной эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистого риска [46, 135]. Наше исследование показало, что МАУ статистически незначимо ($p=0,2$) повышена у пациентов 1 и 3 групп.

Мы изучили распределение уровня лабораторных маркеров в зависимости от сердечно-сосудистого риска исследуемых (рисунки 3, 4, таблица 15) и установили, что уровень PCSK9 статистически значимо повышался с ростом сердечно-сосудистого риска.

Наши данные согласуются с результатами исследования IMPROVE в котором высокие уровни PCSK9 были фактором риска сердечно-сосудистых событий, таких как острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность или фибрилляция предсердий [155].

Повышенный риск ССО при АГ реализуется посредством разнообразных патофизиологических влияний. Воздействие на эпителиальные натриевые каналы (ЭNaK), регулируя АД посредством PCSK9, было показано в исследовании В. Шаротри (2012) [218]. Регуляция пропротеином ЭNaK и рецепторов ЛПНП одинакова, но риск АГ повышается при увеличении почечной абсорбции Na⁺ и объема циркулирующей крови при снижении экспрессии PCSK9. Повышение функции PCSK9 приводит к деградации P-ЛПНП и увеличению ХС-ЛПНП, т.е. регуляция происходит посредством разных сайтов связывания, но результат влияния на ССР противоположный [250]. Таким образом, благоприятно снижение функции PCSK9, предотвращая влияние на липидный обмен и сердечно-сосудистый риск и напротив, не благоприятно в отношении влияния на рост АД. Противоречивость в полученных исследованиях и объясняет актуальность и интерес к изучению связи АД и PCSK9.

Мы изучили данные, полученные при мониторинге АД у пациентов с различным уровнем PCSK9, т.к. суточный профиль АД вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ассоциированного с АГ поражения органов и ассоциированных клинических состояний и, анализируя актуальную информацию в научной литературе, не обнаружили исследований с анализом показателей СМАД и уровнем PCSK9 [63, 124, 163, 244].

В нашем исследовании мы выявили, что у пациентов с более высокими показателями PCSK9 степень ночного снижения ДАД более выражена, в сравнении с группой с «низкими» значениями PCSK9 (рисунки 5 – 8), чаще регистрировался нормальный суточный профиль САД и ДАД. При анализе всего массива данных выявлены прямые взаимосвязи ночного снижения САД с ХС ($r=0,838$; $p=0,019$), ЛПНП ($r=0,931$; $p=0,002$), IL-8 ($r=0,7619$; $p=0,047$); ночного снижения ДАД с ХС

($r=0,780$; $p=0,038$), ЛПНП ($r=0,885$; $p=0,008$) и обратную взаимосвязь ночного снижения ДАД с PCSK9 ($r=-0,657$; $p=0,039$). Однако при распределении изучаемых лабораторных маркеров по типу изменений суточного профиля АД, мы обнаружили, что уровень PCSK9 и IL-8 не различался в зависимости от типа суточного профиля артериального давления. Уровень IL-10 был наибольшим у пациентов с суточным профилем САД «night – raker» и наиболее выражен цитокиновый дисбаланс IL-8/IL-10 (рисунок 8).

По данным Чен И. (2018) у пациентов с «non dipper» гипертонией был повышен индекс массы левого желудочка, более высокая распространенность эксцентрической и концентрической гипертрофии левого желудочка, более выраженные нарушения диастолической и систолической функции левого желудочка и жесткость периферических артерий, в сравнении с «dipper» гипертонией [100]. Рассинхронизация суточного профиля и обмена веществ в организме способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза и тромбоза. Суточный профиль АД участвует в контроле воспалительных процессов и метаболизма, что может влиять на атерогенез и атеротромбоз [163, 164, 172].

Физиологической реакцией миокарда на увеличение постнагрузки при АГ является трансформация его структуры и ремоделирование, в дополнение и повышение общего сосудистого сопротивления. По данным Терегулова Ю.Э. (2014), у пациентов с наличием концентрического ремоделирования и гипертрофией стенки ЛЖ, преобладает жесткость стенок артериальной системы и жесткость миокарда. Эксцентрическая ГЛЖ характеризовалась общим сосудистым сопротивлением. При этом показатели глобальной сократимости у данных пациентов были выше [51]. В нашем исследовании показатели ИММЛЖ, ИОТЛЖ увеличивались в зависимости от уровня PCSK9, причем в 3 группе показатели были максимальными. ИММЛЖ, ИОТЛЖ взаимосвязаны с ДАД ($r=0,815$; $p=0,025$; $r=0,843$; $p=0,017$); индекс времени ДАД с ИММЛЖ ($r=0,833$; $p=0,020$);

Анализируя результаты ЭХОКГ в исследуемых группах необходимо

отметить, что концентрическая ГЛЖ встречалась во всех группах и по мере роста концентрации PCSK9 увеличивался процент концентрической ГЛЖ (41,51% (22/53); 56,52% (26/47); 62,91% (39/62) соответственно). Та же тенденция была характерна и для эксцентрической ГЛЖ – (3,77% (2/53); 6,52% (3/47); 8,06% (5/62) исследуемых).

Не вызывает сомнений, что у пациентов с АГ присутствует ГЛЖ и соответственно сопровождается изменениями ВРС, с неуклонной прогрессией и со снижением амплитуды циркадных колебаний. При концентрической и эксцентрической ГЛЖ характерно снижение напряжения вагусного влияния, в сочетании со снижением общей ВСР с преобладанием симпатикотонии. Таким образом, снижение временных и частотных показателей ВСР отражает дисфункцию регулировки синусового узла и повышение ССР [91].

Анализируя полученные данные необходимо отметить снижение SDNNобщ, SDNNсон, rMSSDсон у пациентов 3 группы в сравнении с 1 группой ($p=0,02$), т.е. преобладание симпатикотонии у пациентов этой группы. Выявлено снижение показателей временных: pNN50общ и pNN50бодр., SDNNindсон и частотных - VLFобщ, HFобщ и HF сон у пациентов 3 группы в отличии от 2 группы ($p=0,01$). Во 2 группе HFбодр снижен в сравнении с 3 группой пациентов ($p=0,02$). Показатели HF общ у пациентов 1 группы максимальные и статистически значимо выше в сравнении со 2 и 3 группами ($p=0,02$). Согласно данным литературы, спектральная мощность (HF, VLF) в ХМЭКГ, подтверждает вегетативную модуляцию, за счет симпатикотонии, а также влияние РААС [45].

