

На правах рукописи

ЖИВЧИКОВА Екатерина Владимировна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
БЕЛКА КЛОТО И ФАКТОРА РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Астрахань – 2025

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

Научный руководитель:

ПОЛУНИНА Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук,
профессор

Официальные оппоненты:

ГУБАРЕВА Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук,
доцент, кафедра внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой

АКИМОВА Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук,
доцент, кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования России, г. Белгород

Защита состоится «___» _____ 2025 года в ___ часов на заседании совета 21.2.003.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России <http://astgmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На протяжении десятилетий продолжают поиски механизмов развития и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ). В настоящее время множественность патогенетических механизмов патологического повышения артериального давления (АД) пока не позволяет разработать единую концепцию развития и прогрессирования АГ.

В последние десятилетия, несмотря на существенное расширение выбора высокоэффективных гипотензивных препаратов, наблюдается устойчивая тенденция к утяжелению течения АГ и увеличение числа осложнений. Экономический ущерб от болезни связан не только с расходами на оказание помощи, но и с потерей работоспособности больных АГ, их социальной дезадаптацией [Баланова Ю.А., 2020].

Учитывая значительные социально-экономические потери от АГ, весьма важным является ранняя диагностика и своевременное распознавание формирующихся осложнений у данной категории пациентов. Одной из причин инвалидизации и высокой летальности в этой популяции больных является вовлечение в патологический процесс сердца, что часто определяет тяжесть течения и прогноз при АГ [Гуревич М.А., 2017; Манойлов А.Е., 2016]. Одним из малоизученных маркеров при АГ является белок Клото. Белок Клото изучается как маркер апоптоза при АГ и как полноценная терапевтическая молекула, используемая для лечения/прогнозирования течения АГ, дислипидемии, сахарного диабета и др. [Prud'homme G.J., 2022; Xiao Y., 2023].

Несмотря на множество исследований, лежащих в основе вопросов прогрессирования эссенциальной гипертензии, полное понимание данных патофизиологических механизмов пока остается недостижимой задачей, что оправдывает постоянное внимание ученых к поиску новых стратегий в этом направлении [Гараев А.Т., 2020; Rossi G.P., 2024].

Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что низкий уровень белка Клото предрасполагает к развитию гипертонии, влияя сразу на несколько патологических путей. Тем не менее, причинно-следственная связь между белком Клото и гипертонией нуждается в дальнейшем подтверждении в крупных клинических исследованиях [Li-Zhen L., 2021].

Немаловажную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний играет фактор роста соединительной ткани (CTGF, также известный как CNN2) – член семейства белков CCN. Домены CTGF взаимодействуют с различными белками, оказывая влияние на множество сигнальных путей и делая CTGF ключевым регулятором и потенциальной терапевтической мишенью при сердечно-сосудистых заболеваниях [Тополянская С.В., 2020; Ungvari Z., 2017].

Вышесказанное позволяет считать актуальным изучение влияния биологических эффектов CTGF на течение АГ.

Степень научной разработанности темы исследования

Несмотря на множество исследований в отечественной и зарубежной научной литературе, лежащих в основе вопросов прогрессирования АГ, полное понимание данных патофизиологических механизмов пока остается недостижимой задачей, что оправдывает постоянное внимание ученых к поиску новых стратегий в этом направлении [Мулерова Т.А., 2022; Трофимова Е.А., 2022]. Так как АГ имеет высокую медико-социальную значимость, являясь причиной инвалидизации и летальности, до настоящего времени актуальным остается вопрос прогнозирования увеличения кардиоваскулярного риска у больных с АГ и своевременной его коррекции.

Ученые предполагают, что дефицит Клото может скрываться за эссенциальной гипертонией и частично объяснять высокую распространенность этого заболевания [Kamel S.S., 2022]. Помимо этого, учеными активно обсуждается связь между белком Клото, кальцификацией сосудов и их жестко-

стью. Артериальная жесткость является независимым предиктором различных сердечно-сосудистых исходов и представляет собой процесс, связанный с заменой эластиновых волокон более жесткими коллагеновыми [Тюренков И.Н., 2021]. В доступной нам литературе не представлены исследования по изучению вклада изменения уровня CTGF в патогенез АГ. Но, с другой стороны, установлена вовлеченность его в атерогенез, представлены доказательства решающей роли фактора роста соединительной ткани (CTGF) в фиброзных процессах в нескольких тканях, включая сердце.

Cozzolino M. и соавт. установили повышенный уровень CTGF в плазме крови у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и пришли к выводу, что его уровень в плазме крови является независимым фактором риска развития диастолической дисфункции ЛЖ. Также было доказано, что полиморфизм его гена является прогностическим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов на гемодиализе [Cozzolino M., 2010].

