

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

На правах рукописи

ЖИВЧИКОВА Екатерина Владимировна

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

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Полунина Ольга Сергеевна

АСТРАХАНЬ – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Патолофизиологические основы развития артериальной гипертензии и её осложнений	13
1.2. Актуальные сведения о белке Клото	21
1.3. Современные научные открытия, связывающие белок Клото с артериальной гипертензией	25
1.4. Структура и биологические функции фактора роста соединительной ткани	29
1.5. Фактор роста соединительной ткани в современных исследованиях сердечно-сосудистой патологии	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика и дизайн исследования	38
2.2. Общая клиническая характеристика групп обследуемых	41
2.3. Стандартные методы исследования	47
2.4. Специальные методы исследования	49
2.5. Используемые программы для обработки данных и методы статистического анализа	49
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	52
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО И ЕГО ПОРОГОВЫЙ УРОВЕНЬ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УВЕЛИЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ	63

ГЛАВА 5. УРОВЕНЬ ФАКТОРА РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	66
5.1. Уровень фактора роста соединительной ткани у больных артериальной гипертензией в зависимости от клинико-anamnestической характеристики	66
5.2. Динамика уровня фактора роста соединительной ткани у больных артериальной гипертензией	77
ГЛАВА 6. ИТОГИ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА	79
ГЛАВА 7. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ВЕРОЯТНОСТИ УВЕЛИЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (I СТАДИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ) ЗА 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ	97
7.1. Дерево решений, определяющее увеличение кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией (I стадия гипертонической болезни) через 12 месяцев наблюдения	97
7.2. Алгоритм вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией (I стадия гипертонической болезни) через 12 месяцев наблюдения и его валидация	100
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	105
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На протяжении десятилетий продолжаются 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 [9].

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 [21; 38].

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 (СД) и др. [159; 178].

Несмотря на множество исследований, лежащих в основе вопросов прогрессирования эссенциальной гипертензии, полное понимание данных патофизиологических механизмов пока остается недостижимой задачей, что оправдывает по-

стоянное внимание ученых к поиску новых стратегий в этом направлении [17; 164].

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 [148].

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 [67; 175]. Вышесказанное позволяет считать актуальным вопрос изучения 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 [42; 69; 80].

Так как АГ имеет высокую медико-социальную значимость, заключающую в том, что данное заболевание является 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 гипертензией и частично объяснять высокую распространенность этого заболевания [133; 170].

Помимо этого, учеными активно обсуждается связь между белком Клото, кальцификацией сосудов и их жесткостью. Артериальная жесткость является независимым предиктором различных сердечно-сосудистых исходов и представляет собой процесс, связанный с заменой эластиновых волокон более жесткими коллагеновыми [70].

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 [96], представлены доказательства решающей роли фактора роста соединительной ткани (CTGF) в фиброзных процессах в нескольких тканях, включая сердце [101].

Cozzolino M. и соавторы 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 [99].

Корреляционная связь уровня CTGF у лиц старческого возраста с величиной систолического ($r=-0,25$; $p=0,1$) и диастолического ($r=-0,36$; $p=0,02$) артериального давления была установлена Тополянской С.В. с соавторами [67].

По данным экспериментального исследования на мышах Сиротина М.А. и Курбатова Б.К., уровень CTGF может выступать не только в роли маркера увеличения жесткости сосудов, но и указывать на развитие АГ при метаболическом синдроме [57].

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-анамнестической 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-анамнестической 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 (CTGF) у больных АГ в зависимости от клинико-анамнестической характе-

ристики и лабораторных показателей. Изучены взаимосвязи при проведении корреляционного анализа уровней белка Клото и фактора роста соединительной ткани (CTGF) с клинико-anamнестическими 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-anamнестических, 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 были 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 на основе дерева решений, определяющий вероятность увеличения КВР у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на изучении, анализе и обобщении данных отечественной и зарубежной научной литературы, освещающей проблему АГ, механизмы апоптотических процессов и участия фактора роста соединительной ткани (CTGF) в патогенезе данного заболевания и прогнозирования его 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).

Основные 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.

Степень достоверности и апробация исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена однородностью и достаточным объемом выборки участников исследования, последовательностью проведения процедур исследования, применением современных методов медицинской статистики, согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований.

Материалы и основные положения диссертации были представлены автором и обсуждены на VIII Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки 2025» (Пенза, 2025), VI Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, общества и образования» (Пенза, 2025), VIII Международной научно-практической конференции: «Инновационное развитие современной науки: теоретические и практические аспекты» (Анапа, 2025) и LVII Международной мультидисциплинарной конференции «Innovations and Tendencies of State-of-Art Science» (Rotterdam, Nederland, 2025).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр внутренних болезней педиатрического факультета, клинической иммунологии с курсом последипломного образования, кардиологии ФПО, топографической анатомии и оперативной хирургии, медицинской реабилитации, гигиены медико-

профилактического факультета с курсом последипломного образования, фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, с участием врачей ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница».