По данным М. Саиветти (Saivetti M., 2019) геометрия ЛЖ связана со структурными и функциональными изменениями как сонных, так и коронарных артерий у пациентов с АГ [224]. Авторы обнаружили, что при коронарной ангиографии распространенность коронарного стеноза ($>50\%$) была выше у пациентов с концентрической ГЛЖ и концентрическим ремоделированием по сравнению с нормальной типом геометрией левого желудочка. В нашем изучении эта тенденция повторяется: распределение у пациентов с измененными КА менее

50% концентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдается в 57% (11/19) и с поражением КА более 50% концентрическая ГЛЖ уже в 76% (42/55) случаев. По данным Паолетти Э. (2016) у пациентов с артериальной гипертензией и ХБП 2-5 стадий такие показатели как возраст, анемия и суточный профиль АД «non-dipper» независимо ассоциировались как с концентрической, так и с эксцентричной ГЛЖ, тогда как диабет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе ассоциировались только с эксцентричной ГЛЖ, а ХБП 4 и 5 стадий ассоциировались только с концентрической ГЛЖ. Концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ были связаны с более высоким риском сердечно-сосудистых исходов (отношение рисков (ОР) 2,59; доверительный интервал (ДИ) 95% от 1,39 до 4,84 и ОР 2,79; 95% ДИ от 1,47 до 5,26 соответственно). Аналогичным образом, больший риск почечной конечной точки был выявлен при концентрической (ОР 2,33; 95% ДИ 1,44-3,80) и эксцентрической (ОР 2,30; 95% ДИ 1,42-3,74) ГЛЖ. При изучении чувствительности показателей ГЛЖ и ИОТЛЖ по отдельности, выявлено, что наличие ГЛЖ была связано с более высоким кардиоренальным риском [107].

Процесс системного воспаления в совокупности с эндотелиальной дисфункцией является важнейшим патогенетическим механизмом в развитии ишемической болезни сердца у пациентов с АГ. Каскад воспалительных реакций, протекающих в стенке сосуда с провоспалительным и прооксидантным действием увеличивает ССР. Маркеры системного неспецифического воспаления (НЛО, СОЭ, СРБ, фибриноген), провоспалительный IL-8 имеют определенную предикторную ценность. IL-8 непосредственно участвует в активации нейтрофилов, хемотаксисе Т-лимфоцитов, ангиогенезе. В нашем исследовании у пациентов в зависимости от уровня PCSK9 уровни лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, а также фибриноген, СРБ и СОЭ статистически значимо не отличались. Мы провели тщательный анализ взаимосвязи уровня PCSK9, маркеров воспаления и изменений артерий как каротидного, так и коронарного бассейнов и выявили, что степень выраженности атеросклероза сосудов брахиоцефального бассейна статистически значимо зависит от уровня

PCSK9 ($p=0,006$). Уровень IL-8 был статистически значимо выше у пациентов с неизменным ТКИМ, а уровень IL-10 статистически незначимо выше у пациентов с АСБ. 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).

Шмидт Е.А. и соавторы объясняют явления неспецифического воспалительного процесса в интиме сосудов, ростом показателей IL-8, которые в свою очередь повышают адгезию клеток в атерогенезе, что подтверждено прямой корреляционной связью [26]. Вместе с тем, что имеется повышенная экспрессия провоспалительного IL-8, отмечается и высокая концентрация противовоспалительного IL-10, что обуславливает защитный механизм, ограничивающий как зону некроза, так и активность воспаления при ассоциированных состояниях [82, 128, 182].

Многочисленные исследования демонстрировали роль ТКИМ как возможного маркера в атерогенезе [177, 206]. По данным Дж. Ли у пациентов с АГ уровни PCSK9 связаны с ТКИМ. Однако связь, между PCSK9 и наличием АСБ с их выраженностью, не выявлена [105]. Содержание PCSK9 в сыворотке коррелировало с ТКИМ у пациентов с АГ, но без учета пола и возраста, показано в исследовании С.Х. Янг и Я.М. Шу. Однако с поправкой на гендерность и возраст ассоциации утратили свое положительное влияние [52, 104, 201].

Корреляционный анализ полученных нами данных выявил взаимосвязи ТКИМ с IL-8 ($r=-0,257$; $p=0,019$) и соотношением (цитокиновым дисбалансом) IL-8/IL-10 ($r=-0,380$; $p=0,003$). Для PCSK9 мы не обнаружили корреляции с ТКИМ. Изучив 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. Уровень IL-8 был статистически значимо выше у пациентов с неизменным ТКИМ, а уровень IL-10 статистически незначимо выше у пациентов с утолщением ТКИМ и АСБ. При внутригрупповом анализе данных в 1 группе не выявлены взаимосвязи уровня

PCSK9 и интерлейкинов и типом изменения ТКИМ. Во второй группе у пациентов с нормальной ТКИМ был статистически значимо увеличен IL-8 в сравнении с пациентами с утолщением ТКИМ и АСБ ($p=0,04$). В третьей группе у пациентов с утолщением ТКИМ уровень IL-10 статистически значимо ниже в сравнении с пациентами с наличием АСБ ($p=0,04$).

При анализе поражений КА, статистически значимых различий уровня PCSK9 не выявлено, IL-8 максимальный в 1 группе с неизменными артериями, IL-10 максимальный в 3 группе с поражением КА более 50%. Соотношение IL8/IL10 максимальное во 2 группе с поражением КА менее 50%. Данные нашего исследования противоречат результатам ретроспективного исследования К. Х. Бае (Бае К.Н. с соавторов, 2018) [235]. Анализ взаимосвязи уровня PCSK9 и данных коронароангиографии у пациентов с ОКС выявил, что пациенты с атеросклерозом венечных артерий имели высокие уровни пропротеина в сравнении с пациентами без подтвержденного поражения КА. При этом, авторы указывают, что уровень PCSK9 взаимосвязан с количеством пораженных сосудов и положительно коррелирует со степенью поражения КА при оценке по шкале SYNTAX/GRACE [8, 22, 60, 132, 162].

На следующем этапе настоящего исследования на основе множественного логистического регрессионного анализа нами был разработан способ прогнозирования развития каротидного и коронарного атеросклероза у больных артериальной гипертонией на основе определения PCSK9, IL-8, ХС-ЛПНП. Логит-модель прогнозирования каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с АГ выявила диагностическую чувствительность – 75% и специфичность – 71% и послужила основой для создания программы ЭВМ, имеющей простой интерфейс. Для оценки риска развития атеросклероза КА на основании социо-демографических данных (все мужчины, возраст), общеизвестных факторов риска (наследственность, курение, стаж АГ, НАЖБП, ГЛЖ), а также оцениваемых лабораторных предикторов (PCSK9, IL-8, IL-10), построена классификационная

матрица и рассчитывались показатели важности предиктора, на основании которых строился график Pareto и наиболее сбалансированная модель.

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-reaker».

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 персонализировать 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, персонафикацию показаний для назначения и коррекции терапии у пациентов с артериальной гипертонией и кардиальной коморбидностью.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

- 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
- МАУ – микроальбуминурия
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- ТКИМ – толщина комплекса интима – медиа
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОШ – отношение шансов
- ПАД – пульсовое артериальное давление
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостерон-система
- 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
- ФР – факторы риска
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХМЭКГ – Холтеровское мониторирование электрокардиограммы
- ХС – холестерин
- ХС-ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ХС-ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЭХОКГ - эхокардиография
- ACC – American College of Cardiology
- АНА – American Heart Association
- ASE – American Society of Echocardiographic/Американское эхокардиографическое общество
- ESC – European Society of Cardiology/Европейское общество кардиологов
- ESH – European Society of Hypertension/Европейское общество по гипертонии
- IL – interleukin/интерлейкин
- PCSK9 – Proprotein convertase subtilisin kexin type 9/пропротеин конвертаза субтилизин кексинового типа 9
- TNF α – фактор некроза опухоли α

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией / Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, № 12. – С.143–228.
2. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC, ЕОК) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, ЕОА) по лечению дислипидемий // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(5). – С. 121–193.
3. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulderst [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 191–287.
4. Аверкова, А. О. PCSK9: Регуляция Биологической активности и связь с обменом жиров и углеводов / А. О. Аверкова // Клиническая практика. – 2017. – № 3(31). – С. 70–75.
5. Алейникова, Т. В. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы) / Т.В. Алейникова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1(31). – С.17–23.
6. Алехин, М. Н. Значение эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией / М.Н. Алехин // Кардиология. – 2018. – № 58(1). – С. 90–100.
7. Алиева, А. М. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (литературный обзор) / А. М. Алиева, Е.З. Голухова, Т. В. Пинчук // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 6(14). – С. 47–52.
8. Алиева, М. Г. Стратификация риска, регистры и прогностические шкалы при остром коронарном синдроме / М. Г. Алиева // Юг России: экология, развитие. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 159–165.

9. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V / Н. В. Погосова, Р. Г. Оганов, С. А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19(6). – С. 67–78.

10. Арабидзе, Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Г. Г. Арабидзе // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 1(10). – С. 4–19.

11. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. по материалам исследования эссе / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, № 4. – С. 4–14.

12. Ассоциации артериального давления и частоты сердечных сокращений и их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин в российской популяции 25-64 лет / С. А. Шальнова, В. А. Куценко, А. В. Капустина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – № 16(5). – С. 759–769.

13. Ахмедов, В. А. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / В. А. Ахмедов, А. С. Шевченко, А. С. Исаева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 1-2. – С. 57–62.

14. Бойцов, С. А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 4–9.

15. Ватутин, Н. Т. Показатели суточной мониторограммы артериального давления у лиц молодого возраста с разным уровнем офисного артериального давления / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 427–434.

16. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения / А. Г. Полупанов, Т. Б. Залова, Ф. Т. Рысматова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – № 25(5). – С.540–548.

17. Визуальная шкала для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности / М. В. Жаткина, Н. Е. Гаврилова, В. А. Метельская [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 46–52.

18. Воевода, М. И. Новые перспективы в лечении атеросклероза / М. И. Воевода, С. С. Бажан // Новосибирск Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 1(9). – С. 55–60.

19. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал / Н. Е. Гаврилова, В. А. Метельская, Н. В. Перова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6. – С. 24–29.

20. Гиперлиппротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста / Е. А. Клесарева, О. И. Афанасьева, Е. Е. Шерстюк [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 479–484.

21. Гипертрофия левого желудочка и атеросклероз / Н. Я. Доценко, Я. Н. Доценко, Л. В. Герасименко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 1(15). – С. 21–25.

22. Григорьев, В. С. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств / В. С. Григорьев, К. В. Петросян, А. В. Абросимов // Креативная кардиология. – 2019. – № 13(2). – С. 159–172.

23. Данилова, М. А. Показатели системного воспаления сыворотки крови у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий / М. А. Данилов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 35–39.

24. Демографический ежегодник России. 2019: статистический сборник / Росстат. – Москва, 2019. – 252 с.

25. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр / М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Д. М. Аронов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3(28). – С. 5–22.

26. Динамика уровней цитокинов у больных инфарктом миокарда, перенесших экстренное чрескожное коронарное вмешательство / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, О. Л. Барбараш [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4-5. – С. 359–364.

27. Дислипидемии и атеросклероз / И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, М. В. Ежов [и др.]. – Москва : ПатиСС, 2020 – 57 с.

28. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества / Д. В. Небиеридзе, Л. И. Гапон, О. П. Ротарь [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 24(6). – С. 602–622.

29. Емелькина, В. В. Современные представления о патофизиологии атерогенеза / В. В. Емелькина, И. А. Карасов // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4–2. – С. 260–263.

30. Здравоохранение в России / сост. Л. И. Агеева, Г. А. Александрова, Н. М. Зайченко [и др.]. – Москва: Росстат, 2019. – 170 с.

31. Зырянов, С. К. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии / С. К. Зырянов, О. И. Бутранова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 11. – С. 93–105.

32. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости / О. В. Маляревская, А. М. Намитоков, С. В. Кручинова [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3, № 2. – С. 32–40.
33. Ионов, М. В. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд / М. В. Ионов, Н. Э. Звартау, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 24(3). – С. 351–358.
34. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 143–152.
35. Кавешников, В. С. Факторы, ассоциированные с атеросклеротической нагруженностью каротидного бассейна у взрослого неорганизованного населения / В. С. Кавешников, И. А. Трубачева, В. Н. Серебрякова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 11–16.
36. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.
37. Конради, А. О. Артериальная гипертензия и дислипидемия. параллельный контроль двух факторов риска - роль комбинаций препаратов / А. О. Конради, А. С. Алиева // Артериальная гипертензия. – 2021. – № 27(3). – С. 376–383.
38. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – изд. 2-е перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
39. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – 3-е изд. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2011. – 340 с.

40. Малышев, С. А. Открытие семейной гиперхолестеринемии (к 25-летию присвоения Нобелевской премии М.С. Брауну и Дж. Голд-Стайн «За открытие, касающееся регуляции обмена холестерина») / С. А. Малышев, А. В. Литвинов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – № 1. – С. 171–173.

41. Маркеры апоптоза, пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, И. А. Сучкова, Э. А. Климентова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 29–32.

42. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 13, № 12. – С. 131–142.

43. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, В. П. Масенко [и др.]. – Москва: РКНПК, 2012. – 42 с.

44. Нарушение липидного обмена. Клинические рекомендации РФ 2023 (Россия) // MedElement [сайт]. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/нарушения-липидного-обмена-кп-рф-2023/17560>. – Дата размещения: 14.02.2023.

45. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, О. О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2(106). – С. 6–71.

46. Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Т. И. Ишина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23(12). – С. 107–118.

47. Олейников, В. Э. Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при холтеровском мониторинге ЭКГ / В. Э. Олейников, М. В. Лукьянова, Е. В. Душина // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3(119). – С. 108–116.

48. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при относительном покое и стрессе / Д. А. Дмитриев, Ю. Д. Карпенко, Н. Ю. Кругликов [и др.] // Вариабельность сердечного ритма: теоретические и прикладные аспекты: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Чебоксары: Изд-во ЧГПУ, 2014. – С. 49–54.

49. Особенности цитокинового статуса у больных с атеросклерозом / Е. П. Турмова, Е. В. Маркелова, А. А. Силаев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 323–332.

50. Остроумова, О. Д. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз / О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук, К. У. Резникова // Лечебное дело. – 2011. – № 3. – С. 41–48.

51. Оценка показателей гемодинамики у больных артериальной гипертензией при различных типах ремоделирования левого желудочка / Ю. Э. Терегулов, С. Д. Маянская, З. К. Латипова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 6(82). – С. 88–94.

52. Попова, А. Б. Роль pcsk9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. Б. Попова, Д. Н. Нозадзе, И. В. Сергиенко // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 3. – С. 5–13.

53. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца / А. А. Тарасов, Е. А. Слепухина, С. И. Давыдов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – № 14(4). – С. 50–58.

54. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова, Ю. А. Долгушева [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. – № 12(3). – С. 19–24.

55. Реброва, О. В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» / О. В. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 380 с.

56. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно–сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) / Т.Н. Marwick, Т.С. Gillebert, G. Aurigemma [и др.]; под ред. А.Б. Хадзеговой, С.Т. Мацкеплишвили ; пер. с англ. П.В. Крикунова // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 6–28.