У лиц старческого возраста была установлена корреляционная связь уровня CTGF с величиной систолического ($r=-0,25$; $p=0,1$) и диастолического ($r=-0,36$; $p=0,02$) АД [Топольская С.В., 2020]. По данным экспериментального исследования на мышах уровень CTGF может выступать не только в роли маркера увеличения жесткости сосудов, но и указывать на развитие АГ при метаболическом синдроме [Сиротина, М.А., 2022].

Точное понимание природы причинно-следственной связи между уровнями белка Клото и CTGF и увеличением кардиоваскулярного риска при АГ может не только дать полное представление о патогенезе эссенциальной гипертензии, но и открыть новые горизонты в ее ведении и лечении.

Цель исследования. Оптимизировать прогнозирование вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Определить уровень белка Клото в зависимости от клинико-anamnestической характеристики и лабораторных показателей у больных АГ.

2. Проанализировать динамику уровня белка Клото и определить его пороговый уровень для прогнозирования увеличения кардиоваскулярного риска у больных АГ через 12 месяцев наблюдения.

3. Определить уровень фактора роста соединительной ткани (CTGF) в зависимости от клинико-anamnestической характеристики и лабораторных показателей у пациентов с АГ и проанализировать его динамику через 12 месяцев наблюдения.

4. Проанализировать итоги 12-месячного наблюдения за больными АГ с оценкой динамики кардиоваскулярного риска.

5. Разработать алгоритм, определяющий вероятность увеличения кардиоваскулярного риска у больных АГ за 12 месяцев наблюдения, с помощью метода «дерево решений».

Научная новизна исследования

Проведено изучение уровней белка Клото и фактора роста соединительной ткани у больных АГ в зависимости от клинико-anamnestической характеристики и лабораторных показателей. Изучены корреляционные взаимосвязи уровней белка Клото и CTGF с клинико-anamnestическими характеристиками и лабораторными показателями у больных АГ.

Вычислен пороговый уровень белка Клото – 0,32 нг/мл – у больных АГ через 12 месяцев наблюдения. Чувствительность метода составила 78,8%, специфичность – 78,9%.

На основе комплекса клинико-anamnestических, лабораторных, биохимических и инструментальных показателей разработан персонализированный алгоритм, с применением метода CHAID «дерево решений», определяющий вероятность увеличения кардиоваскулярного риска (КВР) у больных АГ через 12 месяцев наблюдения.

Для всех показателей рассчитаны прогностические коэффициенты, позволяющие составить персонализированный прогноз вероятности увеличения КВР у больных АГ (I стадия гипертонической болезни (ГБ)) через 12 месяцев наблюдения. Проведена валидация предложенного алгоритма.

Установлен ряд наиболее значимых факторов, влияющих на увеличение КВР у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения: уровень белка Клото, наличие коморбидной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ожирение).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования данные об изменении уровней белка Клото и фактора роста соединительной ткани (CTGF) в динамике дополняют знания о роли данных маркеров в патогенезе АГ и их прогностической роли в течении заболевания. Результаты диссертационной работы дополняют информацию, связанную с влиянием различных факторов на увеличение КВР у больных с АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм, определяющий вероятность увеличения КВР у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения.

Положения, выносимые на защиту

Уровень белка Клото статистически значимо ($p < 0,001$) ниже у больных АГ по сравнению с соматически здоровыми лицами, а уровень фактора роста соединительной ткани (CTGF) у больных АГ статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у соматически здоровых лиц.

С помощью ROC-анализа определена «точка разделения» (cut off) для уровня белка Клото у больных АГ при поступлении в стационар, для прогнозирования увеличения КВР через 12 месяцев наблюдения. Пороговый уровень белка Клото составил 0,32 нг/мл. При уровне белка Клото, ниже указанного, прогнозируется увеличение КВР у больных АГ.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на увеличение КВР у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения, оказались наличие коморбидной патологии (ожирение, ХОБЛ, заболевания ЖКТ) и уровень белка Клото.

Прогностический алгоритм, разработанный на основе метода «дерево решений», позволил определить вероятность увеличения КВР у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на изучении, анализе и обобщении данных научной литературы, освещающей проблему АГ, механизмы апоптотических процессов и участия CTGF в патогенезе АГ и прогнозирования ее течения. Для выбора цели и задач исследования проводилась оценка степени разработанности и актуальности темы.

В процессе выполнения работы использованы клинико-лабораторные, инструментальные, биохимические методы обследования и специальные лабораторные наборы.