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты исследования используются в образовательном процессе кафедр клинической иммунологии с курсом последипломного образования и кардиологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Данные, полученные в процессе диссертационного исследования, включены в учебные пособия и входят в лекционный материал для обучения ординаторов и врачей, проходящих циклы повышения квалификации. Результаты данной работы применяются в практической деятельности кардиологического отделения Астраханской Клинической больницы ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России, что подтверждено актами внедрения.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Структура и объем диссертации

Текст диссертационного исследования изложен на 144 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 33 рисунками, 34 таблицами и 3 клиническими примерами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и мето-

дов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы представлен 190 источниками, из которых 80 – российских и 110 – иностранных.

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Положения, выводы и рекомендации исследования соответствуют поставленным задачам и получены на основе клинического обследования пациентов с использованием адекватных современных методов статистического анализа в сопоставлении с литературными данными, аргументированы и логически вытекают из полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патолофизиологические основы развития артериальной гипертензии и ее осложнений

АГ представляет собой клиническую и социально-экономическую проблему во всем мире, которая затрагивает более 1 миллиарда человек, одновременно являясь причиной более 10 миллионов смертей ежегодно [2; 16; 24; 31; 34; 53; 71] и оставаясь одной из активно изучаемых проблем [20; 22; 49; 51; 52; 60; 64; 72; 74].

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году число больных увеличится до рекордных значений – 1,5 миллиарда [30].

Распространенность АГ увеличивается с возрастом, особенно изолированной систолической гипертензии. Систематический обзор, включивший 135 популяционных исследований с участием 968 тыс. взрослых из 90 стран, показал, что среди лиц в возрасте 70 и более лет предполагаемая распространенность АГ составила от 66 до 74% для мужчин и от 75 до 77% для женщин [151].

У человека эссенциальная или первичная АГ является, безусловно, наиболее распространенной формой, на которую приходится более 90% случаев [149].

Причина первичной гипертензии в настоящее время до конца неизвестна. Однако известны ее факторы риска, такие как возраст, мужской пол, курение, высокое потребление соли, ожирение или отягощенный наследственный анамнез, что делает эссенциальную АГ многофакторным заболеванием с генетическим компонентом [11; 15; 88; 92; 112; 118; 136].

Продолжается изучение этиопатогенетических звеньев, лежащих в основе развития и прогрессирования АГ [77; 78]

У пожилых людей АГ связана со схожими факторами риска, включая дислипидемию и сахарный диабет, которые увеличивают сердечно-сосудистый риск и сердечно-сосудистую смертность [79; 132; 156; 184].

Имеются отдельные исследования, посвященные факторам риска АГ у женщин. Так, Jessica L Faulkner отметила, что при любом репродуктивном статусе и возрасте возникновение сердечно-сосудистых событий у женщин с ожирением тесно связано с АГ и последующей сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [112].

АГ влияет практически на все системы организма как на микро-, так и на макрососудистом уровне. Именно эти эффекты ответственны за повышенную смертность и заболеваемость, ассоциированные с гипертензией. Существует множество органоспецифичных изменений, вызванных АГ и именуемых повреждением органов-мишеней. В связи с этим большое количество отечественных работ посвящено именно осложненному течению АГ [37; 39; 54; 55; 58; 59; 73].

К повреждению органов-мишеней относят гипертоническую ретинопатию, нефропатию, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), дисфункцию ЛЖ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), нейроваскулярные изменения (инсульт и деменция) [41; 45; 50; 91; 139; 149; 163].

Кроме того, АГ также связана с увеличением левого предсердия (ЛП), предсердной кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий (ФП). Дисфункция ЛП и/или предсердные аритмии способствуют дисфункции ЛЖ, вызывая нарушение наполнения ЛЖ и снижение сердечного выброса, что фактически делает АГ ведущей причиной не только ФП, но и ХСН [44; 87; 108; 171].

Сердце является основным органом, на который влияет АГ, поскольку оно непосредственно подвергается воздействию высокого АД. Одним из наиболее ярких и ранних эффектов АГ на сердце является вышеуказанная ГЛЖ. Имеются достоверные данные о том, что около 36-41% всех гипертоников имеют ГЛЖ [52; 171].

Существует прямая достоверная связь между АГ и развитием сердечно-сосудистых событий. Так, в исследовании систолического АД (SPRINT), в которое были включены 28,3% пациентов в возрасте 75 и более лет, более низкое це-

левое систолическое АД (соответствующее значениям менее 120 мм рт. ст.) приводило к более низкой частоте сердечно-сосудистых катастроф [176].