57. Рогоза, А. Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А. Н. Рогоза, М. В. Агальцов, М. В. Сергеева. – Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 64 с.

58. Роль суммарного сердечно-сосудистого риска в развитии сахарного диабета у лиц опасных профессий / О. Ш. Ойноткинова, М. Н. Мамедов, М. Р. Цукаева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – № 2. – С. 121–129.

59. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы) / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, И. В. Новикова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 33–35.

60. Роль шкалы syntax Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Д. Б. Немик, Г. В. Матюшин, С. А. Устюгов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – № 14(3). – С. 324–329.

61. Рябыкина, Г. В. Холтеровское и бифункциональное и артериального давления / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2016. – 352 с.

62. Связь липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) при семейной гиперхолестеринемии / К. С. Бенимецкая, В. С. Шрамко, Е. М. Стахнёва [и др.] // Атеросклероз. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 15–23.

63. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения / К. С. Бенимецкая, М. П. Ячменева, С. В. Астраков [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – № 1(13). – С. 20–27.

64. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови / К. С. Бенимецкая, М. П. Ячменева, М. О. Смолина [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – № 3. – С. 29–36.

65. Семейный дефект аполипопротеина В – 100: молекулярная основа заболевания и клиничко–биохимические особенности пациентов / П. П. Малышев, А. Н. Мешков, Л. А. Котова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6(6). – С. 40–45.

66. Семенцова, Н. А. Сравнительная характеристика основных параметров суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей / Н. А. Семенцова, А. И. Чесникова, В. П. Терентьев // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – № 12(4). – С. 54–61.

67. Сердечно-сосудистые заболевания. – Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – URL: [https://www.who.int/news-room/factheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/factheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). – Дата публикации: 17 мая 2017.
68. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И. Д. Беспалова, Н. В. Рязанцева, В. В. Калюжин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 5–9.
69. Скорость клубочковой фильтрации, ее ассоциации с факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты исследования ЭССЕ-РФ-2 / С. А. Шальнова, С. А. Максимов, Ю. А. Баланова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – № 16(2). – С. 240–249.
70. Турна, Э. Ю. Анализ показателей суточной динамики артериального давления, вариабельности сердечного ритма и скорости клубочковой фильтрации пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт / Э. Ю. Турна, О. Н. Крючкова // Молодой ученый. – 2012. – № 12. – С. 562–566.
71. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска / А. И. Ершова, С. А. Бойцов, О. М. Драпкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 8. – С. 92–98.
72. Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9) в крови у мужчин разных популяционных подгрупп и его связь с неблагоприятным отдаленным прогнозом / Ю. И. Рагино, К. С. Астракова, Е. В. Шахтшнейдер [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 4. – С. 72–76.
73. Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда / А. Д. Гимадеева, А. С. Галявич, З. М. Галеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(2). – С. 42–44.
74. Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей / Е. М. Евсиков, В. И. Вечорко, Н. В. Теплова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18(1). – С. 150–155.

75. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, И. А. Шибанова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S3. – С. 40–49

76. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз инфаркта миокарда / О. В. Груздева, О. Е. Акбашева, В. Г. Матвеева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 211–220.

77. Цитокиновый статус больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т. В. Байдина, М. А. Данилова, Г. Г. Фрейнд [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 100–103.

78. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований / С. В. Дутова, Ю. В. Саранчина, М. Р. Карпова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – № 17(4). – С. 199–207.

79. Чазова, И. Е. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12.

80. Чиркин, А. А. Ч-65 Молекулярно-структурная гомология протеолитических ферментов: монография / А. А. Чиркин, О. М. Балаева-Тихомирова. – Чебоксары: Издательский дом «Среда», 2022 – 124 с.

81. Шаленкова, М. А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М. А. Шаленкова, Э. Т. Мухаметова, З. Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 14–20.

82. Шахнович, Р. М. Маркеры воспаления и ОКС / Р. М. Шахнович, А. Б. Басинкевич // Кардиология СНГ. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 59–61.

83. Экономический ущерб от артериальной гипертонии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / Ю. А. Баланова, А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 415–423.

84. Эпидемиология сердечно–сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, №. 5. – С. 143–152.

85. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / D. C. Jr. Goff, D. M. Lloyd-Jones, G. Bennett [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63(25 Pt B). – P. 2935–2359.

86. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Russ. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 1(105). – P. 7–94.

87. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37(29). – P. 2315–2381.

88. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCN A Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // Circulation. – 2018. – Oct. 23, vol. 138(17). – P. e426–e483.

89. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / J. S. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Jul., vol. 14(7). – P. e55–e96.

90. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Oct., vol. 36(10). – P. 1953–2041.

91. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.]; ESC Scientific Document Group. – Text: electronic // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. – 2022. – May, vol. 75(5). – 429. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35525570/> (date accessed: 24.05.2023).

92. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree / K. M. Timms, S. Wagner, M. E. Samuels [et al.] // *Hum Genet.* – 2004. – Mar., vol. 114(4). – P. 349–353.

93. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control / SPRINT Research Group; J.T. Jr. Wright, J.D. Williamson, P. K. Whelton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2103–2116.

94. Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society / R. Sassi, S. Cerutti, F. Lombardi [et al.] // *Europace*. – 2015. – Vol. 17. – P. 1341–1353.

95. Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 18. – P. 346–349
96. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / TASC Steering Committee, M. R. Jaff, C. J. White, W. R. Hiatt [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2015. – Vol. 22(5). – P. 663–677.
97. Andrassy, K. M. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' / K. M. Andrassy // *Kidney Int.* – 2013. – Sep., vol. 84(3). – P. 622–623.
98. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.]; CANTOS Trial Group // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377(12). – P. 1119–1131.
99. Apolipoprotein E induces anti-inflammatory phenotype in macrophages / D. Baitsch, H. H. Bock, T. Engel [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31(5). – P. 1160–1168.
100. As Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis and Thrombosis
essment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension / Y. Chen, J. H. Liu, Z. Zhen [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2018. – Feb., vol. 66(2). – P. 319–324.
101. Association between circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and prognosis in patients with severe chronic kidney disease / L. D. Rasmussen, M. Bøttcher, P. Ivarsen // *Nephrol Dial Transplant.* – 2020. – Apr. 1, vol. 35(4). – P. 632–639.

102. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 / L. E. Chambless, G. Heiss, A. R. Folsom [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 146. – P. 483–494.

103. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease / S. Li, Y. L. Guo, R. X. Xu [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 234. – P. 441–445.

104. Association of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) With Cardiovascular Risk in Primary Prevention / Y. M. Zhu, T. J. Anderson, K. Sikdar [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2015. – Oct., vol. 35(10). – P. 2254–2259.

105. Association of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with carotid intima media thickness in hypertensive subjects / C. J. Lee, Y. H. Lee, S. W. Park [et al.] // *Metabolism.* – 2013. – Jun., vol. 62(6). – P. 845–850.

106. Association of subclinical atherosclerosis with echocardiographic indices of cardiac remodeling: The Framingham Study / C. Castro-Diehl, R. J. Song, G. F. Mitchell [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* 2020. – Vol. 15(5). – e0233321. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413074/> (date accessed: 24.05.2023).

107. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension / E. Paoletti, L. De Nicola, F. B. Gabbai [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Feb. 5, vol. 11(2). – P. 271–279.

108. Associations of pro-protein convertase subtilisin-like kexin type 9, soluble low-density lipoprotein receptor and coronary artery disease: A case-control study / J. Peng, C. Y. Xing, K. Zhao [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2022. – Mar. 1, vol. 350. – P. 9–15.

109. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: Still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial GISSI-HF Investigators / M. T. La Rovere, G. D. Pinna, R. Maestri [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2012. – Dec., vol. 14(12). – P. 1410–1419.

110. Binding of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 to Epidermal Growth Factor-like Repeat A of Low-Density Lipoprotein Receptor Decreases Receptor Recycling and Increases Degradation / D. W. Zhang, T. A. Lagace, R. Garuti // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282(25). – P. 18602–18612.

111. Blunted cyclic variation of heart rate predicts mortality risk in post-myocardial infarction, end-stage renal disease, and chronic heart failure patients / J. Hayano, F. Yasuma, E. Watanabe [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19. – P. 1392-400.

112. Browning, J. D. Fasting reduces plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans / J. D. Browning, J. D. Horton // *J. Lipid Res*. – 2010. – Vol. 51. – P. 3359–3363.

113. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial / M. S. Sabatine, L. A. Leiter, S. D. Wiviott [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2017. – Vol. 5(12). – P. 941–950.

114. Carotid intima-media thickness in pre- and postmenopausal women with suspected coronary artery disease / A. Kablak-Ziembicka, T. Przewlocki, W. Tracz [et al.] // *Heart Vessels*. – 2008. – Vol. 23(5). – P. 295–300.

115. Changes in serum interleukin-8 and interleukin-12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population / Rh. Zhou, Q. Shi, Hq. Gao [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb*. – 2001. – Vol. 8(1). – P. 30–32.

116. Circulating PCSK9 levels correlate with the serum LDL cholesterol level in newborn infants / S. Araki, S. Suga, F. Miyake [et al.] // *Early Hum. Dev*. – 2014. – 90. – P. 607–611.

117. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans / L. Persson, G. Cao, L. Stahle [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 2666–2672.

118. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors / K. Leander, A. Mälarstig, F. M. Van't Hooft [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133(13). – P. 1230–1239.

119. Circulation proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) concentration and risk of cardiovascular events – systematic review and meta-analysis of prospective studies / Y. Xiao, C. Peng, W. Huang [et al.] // *Circulation J.* – 2017. – Vol. 81(8). – P. 1150–1157.

120. Clark, J. Apolipoprotein(a) Secretion is Modulated by Sortilin, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, and Microsomal Triglyceride Transfer Protein (2019) / J. Clark. – Text : electronic // *Electronic Thesis and Dissertation*. – 2019. – 6310. – URL: <https://ir.lib.uwo.ca/cgi/viewcontent.cgi?article=8619&context=etd> (date accessed: 24.05.2023).

121. Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulation PCSK9 levels / E. Chernogubova, R. Strawbridge, H. Mahdessian [et al.] // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1526–1534.

122. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study / M. L. Bots, A. W. Hoes, P. J. Koudstaal [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96(5). – P. 1432–1437.

123. Comparative study to assess whether high sensitive C-reactive protein and carotid intima media thickness improve the predictive accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease in perimenopausal women with typical angina / D. P. Sinha, M. Das, A. K. Banerjee [et al.]. – Text : electronic // *J. Indian Med. Assoc.* – 2008. – Vol. 106(2). – 86, 88, 90 passim. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18705250/> (date accessed: 24.05.2023).

124. Comparison of Prognostic Values of Daytime and Night-Time Systolic Blood Pressures on Renal Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease / E. Katafuchi, M. Nakayama, S. Tanaka [et al.] // *Circ. J.* – 2017. – Sep. 25, vol. 81(10). – P. 1454–1462.

125. Coronary and peripheral artery remodeling in patients undergoing PTCA: An intracoronary and transcutaneous ultrasound study / E. Delacrtaz, M. Fleisch, U. P. Kaufmann [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 1999. – Vol. 48(1). – P. 12–7.

126. Coronary Artery Calcium and Carotid Artery Intima Media Thickness and Plaque: Clinical Use in Need of Clarification / M. Zaid, A. Fujiyoshi, A. Kadota [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2017. – Mar. 1, vol. 24(3). – P. 227–239.

127. Critical Carotid Artery Stenosis in Coronary and Non-Coronary Patients - Frequency of Risk Factors / H. Vranic, A. Hadzimehmedagic, I. Haxibeqiri-Karabdic [et al.] // *Med. Arch.* – 2017. – Apr., vol. 71(2). – P. 110–114.

128. Cusack, M. Does myocardial necrosis contribute to the inflammatory response in unstable angina? / M. Cusack, M. S. Marber, S. Odemujiwa // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21 (Abstr. Suppl.). – P. 245.

129. Determining the molecular pathways that regulate hepatic PCSK9 and LDL receptor expression during fasting in normolipidemic hamsters / M. Wu, B. Dong, A. Cao [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Oct., vol. 224(2). – P. 401–410.

130. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis / A. Kablak-Ziembicka, T. Przewlocki, W. Tracz [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 193(2). – P. 395–400.

131. Differential effects of PCSK9 loss of function variants on serum lipid and PCSK9 levels in Caucasian and African Canadian populations / I. J. Mayne, T. C. Ooi, A. Raymond1 [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2013. – Vol. 12. – P. 70–74.

132. Does continuous ST-segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? / P. Carmo, J. Ferreira, C. Aguiar [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 16, iss.3. – P. 239–249.

133. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 / D. Du Bois, E. F. Du Bois // *Nutrition.* – 1989. – Sep.-Oct., vol. 5(5). – P. 303–311.

134. Echocardiographic parameters of left ventricular structure and diastolic function and their relation to coronary artery calcification / S. K. Park, J. G. Kang, H. S. Seok [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2021. – Vol. 37(10). – P. 2861–2869.

135. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis / X. Xie, E. Atkins, J. Lv [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Jan. 30, vol. 387(10017). – P. 435–443.

136. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction / J. C. Tardif, S. Kouz, D. D. Waters // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Dec. 26, vol. 381(26). – P. 2497–2505.

137. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients / S. Toth, J. Fedacko, T. Pekarova [et al.] // *Cardiol. Ther.* – 2017. – vol. 6(2). – P. 281–289.

138. Elevated plasma PCSK9 level is equally detrimental for patients with nonfamilial hypercholesterolemia and heterozygous familial hypercholesterolemia, irrespective of low-density lipoprotein receptor defects / G. Lambert, F. Petrides, M. Chatelais [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2365–2373.

139. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women / L. Persson, P. Henriksson, E. Westerlund [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 810–814.

140. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy, K. Pyorala, A. P. Fitzgerald [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.

141. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale [et al.]; ESC Scientific Document Group // *Eur. Heart J.* – 2018. – Feb. 14, vol. 39(7). – P. 508–579.

142. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.]; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(7). – P. 1359–1366.