Формирование базы данных в соответствии с протоколом исследования проводилось в программе Microsoft Office Excel, 2003. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 26.0 (США).

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обусловлена однородностью и достаточным объемом выборки, последовательностью процедур исследования, применением современных методов медицинской статистики, согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований. Материалы и основные положения диссертации представлены автором на VIII Международной научно-практической конференции (НПК) «Актуальные вопросы науки 2025» (Пенза, 2025), VI Международной НПК «Актуальные вопросы науки, общества и образования» (Пенза, 2025), VIII Международной НПК «Инновационное развитие современной науки: теоретические и практические аспекты» (Анапа, 2025), LVII Международ-

ной мультидисциплинарной конференции «Innovations and Tendencies of State-of-Art Science» (Rotterdam, Nederland, 2025) и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов исследований

Материалы диссертации используются в образовательном процессе кафедр клинической иммунологии с курсом последиplomного образования и кардиологии факультета последиplomного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Результаты данной работы внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения Астраханской Клинической больницы Федерального бюджетного учреждения здравоохранения Южного Окружного Центра Федерального медико-биологического агентства России (АКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России).

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована литература по изучаемой проблеме. Автор принимал непосредственное участие в проведении клинических исследований и статистической обработке полученных данных. Автором сформулированы основные научные результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнено согласно плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 работ в журналах, рецензируемых Выс-

шей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 33 рисунками, 34 таблицами и 3 клиническими примерами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы представлен 190 источниками, из которых 80 – российских и 110 – иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование было включено 168 пациентов. Для достижения цели исследования нами были сформированы две группы обследуемых и тестовая выборка для валидации разработанного персонализированного алгоритма.

Группа 1 – основная группа ($n=90$), больные АГ (I стадия ГБ), проходившие лечение в кардиологическом отделении АКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России. Группа 2 – группа контроля ($n=30$), соматически здоровые лица, проходившие диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани. Тестовая выборка ($n=48$), в нее вошли 48 больных АГ (I стадия ГБ), неконтролируемая АГ, проходившие лечение в кардиологическом отделении АКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА, которые подверглись проспективному 12-месячному наблюдению. В тестовой выборке из 48 человек было 26 мужчин и 22 женщины. Возраст участников составил 46 [39; 51] лет (min 33, max 56). По возрасту тестовая и обучающая выборки (основная группа) были сопоставимы ($p=0,822$), половое распределение было идентичным. Набор данной группы и наблюдения за ней происходили после анализа в динамике клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных основной группы за 12-месячный период наблюдения.

Критериями включения для основной группы и тестовой выборки были: пациенты с АГ с I стадией ГБ. Критериями невключения для основной группы и тестовой выборки были служили: II-III стадии ГБ, наличие иных заболеваний сердечно-сосудистой системы (стенокардия напряжения, перенесенный ранее инфаркт миокарда, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет, наличие любого хронического заболевания в стадии обострения и онкопатология. Критериями исключения для всех пациентов, включенных в исследование, служили: потеря контакта с участником исследования в период проводимого исследования, отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе его проведения.

Верификация диагноза и лечение пациентов с АГ проводились на основе современных клинических рекомендаций: «Артериальная гипертензия у взрослых» (от 2022 г. и 2024 г.). Проведение данного клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом.

КВР оценивался по совокупности следующих показателей: среднесуточных цифр АД, наличия факторов риска и их количества, поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний – сердечно-сосудистых заболеваний. Наблюдение за больными основной группы и тестовой выборки осуществлялось в двух точках: первая точка – при поступлении на стационарное лечение и вторая точка – через 12 месяцев наблюдения на амбулаторном этапе.

В основной группе в первой и второй контрольных точках анализировались: клинико-anamnestическая характеристика, результаты лабораторно-инструментальной диагностики и сывороточный уровень белка Клото и CTGF. Через 12 месяцев среди больных основной группы выделили две подгруппы в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев: с увеличением КВР и с неизменным КВР.

Для оценки качества предложенного прогностического алгоритма проводилась его валидация на тестовой выборке. Были проанализированы результаты 12-месячного наблюде-

ния за пациентами тестовой выборки (динамика КВР) и сопоставлены с результатами, спрогнозированными при помощи разработанного алгоритма.

В контрольной группе в первой контрольной точке (при включении в исследование) проводился анализ клинико-анамнестических данных пациентов (пол, возраст, фракция выброса (ФВ), вес, индекс массы тела (ИМТ), систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и определялся сывороточный уровень белка Клото и CTGF в сопоставлении со значениями основной группы.