Несмотря на свою распространенность, патогенез АГ остается малоизученным. Нарушения работы почек, сердечно-сосудистой системы (ССС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатической нервной системы (СНС) вовлечены в процессы АГ и дальнейшее развитие ХСН [91; 133].

У пациентов с АГ наблюдаются признаки активированной СНС, включая более высокую базальную частоту сердечных сокращений (ЧСС), повышенное АД и повышенный уровень катехоламинов в плазме на ранних стадиях, что позволило считать симпатическую гиперактивность признаком эссенциальной гипертензии. Имеются данные о симпатической гиперактивности у пациентов с пограничной гипертензией или у пациентов с нормальным давлением, предрасположенных к развитию эссенциальной гипертензии [87].

При этом, симпатическая гиперактивность может быть вызвана различными механизмами: повышенным адренергическим ответом на раздражители окружающей среды, нарушением артериальных барорефлексов, стимуляцией хеморецепторов, активацией РАС и/или нейрогуморальных медиаторов [87; 98; 171].

У больных АГ также наблюдаются признаки снижения активности парасимпатической нервной системы (ПНС). Спектральный анализ интервала R-R у больных с предгипертензией позволил предположить нарушение вагусного влияния на сердце, которое особенно выражено в предсердиях, что соответствует гипотезе о том, что активность СНС прогрессивно увеличивается, в то время как ПНС остается на более низком уровне активности при развитии АГ [139].

Еще одним звеном патогенеза, влияющим на течение АГ, является артериальная жесткость. Ригидность сосудов увеличивает пульсирующую нагрузку в микрососудистых руслах, что приводит к общему увеличению систолической нагрузки на ЛЖ и способствует повреждению сердца. Жесткость сосудов также активирует ремоделирование мелких артерий, что увеличивает общее сосудистое

сопротивление и АД. Вследствие этого возрастает жесткость центральной артерии. Образуется так называемая петля обратной связи [89].

Отечественные ученые под руководством Майлян Д.Э. также провели исследование артериальной жесткости у пациентов с АГ, оценив показатели суточного мониторирования АД и артериальную жесткость на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСН с сохраненной фракцией выброса. При этом, в группе дефицита магния при сравнении с контрольной преобладали менее благоприятные профили АД [37].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) также вносит немаловажный вклад в развитие и течение АГ [7]. SunilK Nadar в своей работе приходит к выводу, что ЭД является одновременно и причиной и следствием АГ. СД, дислипидемия и курение могут вызвать ЭД, что, в свою очередь, приводит к нарушению выработки оксида азота эндотелием, нарушая вазодилатацию и изменяя АД [154].

АГ также может привести к ЭД за счет увеличения силы, действующей на стенку сосуда и воздействию которой подвергается эндотелий, превращая таким образом АГ в основной фактор риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и нарушений мозгового кровообращения [87; 89; 139].

Важно отметить дополнительный патофизиологический механизм формирования АГ: тромбоциты пациентов демонстрируют повышенную адгезивность. Изменения при АГ соответствуют критериям триады Вирхова, приводящей к гиперкоагуляционному состоянию, что объясняет преобладание тромботических инсультов над геморрагическими у пациентов с АГ, несмотря на воздействие высокого АД на сосудистую стенку («тромботический парадокс») [163; 169].

Обращает на себя внимание то, что стресс эндоплазматической сети (состояние, при котором нарушается гомеостаз органеллы) приводит к адаптивному сигнальному пути с дальнейшим увеличением синтеза белка, удалением неправильных белков. Это приводит к изменениям в гладкомышечных клетках сосудов, к их апоптозу и фиброзу. В результате возникает уплотнение аорты и ЭД, повы-

шается риск развития СН. Предполагается, что данный механизм индуцируется через путь, зависимый от рецептора ангиотензина 2 (ang II) типа 1 [27; 139].

Прогрессирование АГ в СН является сложным и многогранным процессом [16; 22; 55; 103; 122].

Как было сказано выше, АГ вызывает ГЛЖ и фиброзные изменения, что в конечном итоге приводит к диастолической дисфункции. Если перегрузка давлением и объемом сохраняется, возникает СН [103].

Описаны следующие виды гипертензивной СН:

1. гипертоническая болезнь без ГЛЖ;
2. бессимптомная гипертензия с ГЛЖ;
3. симптоматическая СН с сохраненной ФВ;
4. симптоматическая СН со сниженной ФВ [154].

Изменениям в ЛЖ, как правило, сопутствует влияние АГ на ЛП по двум основным механизмам: гемодинамическому и нейрогуморальному. Повышенная постнагрузка на ЛЖ компенсаторно приводит к повышению АД, что может опосредованно повысить давление и в ЛП тоже. Предсердия особенно уязвимы к этой форме стресса, поскольку они обычно имеют более низкое АД и достаточно тонкие стенки [125; 156; 163; 167].