143. Farnier, M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications / M. Farnier // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 107, Issue 1. – P. 58–66.
144. Fatkhullina, A. R. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis / A. R. Fatkhullina, I. O. Peshkova, E. K. Koltsova // *Biochemistry (Moscow)*. – 2016. – Nov., vol. 81(11). – P. 1358–1370.
145. Gallino, A. Non-coronary atherosclerosis / A. Gallino, V. Aboyans, C. Diehmetal // *Eur. Heart. J.* – 2014. – Vol. 35(17). – P. 1112–1119.
146. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice / M. Denis, J. Marcinkiewicz, A. Zaid [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Feb. 21, vol. 125(7). – P. 894–901.
147. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels / S. G. Lakoski, T. A. Lagace, J. C. Cohen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94(7). – P. 2537–2543.
148. Gimbrone, Jr. M. A. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis / Jr. M. A. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circulation research*. – 2016. – Vol. 118, n 4. – P. 620–636.
149. Glycocalyx in Atherosclerosis-Relevant Endothelium Function and as a Therapeutic Target / R. Mitra, G. L. O'Neil, I. C. Harding [et al.]. – Text: electronic // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Nov. 10, vol. 19(12). – 63. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29127504/> (date accessed: 24.05.2023).
150. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P.S. Rahko, L.A. Blauwet [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2018. – Oct. 1. – P. 1–64.
151. Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparicio [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Feb. 23, vol. 143(8). – P. e254–e743.

152. Heart rate variability and cardiac diseases / E. Watanabe, K. Kiyono, Y. Yamamoto [et al.] // *Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System*. – Berlin: Springer, 2016. – P. 163–178.

153. Hoshide, S. Early morning hypertension/morning blood pressure surge / S. Hoshide, K. Kario // *Nihon Rinsho*. – 2014. – Aug., vol. 72(8). – P. 1395–1399.

154. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris / W. Yan, Y. Song, L. Zhou [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 14(2). – P. 181–190.

155. IMPROVE study group. Sex-specific predictors of PCSK9 levels in a European population: the IMPROVE study / N. Ferri, M. Ruscica, D. Coggi [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 309. – P. 39–46.

156. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention / R. M. Hoogeveen, J. P. B. Pereira, N. S. Nurmohamed [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2020. – Vol. 41(41). – P. 3998–4007.

157. Inflammation stimulates the expression of PCSK9 / K. R. Feigold, A. H. Moser, J. K. Shigenaga [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 374. – P. 341–344.

158. Influence of physiological changes in endogenous estrogen on circulating PCSK9 and LDL cholesterol / M. Ghosh, C. Gälman, M. Rudling [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2015. – Feb., vol. 56(2). – P. 463–469.

159. Intima media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease / R. Holaj, J. Spacil, J. Petrasek [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 19(6). – P. 670–676.

160. Kario, K. Clinician's manual on early morning risk management in hypertension / K. Kario. – UK, L.: Scince Press, 2004. – 68 p.

161. Kario, K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives / K. Kario // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56, n 5. – P. 765–773.

162. Khalill, R. The TIMI, GRACE or PURSUIT risk models. The use of risk scores for stratification of acute coronary syndrome patients / R. Khalill, H. Lei, J. Chang // *Br. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 16, iss. 6. – P. 265–267.

163. Koliass, A. Association of night time home blood pressure / A. Koliass, A. Ntineri, G. S. Stergiou // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35(3). – P. 442–452.

164. Kollias, A. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis / A. Kollias, A. Ntineri, G. S. Stergiou // *J. Hypertens.* – 2017. – Mar., vol. 35(3). – P. 442–452.

165. Leren, T. P. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia / T. P. Leren // *Clin. Genet.* – 2004. – May, vol. 65(5). – P. 419–422.

166. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis – no longer a theory / P. Libby // *Clin. Chem.* – 2021. – Vol. 67(1). – P. 131–142.

167. Liu, A. PCSK9 plays a novel immunological role in oxidized LDL-induced dendritic cell maturation and activation of T cells from human blood and atherosclerotic plaque / A. Liu, J. Frostegard. – Text: electronic // *J. Intern. Med.* – 2018. – Apr. 4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617044/> (date accessed: 24.05.2023).

168. Longitudinal association of PCSK9 sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study / C. C. Huang, M. Fornage, D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2(4). – P. 354–361.

169. Low LDL cholesterol in people of African descent as a result of frequent meaningless mutations in PCSK9 / J. C. Cohen, A. Pertsemlidis, I. K. Kotowski [et al.] // *Nat. Genet.* – 2005. – Vol. 37(2). – P. 161–165.

170. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients with Evidence of Coronary Atherosclerosis: The Western Denmark Heart Registry / M. B. Montersen, O. Dzaye, H. E. Botker [et al.] // *Circulation.* – 2023. – Apr. 4, vol. 147, issue 14. – P. 1053–1063.

171. Ma, M. Effect of PCSK9 on atherosclerotic cardiovascular diseases and its mechanisms: Focus on immune regulation / M. Ma, C. Hou, J. Liu. – Text: electronic // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Mar. 10, vol. 10. – 1148486. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36970356/> (date accessed: 24.05.2023).

172. Man, A. W. C. Circadian Rhythm: Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis and Thrombosis / A. W. C. Man, H. Li, N. Xia // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Jan. 12, vol. 22(2). – P. 676.

173. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 34(4). – P. 290–296.

174. Maxwell, K. N. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype / K. N. Maxwell, J. L. Breslow // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 7100–7105.

175. Maxwell, K. N. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment / K. N. Maxwell, E. A. Fisher, J. L. Breslow // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 2069–2074.

176. McCraty, R. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk / R. McCraty, F. Shaffer // *Glob. Adv. Health Med.* – 2015. – Vol. 4. – P. 46–61.

177. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis / E. de Groot, G. K. Hovingh, A. Wiegman [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Jun. 15, vol. 109(23 Suppl 1). – P. III33–III38.

178. Mechanism of LDL binding and release probed by structure-based mutagenesis of the LDL receptor / S. Huang, L. Henry, Y. K. Ho [et al.] // *Journal of Lipid Research.* – 2010. – Vol. 51(2). – P. 297–308.

179. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH / P. L. Surdo, M. J. Bottomley, A. Calzetta [et al.] // *EMBO Rep.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1300–1305.

180. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability / G. S. Stergiou, G. Parati, C. Vlachopoulos [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1665–1677.

181. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia / M. Abifadelle, M. Varre, J. P. Rabes [et al.] // *Nat. Genet.* – 2003. – Jun., vol. 34(2). – P. 154–156.

182. Neumann, F. Z. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets / F. Z. Neumann, N. Marx, M. Gawas // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, n 10. – P. 2387–2394.

183. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway / Z. H. Tang, J. Peng, Z. Ren [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2017. – July, vol. 262. – P. 113–122.

184. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated with Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors / L. Fernández-Friera, V. Fuster, B. López-Melgar [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Dec. 19, vol. 70(24). – P. 2979–2991.

185. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice / K. N. Maxwell, R. E. Soccio, E. M. Duncan [et al.] // *Journal of Lipid Research.* – 2003. – Vol. 44(11). – P. 2109–2119.

186. Operator constitutive mutation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter abolishes protein binding to sterol regulatory element / T. F. Osborne, G. Gil, J. L. Goldstein [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1988. – Mar. 5, vol. 263(7). – P. 3380–3387.

187. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases / E. Dubois-Deruy, V. Peugnet, A. Turkieh [et al.]. – Text: electronic // Antioxidants (Basel). – 2020. – Sep. 14, vol. 9(9). – 864. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937950/> (date accessed: 24.05.2023).

188. Oxidative Stress in Human Atherothrombosis: Sources, Markers and Therapeutic Targets / J. L. Martin-Ventura, R. Rodrigues-Diez, D. Martinez-Lopez [et al.]. – Text: electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Nov. 3, vol. 18(11). – 2315. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099757/> (date accessed: 24.05.2023).

189. PCSK9 and Cardiovascular Disease in Individuals with Moderately Decreased Kidney Function / A. Kheirkhah, C. Lamina, B. Kollerits [et al.] ; GCKD Investigators // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2022. – Jun., vol. 17(6). – P. 809–818.

190. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines and LOX-1 / Z. Ding, N. V. K. Pothineni, A. Goel [et al.] // Cardiovasc Res. – 2020. – Vol. 116. – P. 908–915.

191. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study / J. M. Cheng, R. M. Oemrawsingh, H. M. Garcia-Garcia [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 248. – P. 117–122.

192. PCSK9 induces a pro-inflammatory response in macrophages / C. Ricci, M. Ruscica, M. Camera [et al.]. – Text: electronic // Sci Rep. – 2018. – Feb. 2, vol. 8(1). – 2267. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396513/> (date accessed: 24.05.2023).

193. PCSK9 Promotes oxLDL-Induced PC12 Cell Apoptosis Through the Bcl-2/Bax-Caspase 9/3 Signaling Pathway / L. S. Liu, X. Q. Bai, Y. Gao [et al.] // J. Alzheimers Dis. – 2017. – Vol. 57(3). – P. 723–734.

194. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses / M. Benn, B. G. Nordestgaard, P. Grande [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Jun. 22, vol. 55(25). – P. 2833–2842.

195. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway / C. Y. Wu, Z. H. Tang, L. Jiang [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2012. – Vol. 359. – P. 347–358.

196. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NFkappaB activation in THP-1-derived macrophages / Z. Tang, L. Jiang, J. Peng [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 30. – P. 931–938.

197. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health / N.G. Seidah, Z. Awan, M. Chrétien [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Mar. 14, vol. 114(6). – P. 1022–1036.

198. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment / G. Lambert, N. Ancellin, F. Charlton [et al.] // *Clin. Chem.* – 2008. – Jun., vol. 54(6). – P. 1038–1045.

199. Plasma PCSK9 concentrations during an oral fat load and after short term high-fat, high-fat high-protein and high-fructose diets / B. Cariou, C. Langhi, B. M. Le [et al.]. – Text : electronic // *Nutr. Metab. (Lond.)*. – 2013. – Vol. 10(1). – 4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23298392/> (date accessed: 24.05.2023).

200. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents / A. Baass, G. Dubuc, M. Tremblay [et al.] // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 1637–1645.

201. Plasma PCSK9 level is unrelated to blood pressure and not associated independently with carotid intima-media thickness in hypertensives / S. H. Yang, Y. Du, S. Li [et al.] // *Hypertens Res.* – 2016. – Vol. 39(8). – P. 598–605.

202. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) and plasma lipids in a free living population: results from The plic study. Abstracts / G. Tibolla, A. Dhyani, A. Baragetti [et al.]. – Text: electronic // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235. – e60. – URL: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(14\)00385-2/pdf](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(14)00385-2/pdf) (date accessed: 24.05.2023).

203. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and risk first cardiovascular events / P. M. Ridker, N. Rifai, G. Bradwin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37(6). – P. 554–560.

204. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events / S. Kathiresan, O. Melander, D. Anevski [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1240–1249.

205. Population Pyramid of the World from 1950 to 2100. – Text : electronic // PopulationPyramid.net [website]. – URL: <http://www.populationpyramid.net/world/2019/> (date accessed: 24.05.2023).

206. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M. W. Lorenz, H. S. Markus, M. L. Bots [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Jan. 30, vol. 115(4). – P. 459–467.

207. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study / L. Fernández-Friera, J. L. Peñalvo, A. Fernández-Ortiz [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Jun. 16, vol. 131(24). – P. 2104–2113.

208. Projected Costs of Informal Caregiving for Cardiovascular Disease: 2015 to 2035: A Policy Statement from the American Heart Association / S. B. Dunbar, O. A. Khavjou, T. Bakas [et al.] ; American Heart Association // *Circulation*. – 2018. – May 8, vol. 137(19). – P. e558–e577.

209. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 as a Modifier of Lipid Metabolism in Atherosclerosis / A. V. Poznyak, V. N. Sukhorukov, I. I. Eremin [et al.]. – Text : electronic // *Biomedicines*. – 2023. – Feb. 9, vol. 11(2). – 503. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831039/> (date accessed: 24.05.2023).

210. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 levels in relation to systemic immune activation and subclinical coronary plaque in HIV / M. V. Zanni, L. A. Stone, M. Toribio [et al.]. – Text : electronic // *Open Forum Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 4(4). – ofx227. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226174/> (date accessed: 24.05.2023).

211. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) affects gene expression pathways beyond cholesterol metabolism in liver cells / H. Lan, L. Pang, M. M. Smith [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2010. – Vol. 224(1). – P. 273–281.

212. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Interacts with Apolipoprotein B and Prevents Its Intracellular Degradation, Irrespective of the Low-Density Lipoprotein Receptor / H. Sun, A. Samarghandi, N. Zhang [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32(7). – P. 1585–1595.

213. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 as a biomarker for the severity of coronary artery disease / S. Li, Y. Zhang, R. X. Xu [et al.] // *Ann. Med.* – 2015. – Vol. 47. – P. 386–393.

214. Recognized and Potentially New Biomarkers-Their Role in Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease / W. Bargieł, K. Cierpiszewska, K. Maruszczak [et al.]. – Text : electronic // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57(7). – 701. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356982/> (date accessed: 24.05.2023).

215. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol. 16(3). – P. 233–270.

216. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Jan., vol. 28(1). – P. 1-39.e14.

217. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick, T. C. Gillebert, G. Aurigemma [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Jul., vol. 28(7). – P. 727–754.

218. Regulation of epithelial sodium channel trafficking by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) / V. Sharotri, D. M. Collier, D. R. Olson [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287(23). – P. 19266–19274.

219. Relation of arterial structure and function to left ventricular geometric patterns in hypertensive adults / M. J. Roman, T. G. Pickering, J. E. Schwartz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28(3). – P. 751–756.

220. Relation of circulating PCSK9 concentration to fibrinogen in patients with stable coronary artery disease / Y. Zhang, C. G. Zhu, R. X. Xu [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – P. 494–500.

221. Relation of genetic profile and novel circulating biomarkers with coronary plaque phenotype as determined by intravascular ultrasound: rationale and design of the ATHEROREMO-IVUS study / S. P. de Boer, J. M. Cheng, H. M. Garcia-Garcia [et al.] // *Euro Intervention.* – 2014. – Dec., vol. 10(8). – P. 953–960.

222. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial / P. M. Ridker, J. G. MacFadyen, B. M. Everett [et al.] ; CANTOS Trial Group // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391(10118). – P. 319–328.

223. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study / U. Coskun, A. Yildiz, O. B. Esen [et al.]. – Text : electronic // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2009. – Vol. 7. – 59. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20043836/> (date accessed: 24.05.2023).

224. Relationship between vascular damage and left ventricular concentric geometry in patients undergoing coronary angiography: a multicenter prospective study / M. Salvetti, A. Painsi, R. Facchetti [et al.] ; APRES Study Group // *J. Hypertens.* – 2019. – Jun., vol. 37(6). – P. 1183–1190.

225. Rifai, M. A. PCSK9-targeted therapies: present and future approaches / M. A. Rifai, C. M. Ballantyne // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Dec., vol. 18(12). – P. 805–806.

226. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank / A. J. Grau, C. Weimar, F. Bugge [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 2559–2566.

227. Risk prediction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with stable coronary disease on statin treatment / C. Werner, M. M. Hoffman, K. Winker [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 62(2). – P. 94–102.

228. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / M. Ridker, E. Danielson, F. A. Fonseca [et al.]; JUPITER Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207.

229. Schulz, R. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) / R. Schulz, K. D. Schlüter, U. Laufs. – Text: electronic // *Basic Res. Cardiol.* – 2015. – Mar., vol. 110(2). – 4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600226/> (date accessed: 24.05.2023).

230. Seidah, N. G. Proprotein convertases, 20 years later / N. G. Seidah // *Methods Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 768. – P. 23–57.

231. Seidah, N. G. The Multifaceted Biology of PCSK9 / N. G. Seidah, A. Prat // *Endocr. Rev.* – 2022. – May 12, vol. 43(3). – P. 558–582.

232. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease / J. C. Cohen, E. Boerwinkle, Th. Jr. Mosley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Mar. 23, vol. 354(12). – P. 1264–1272.

233. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease X. Min, M. Lu, S. Tu [et al.]. – Text: electronic // *BioMed. Research. International.* – 2017. – Vol. 2017. – 4013685. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349060/> (date accessed: 24.05.2023).

234. Serum Cytokines Predict the Severity of Coronary Artery Disease Without Acute Myocardial Infarction / S. Liu, C. Wang, J. Guo [et al.]. – Text: electronic // *Front Cardiovasc. Med.* – 2022. – May 16, vol. 9. – 896810. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35651907/> (date accessed: 24.05.2023).

235. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome / K. H. Bae, S. W. Kim, Y. K. Choi [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2018. – Vol. 42(3). – P. 207–214.

236. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population / Q. Cui, X. Ju, T. Yang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 213(2). – P. 632–636.

237. Shaffer, F. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms / F. Shaffer, J. P. Ginsberg. – Text: electronic // *Front Public Health*. – 2017. – Sep. 28, vol. 5. – 258. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29034226/> (date accessed: 24.05.2023).

238. Shapiro, M. D. From lipids to inflammation: new approaches to reducing atherosclerotic risk / M. D. Shapiro, S. Fazio // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 732–749.

239. Sortilin and the risk of cardiovascular diseases / M. F. Coutinho, M. Bourbon, M. J. Prata [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2013. – Oct., vol. 32(10). – P. 793–799.

240. Stakhneva, E. M. Proteomic Studies of Blood and Vascular Wall in Atherosclerosis / E. M. Stakhneva, E. V. Striukova, Y. I. Ragino. – Text: electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22(24). – 13267. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948066/> (date accessed: 24.05.2023).

241. Steinberg, J. S. 2017 ISHE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / J. S. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14(7). – P. 55–59.

242. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia / D. Cunningham, D. E. Danley, K. F. Geoghegan [et al.] // *Nature Structural & Molecular Biology*. – 2007. – Vol. 14(5). – P. 413–419.

243. Tabas, I. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis / I. Tabas, G. García-Cardena, G. K. Owens // *Journal of Cell Biology*. – 2015. – Vol. 209, n 1. – P. 13–22.

244. The association of plasma sortilin with essential hypertension and subclinical carotid atherosclerosis: A cross-sectional study / X. Chu, R. Liu, C. Li [et al.]. – Text: electronic // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Oct. 12, vol. 9. – 966890. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36312293/> (date accessed: 24.05.2023).

245. The cellular trafficking of the secretory proprotein convertase PCSK9 and its dependence on the LDLR / N. Nassoury, D. A. Blasiolo, A. Tebon Oler [et al.] // *Traffic.* – 2007. – Jun., vol. 8(6). – P. 718–732.

246. The diagnostic potential of novel biomarkers of hypertension in men / A. E. Charkiewicz, M. Garley, W. Ratajczak-Wrona [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2022. – Nov. 7, vol. 18(6). – P. 1666–1671.

247. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A: functional consequences of natural mutations and post-translational modifications / S. Benjannet, D. Rhainds, J. Hamelin [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Oct. 13, vol. 281(41). – P. 30561–30572.

248. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low-density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2 / S. Poirier, G. Mayer, S. Benjannet [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 2363–2372.

249. The Relationship of Carotid Arterial Stiffness and Left Ventricular Concentric Hypertrophy in Hypertension / J. Jaroch, K. Łoboz-Grudzień, S. Magda [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Mar.-Apr., vol. 25(2). – P. 263–272.

250. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/ Kexin Type 9 (PCSK9) in Cardiovascular Homeostasis: A Non-Systematic Literature Review / A. Hachem, E. Hariri, P. Saoud [et al.] // *Current Cardiology Reviews.* – 2017. – Vol. 13. – P. 274–282.

251. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241. – P. 507–532.

252. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation / N. G. Seidah, S. Benjannet, L. Wickham [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2003. – Feb. 4, vol. 100(3). – P. 928–933.

253. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group / D. H. O'Leary, J. F. Polak, S. K. Jr. Wolfson [et al.] // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22(9). – P. 1155–1163.

254. Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease / H. Teragawa, M. Kato, J. Kurokawa [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88(10). – P. 1147–1151.

255. Vascular inflammation in subclinical atherosclerosis detected by hybrid PET/MRI / L. Fernández-Friera, V. Fuster, B. López-Melgar [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 1371–1382.

256. Vassalle, C. New biomarkers and traditional cardiovascular risk scores: any crystal ball for current effective advice and future exact prediction? / C. Vassalle // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 56(11). – P. 1803–1805.

257. Very High Coronary Artery Calcium (≥ 1000) and Association with Cardiovascular Disease Events, Non-Cardiovascular Disease Outcomes, and Mortality: Results from MESA / A. W. Peng, Z. A. Dardari, R. S. Blumenthal [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Apr. 20, vol. 143(16). – P. 1571–1583.

258. von Vietinghoff, S. Interleukin 17 in vascular inflammation / S. von Vietinghoff, K. Ley // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2010. – Dec., vol. 21(6). – P. 463–469.

259. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. – URL: <http://www.who.int/qho/risk factors/cholesterol text/en/>. – Accessed May 23, 2019

260. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet*. – 2017. – Jan. 7, vol. 389(10064). – P. 37–55

261. Zhou, R. Cholesterol Paradigm and Beyond in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Cholesterol, Sterol Regulatory Element-Binding Protein, Inflammation, and Vascular Cell Mobilization in Vasculopathy / R. Zhou, G. A. Stouffer, W. H. Frishman // *Cardiol. Rev.* – 2022. – Sep.-Oct. 01, vol. 30(5). – P. 267–273.