В группе больных АГ наличие факторов риска (ФР) (повышенный вес, табакокурение, наследственная отягощенность по АГ, ранний климакс, гиподинамия) встречалось у 80 человек (88,9%). Отсутствие факторов риска наблюдалось у 10 больных (11,1%), 1-2 ФР были зарегистрированы у 60 больных (66,7%) и 3 и более ФР – у 20 больных (22,2%). Наследственная отягощенность по АГ в анамнезе наблюдалась у 43 больных (47,8%). Ранний климакс в анамнезе наблюдался у 4 из 40 женщин (10%). Гиподинамия в анамнезе наблюдалась у 23 больных (25,6%). Наличие повышенного веса (ИМТ > 25 кг/м²) наблюдалось у 39 человек (43,3%). ИМТ 30 кг/м² и более встречался у 20 больных (22,2%). ИМТ 25-29,9 кг/м² был у 19 больных (21,2%).

Снижение толерантности к физической нагрузке наблюдалось у 77 больных с АГ (85,6%).

Клинико-анамнестическая характеристика групп наблюдения в первой точке представлена в таблице 1.

Количество коморбидной патологии, в общем в группе больных АГ составило 0 [0; 1] и 1 [1; 2] – среди больных АГ с коморбидной патологией. Ожирение было у 20 больных (22,2%), ХОБЛ у 9 больных (10%), заболевания ЖКТ встречались у 15 больных (16,7%) и были представлены такими заболеваниями, как гастродуоденит, холецистит, панкреатит вне обострения.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика групп наблюдения при поступлении на стационарное лечение

Показатель	Больные АГ, n=90	Группа контроля, n=30	p
Пол: Мужской, n (%) Женский, n (%)	50 (55,6) 40 (44,4)	15 (50%) 15 (50%)	0,674
Возраст	39 [37; 42]	38,5 [37; 42]	0,959
КВР: 1 (низкий), n (%) 2 (умеренный), n (%) 3 (высокий), n (%) 4 (очень высокий), n (%)	9 (10) 65 (72,2) 16 (17,8) 0	-	
Возраст начала АГ, лет	35±4	-	
Продолжительность заболевания, лет	4±2	-	
ФВ, %	61 [57; 63]	61,5 [59; 65]	0,075
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,5; 29,8]	23,1 [22,4; 24,3]	<0,001
САД, мм рт. ст.	150 [140; 160]	120 [115; 130]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	90 [80; 90]	80 [75; 80]	<0,001
Систолическая АГ, n (%)	37 (41,1)	-	
Смешанная АГ, n (%)	53 (58,9)	-	
ЧСС, уд/мин	70 [66; 76]	70 [78; 76]	0,88
Дислипидемия, n (%)	44 (48,9)	-	

Медиана холестерина в группе больных с АГ составила 5,7 [5,1; 6,5] ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 2,7 [2,4; 3,6] ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 1,4 [1,2; 1,7] ммоль/л, триглицеридов – 1,4 [1,1; 1,6] ммоль/л и медиана коэффициента атерогенности составила 3,1 [2,5; 3,9] ммоль/л. Медиана глюкозы у больных АГ составила 4,8 [4,3; 5,3] ммоль/л, креатинина – 65 [56; 81] мкмоль/л. Уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

по формуле СКД-EPI в группе больных АГ составил 95,5 [76,6; 110,8] мл/мин/1,73 м².

Определение белка Клото и фактора роста соединительной ткани (CTGF) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Klotho (KL)» (нг/мл) (Usen Life Science Inc. Wuhan) и BCM Diagnostics (США) (пг/мл)). Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 26.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Уровень белка Клото у больных с АГ составил 0,33 [0,24; 0,42] нг/мл, что было статистически значимо ($p<0,001$) ниже уровня данного белка в группе контроля – 0,77 [0,64; 0,92] нг/мл. У больных АГ уровень белка Клото был статистически значимо ниже у курящих по сравнению с некурящими (0,32 [0,2; 0,39] нг/мл против 0,38 [0,31; 0,46] нг/мл ($p<0,013$)), у больных с гиподинамией по сравнению с пациентами без гиподинамии (0,28 [0,19; 0,4] нг/мл против 0,33 [0,28; 0,43] нг/мл ($p<0,08$)), у больных с избыточным весом (ИМТ >25 кг/м²) по сравнению с больными с нормальной массой тела (0,24 [0,15; 0,36] нг/мл против 0,38 [0,32; 0,44] нг/мл ($p<0,001$)). В зависимости от количества ФР уровень белка Клото составил: у больных без ФР – 0,33 [0,31; 0,46] нг/мл, у больных с 1-2 ФР – 0,36 [0,28; 0,44] нг/мл, у больных с 3 и более ФР – 0,23 [0,12; 0,31] нг/мл. Различия были статистически значимы ($p=0,001$).

Далее белок Клото у больных АГ был проанализирован в зависимости от КВР. У больных АГ с высоким КВР (риск 3) уровень изучаемого белка составил 0,20 [0,12; 0,31] нг/мл, у больных с умеренным КВР (риск 2) – 0,35 [0,27; 0,44] нг/мл и у больных с низким (риск 1) КВР – 0,33 [0,31; 0,46] нг/мл. Различия уровня белка Клото в зависимости от КВР были статистически значимы ($p<0,001$). Апостериорное сравнение показало, что у больных высоким КВР (риск 3) уровень изучаемого белка статистически значимо ниже по сравнению с

больными с низким КВР (риск 1) ($p=0,01$) и по сравнению с больными с умеренным КВР (риск 2) ($p=0,002$).

Также у больных АГ с наличием коморбидных заболеваний уровень белка Клото составил 0,23 [0,14; 0,34] нг/мл, что было статистически значимо ($p<0,001$) ниже его уровня у больных без наличия коморбидных заболеваний – 0,36 [0,31; 0,45] нг/мл.

Анализ динамики уровня белка Клото у больных АГ показал, что через 12 месяцев наблюдения было статистически значимое ($p=0,002$) снижение его уровня в обследуемой когорте до 0,31 [0,17; 0,42] нг/мл. У 34,4% больных ($n=31$) снизился, а у 11,1% ($n=10$) увеличился и у 54,4% ($n=49$) его уровень оставался без статистически значимой динамики.

При анализе уровня белка Клото через 12 месяцев в зависимости от изменения КВР было выявлено, что его уровень у пациентов, у которых наблюдалось увеличение КВР, составил 0,14 [0,11; 0,19] нг/мл против 0,40 [0,32; 0,45] нг/мл среди пациентов без увеличения КВР. Различия были статистически значимы ($p<0,001$). Уровень белка Клото у больных АГ при включении в исследование, у которых было зарегистрировано увеличение КВР, составил 0,19 [0,14; 0,29] нг/мл, что было статистически значимо меньше ($p<0,001$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР, где он составил 0,38 [0,32; 0,46] нг/мл.

Далее с помощью ROC-анализа нами была определена «точка разделения» (cut off) для уровня белка Клото у больных АГ при поступлении в стационар. Пороговый уровень белка Клото составил 0,32 нг/мл, площадь под кривой ROC $0,915\pm 0,03$ с 95% ДИ 0,856-0,974 ($p<0,001$). При уровне белка Клото, ниже указанного, прогнозируется увеличение КВР у пациентов с АГ через 12 месяцев наблюдения. Чувствительность метода составила 78,8%, специфичность – 78,9%.

Уровень CTGF у пациентов с АГ составил 3663,3 [2662,7; 4923,1] пг/мл, что было статистически значимо ($p<0,001$) выше уровня данного показателя в группе контроля – 1999,2 [1322,8; 2723,6] пг/мл. Анализ уровня CTGF у боль-

ных АГ в зависимости от наличия ФР и их количества показал, что статистически значимые различия были выявлены только у больных с избыточным весом ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с больными с нормальной массой тела (4723,5 [2745,6; 5671,6] пг/мл против 2923,8 [2612,7; 3935,9] пг/мл ($p=0,002$)). Анализ уровня СТGF у больных АГ в зависимости от количества ФР показал наличие статистически значимых различий ($p=0,01$). У больных без ФР уровень СТGF составил 3019,0 [1045,9; 4923,6] пг/мл, с 1-2 ФР – 2945,4 [2670,1; 4061,8] пг/мл, у больных с 3 и более ФР – 5373,7 [3661,3; 6894,9] пг/мл.

У больных АГ с высоким КВР (риск 3) уровень СТGF составил 5491,2 [3796,5; 6510,4] пг/мл, с умеренным КВР (риск 2) – 2945,4 [2612,5; 4591,5] пг/мл и у больных с низким КВР (риск 1) – 2834,1 [1045,9; 4923,6] пг/мл. Различия уровня СТGF в зависимости от КВР были статистически значимы ($p=0,003$).

У больных АГ с наличием коморбидных заболеваний уровень СТGF составил 5153,4 [3926,6; 6737,1] пг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше его уровня у больных АГ без наличия коморбидных заболеваний – 2882,7 [1919,6; 3895,2] пг/мл.

Через 12 месяцев наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня СТGF у больных АГ до 3792,1 [2834,3; 5365,2] пг/мл. У 35,5% ($n=32$) уровень его повысился, а у 6,6% ($n=6$) снизился и у 57,7% ($n=52$) оставался без статистически значимой динамики.

При анализе уровня СТGF через 12 месяцев наблюдения в зависимости от изменения КВР, установлено, что его уровень у пациентов, у которых было увеличение КВР составил 5944,6 [4923,1; 6822,1] пг/мл, у больных АГ без увеличения КВР составил 2923,8 [2561,8; 3782,7] пг/мл. Различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Уровень СТGF у больных АГ при включении в исследование, с прогрессированием КВР через 12 месяцев наблюдения составил 4923,1 [3822,5; 6283,7] пг/мл, что было статисти-

стически значимо больше ($p < 0,001$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР и составил у больных АГ 2893,7 [1945,5; 3905,3] пг/мл. Пороговое значение СТGF не было определено, так как отсутствовали значения, при которых чувствительность равна специфичности, что является необходимым условием для определения пороговых значений.

Через 12 месяцев наблюдения у 29 (32,22%) в изучаемой когорте больных АГ было зарегистрировано увеличение стадии ГБ. Увеличение КВР было зарегистрировано у 33 пациентов, что составило 36,67% изучаемой выборки. У 12 пациентов наблюдалось увеличение КВР с низкого (риск 1) до умеренного (риск 2), у 5 чел. – с умеренного (риск 2) до высокого (риск 3), у 16 чел. – с высокого (риск 3) до очень высокого (риск 4).

Шанс прогрессирования КВР был выше при наличии в анамнезе следующих ФР (избыточный вес, курение, наследственность, ранний климакс, гиподинамия) в 1,702 раза (95% ДИ: 1,417-2,045, $V=0,269$), при наличии гиподинамии в 3,055 раза (95% ДИ: 1,151-8,111, $V=0,241$), наличии избыточного веса ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) в 23,418 раза (95% ДИ: 7,365-74,465, $V=0,637$), при наличии $\text{ИМТ} 30 \text{ кг/м}^2$ и более в 76,9 раза (95% ДИ: 9,359-617,18, $V=617,18$) и при наличии коморбидных заболеваний в 49,214 раза (95% ДИ: 13,212-183,321, $V=0,734$). Шанс прогрессирования КВР был выше при наличии ожирения в 76 раз (95% ДИ: 9,359-617,18, $V=0,647$), заболеваний ЖКТ в 5,081 (95% ДИ: 2,415-4,717, $V=0,438$ и ХОБЛ в 3,378 раз (95% ДИ: 41,263-335,09, $V=0,526$).

Для определения вероятности увеличения КВР у больных АГ (I стадии ГБ) через 12 месяцев наблюдения было построено дерево решений (метод – CHAID). В качестве независимых переменным были отобраны: наличие ФР (избыточный вес, наследственная предрасположенность, гиподинамия, курение, ранняя менопауза), клинико-анамнестические характеристики (наличие и количество коморбидной патологии, наличие ХОБЛ, заболевания ЖКТ, ожирения) и лабораторные показатели (наличие дислипидемии, уровень белка Клото

(нг/мл), уровень СТGF (пг/мл)). Наиболее значимыми факторами, влияющими на увеличение КВР оказались: наличие коморбидной патологии (заболевания ЖКТ, ожирение, ХОБЛ) и уровень белка Клото (таблица 2). В полученном дереве решений наблюдалось 3 уровня, 10 узлов, из которых 6 – терминальных.

Таблица 2 – Характеристика терминальных улов дерева решений

№	Характеристики	Число больных		От-клик , %	Ин-декс, %
		Всего	Уве-личение КВР		
3	Имеется коморбидная патология, белок Клото $\leq 0,39$ нг/мл	26	26	100	272,7
5	Отсутствует коморбидная патология, белок Клото $\leq 0,19$ нг/мл	5	5	100	272,7
6	Отсутствует коморбидная патология, белок Клото $0,19-0-0,26$ нг/мл	3	1	33,3	90,9
9	Отсутствует коморбидная патология, белок Клото $>0,26$ нг/мл, ИМТ >29 кг/м ²	4	1	25,0	68,2
8	Отсутствует коморбидная патология, белок Клото $>0,26$ нг/мл, ИМТ <29 кг/м ²	48	0	0	0
4	Имеется коморбидная патология, белок Клото $>0,39$ нг/мл	4	0	0	0

На основе полученного дерева классификации нами был создан алгоритм, позволяющий стратифицировать пациентов с АГ (I стадии ГБ), с высокой вероятностью прогрессирования КВР через 12 месяцев наблюдения (рисунок 1).

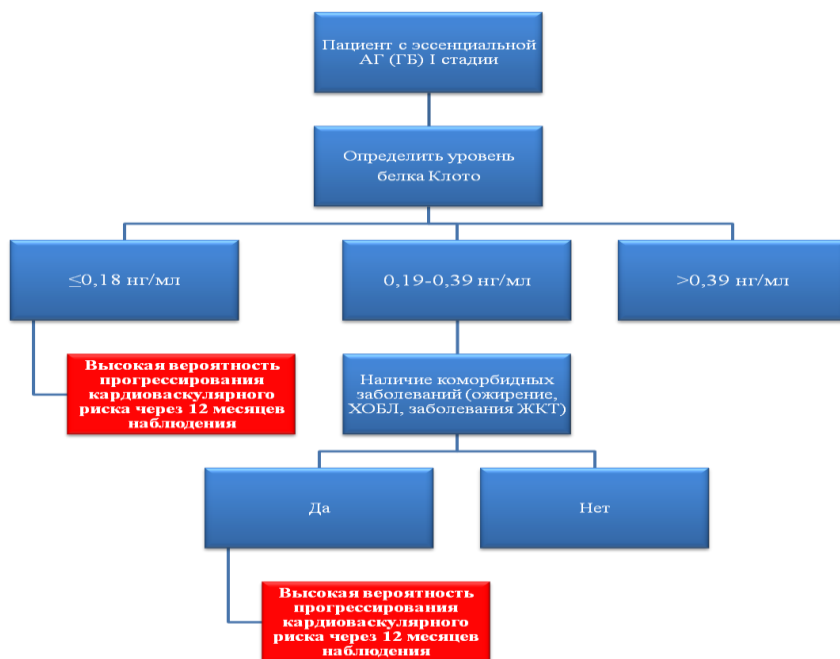


Рисунок 1 – Алгоритм стратификации лиц, угрожаемых по прогрессированию КВР среди больных АГ (I стадии ГБ) группы через 12 месяцев наблюдения

С целью оценки качества предложенного алгоритма была произведена его валидация на выборке из 48 пациентов (тестовая выборка) с АГ (I стадии ГБ). Верный прогноз был у 89,6% пациентов, диагностическая чувствительность – 72,7%, диагностическая специфичность – 94,6%, диагностическая эффективность – 89,6%. Прогностическая ценность положительного результата – 80,0%, прогностическая ценность отрицательного результата – 92,1%.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что уровень белка Клото у больных АГ зависел от ряда факторов риска АГ (наличия табакокурения, гиподинамии, избыточного веса), от количества факторов риска и от наличия и количества коморбидных заболеваний. У больных с высоким КВР (риск 3) уровень изучаемого белка статистически значимо ниже по сравнению с больными с низким КВР (риск 1) ($p=0,01$) и по сравнению с больными с умеренным КВР (риск 2) ($p=0,002$).

2. Выявлено статистически значимое ($p<0,001$) снижение уровня белка Клото у больных АГ (I стадия ГБ) до 0,31 [0,17; 0,42] нг/мл через 12 месяцев наблюдения. Установлен пороговый уровень белка Клото при поступлении в стационар, при котором прогнозируют риск увеличения КВР у больных АГ через 12 месяцев наблюдения, он составил 0,32 нг/мл и менее. Чувствительность и специфичность метода составили 78,8% и 78,9% соответственно.

3. Доказано, что уровень фактора роста соединительной ткани (СТGF) у больных АГ зависел от количества факторов риска АГ и наличия избыточного веса, а также от наличия и количества коморбидных заболеваний. У больных с высоким КВР (риск 3) уровень фактора роста соединительной ткани (СТGF) был статистически значимо выше по сравнению с больными с низким (риск 1) КВР ($p=0,024$) и по сравнению с больными с умеренным (риск 2) КВР ($p=0,004$). Выявлено статистически значимое ($p<0,001$) повышение уровня фактора роста соединительной ткани (СТGF) у больных АГ (I стадия ГБ) до 3792,1 пг/мл через 12 месяцев наблюдения.

4. Установлено, что через 12 месяцев наблюдения у 29 (32,22%) больных АГ (I стадия ГБ) зарегистрировано увеличение стадии ГБ, увеличение КВР у 33 (36,67%) больных. Шанс прогрессирования КВР через 12 месяцев наблюдения у больных АГ (I стадия ГБ) был выше при наличии факторов риска АГ в анамнезе (в 1,702 раза), при наличии гиподинамии (в 3,055 раза), при наличии избыточного веса (в 23,418 раза), при наличии коморбидных заболеваний (в 49,214 раза), среди

которых ожирение (в 76,9 раза), заболевания ЖКТ (в 5,081) и ХОБЛ (в 3,378 раз).

5. Разработан персонализированный алгоритм вероятности увеличения КВР у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения на основе построения дерева решений (диагностическая эффективность модели составила 97,8%). В качестве предикторов в разработанный алгоритм вошел уровень белка Клото и наличие коморбидной патологии (ожирение, заболевания ЖКТ и ХОБЛ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать включить в лабораторную практику у больных АГ исследование уровня белка Клото.

2. Рекомендовать у больных с неконтролируемой АГ использовать пороговый уровень белка Клото – 0,32 нг/мл, ниже которого необходимо прогнозировать увеличение кардиоваскулярного риска.

3. Рекомендовать применение алгоритма для определения вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у больных с неконтролируемой АГ (I стадия ГБ), что позволит осуществлять персонифицированный терапевтический подход к ведению данной группы пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Уровень белка Клото при эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от ряда клинико-анамнестических данных / **Е.В. Живчикова**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, Т.В. Прокофьева // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.** – 2024. – № 6. – С. 13-19.

2. Прогнозирование вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией через 12 месяцев наблюдения / **Е.В. Живчикова**, Е.А. Полунина, Т.В. Прокофьева, Т.В. Прокофьева // **Вестник современной клинической медицины.** – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С. 30-36.

3. Прогностическая значимость уровня белка Клото при эссенциальной артериальной гипертензии / О.С. Полунина, **Е.В. Живчикова**, Т.В. Прокофьева, Е.А. Полунина // **Вестник современной клинической медицины**. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С. 57-62.

4. Алгоритм стратификации лиц, угрожаемых по прогрессированию кардиоваскулярного риска среди больных эссенциальной артериальной гипертензией через 12 месяцев наблюдения, и его валидация / **Е.В. Живчикова**, Е.А. Полунина, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева // **Вестник современной клинической медицины**. – 2025. – Т. 18, вып. 2. – С. 29-34.

5. Зависимость уровня фактора роста соединительной ткани (CTGF) от кардиоваскулярного риска в динамике при эссенциальной артериальной гипертензией / **Е.В. Живчикова**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, Т.В. Прокофьева // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**. – 2025 – № 1. – С. 31-36.

6. Уровень фактора роста соединительной ткани (CTGF) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от наличия факторов и кардиоваскулярного риска / **Е.В. Живчикова**, Е.А. Полунина, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2025. – № 1. – С. 18-21.

7. Зависимость уровня фактора роста соединительной ткани от наличия и количества коморбидных заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией / **Е.В. Живчикова**, О.С. Полунина // **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НАУКИ 2025: сборник статей VIII Международной НПК**. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». – 2025. – С. 135-138.

8. Влияние уровней белка Клото и фактора роста соединительной ткани на особенности течения артериальной гипертензии / **Е.В. Живчикова**, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина // Учебное пособие. – Астрахань, 2025. – 63 с.

9. Результаты корреляционного анализа уровня фактора роста соединительной ткани с клинико-анамнестическими данными и лабораторно-инструментальными показателями при артериальной гипертензии / **Е.В. Живчикова** // АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НАУКИ, ОБЩЕСТВА И ОБРАЗОВАНИЯ: сборник статей VI Международной НПК. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». – 2025. – С. 158-161.

10. Результаты 12-месячного наблюдения за пациентами с артериальной гипертензией в зависимости от динамики кардиоваскулярного риска / **Е.В. Живчикова** // ИННОВАЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ: сборник статей VIII Международной НПК. – Анапа, 2025. – С. 20-26.

11. Шанс увеличения кардиоваскулярного риска в зависимости от наличия и количества коморбидных заболеваний у больных артериальной гипертензией / **Е.В. Живчикова**, **Г.Т. Гусейнов** // Innovations and Tendencies of State-of-Art Science: сборник статей LVII Международной мультидисциплинарной конференции. – Rotterdam, Nederland, 2025. – С. 21-26.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИМТ	индекс массы тела
КВР	кардиоваскулярный риск
НПК	научно-практическая конференция
САД	систолическое артериальное давление
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ФВ	фракция выброса
ФР	фактор риска
СТGF	фактор роста соединительной ткани

ЖИВЧИКОВА Екатерина Владимировна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
БЕЛКА КЛОТО И ФАКТОРА РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121