Растяжение стенок предсердий – достоверный триггер ремоделирования, которое имеет три основных эффекта:

- немедленное увеличение сократительной силы предсердий посредством механизма Франка-Старлинга,
- немедленное увеличение высвобождения ионов кальция,
- высвобождение натрийуретических пептидов, angII и эндотелина-1 (ЕТ-1).

AngII и ЕТ-1 опосредуют как краткосрочные, так и долгосрочные эффекты на функцию и ремоделирование предсердий: аутокринное высвобождение angII и ЕТ-1 за счет повышенного давления в ЛП могут объяснить большую часть процессов ремоделирования ЛП при АГ [110].

Важно отметить, что предсердия могут самостоятельно регулировать АД, действуя как эндокринный орган. При увеличении объема или растяжении предсердных миоцитов высвобождают натрийуретические пептиды (НУП) – предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид, которые действуют на почки и сосудистую систему, способствуя натрийурезу, диурезу и вазодилатации с последующим уменьшением объема крови и АД [6; 139].

Более того, НУП также ингибируют как СНС, так и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), тем самым противодействуя их эффекту повышения АД [108].

Новые маркеры, влияющие на течение АГ, активно освещены и в отечественной литературе. Так, Шувалова А.С. и соавторы исследовали уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С типа (NT-proCNP) у больных с АГ, перенесших COVID-19. У данной категории пациентов были отмечены высокие значения уровня NT-proCNP, а статистически значимое снижение маркера наблюдалось через 6 месяцев после выписки из стационара у пациентов с АГ, перенесших коронавирусную инфекцию [76].

Javier Escaned и соавт. дополнительно в своем обзоре описали один из важных потенциальных механизмов, участвующих в прогрессировании ХСН у пациентов с АГ – коронарную микрососудистую дисфункцию. То есть, коронарная микроциркуляция также претерпевает структурное ремоделирование [108].

При постоянном воздействии повышенного давления артериолы подвергаются периваскулярному фиброзу, утолщаются в медиальной части и уменьшают площадь просвета. На капиллярном уровне изменения включают как относительное уменьшение плотности, обусловленное увеличением ширины кардиомиоцитов и интерстициального пространства, так и падение абсолютного количества капилляров и артериол [108].

Более того, повышенный окислительный стресс, повреждение эндотелиальных клеток, снижение продукции вазодилататоров и повышение уровня вазоко-

нстрикторов могут вызывать ЭД и нарушать опосредованную потоком вазодилатацию артериол [87; 110].

Эти патологические изменения приводят к нарушению сосудорасширяющей способности микроциркуляции, которое может препятствовать адекватному кровоснабжению и способствовать повышению тромбогенности [89; 73].

Т-клетки иммунитета также играют решающую роль в течении АГ и развитии ХСН. Моноциты/макрофаги накапливаются в сердечно-сосудистой стенке, а различные цитокины (интерлейкин-6, 17, 10, фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ), высвобождаемые иммунными клетками, способствуют старению сосудов, эластической дегенерации, а также фиброзу и/или гипертрофии сердца. Таким образом, регуляторные Т-клетки крови, CD4, CD8 и соотношение Т-клеток CD4 и CD8 перспективны в качестве биомаркеров АГ и ХСН [160].

Li Ping Liao провела исследование индекса триглицеридов глюкозы (TyG) в качестве маркера инсулинорезистентности и связи его с возникновением АГ и СН с сохраненной фракцией выброса. При этом, индекс TyG был выше у пациентов с вышеуказанной СН, чем у пациентов без нее. Индекс TyG, как оказалось, также был связан с диастолической функцией сердца, которая тесно коррелировала с возникновением СН у пациентов с АГ [146].

Группа отечественных ученых под руководством Свеклиной Т.С. представила результаты исследования генетических маркеров нарушений работы фолатного цикла у больных АГ, СД 2-го типа и ХСН с сохраненной фракцией выброса. При этом, у данных пациентов была обнаружена более высокая частота полиморфизмов вышеуказанных генов, чем у больных без ХСН [55].

Как известно, несмотря на отличные достижения в лечении АГ и СН в последнее время, прогноз при СН остается неудовлетворительным. Первичная профилактика СН путем эффективного лечения АГ является наиболее эффективным методом предотвращения физиологического ремоделирования. Это подчеркивает важность лечения АГ и профилактики СН именно на ранней стадии.

Так, J.Escaned и соавт., обобщив литературные данные, пришли к выводу, что длительное лечение АГ снижает риск СН на 30% у молодых людей, на 50% у пожилых людей и почти на 80% у пожилых людей, перенесших ИМ [110].

Вопросы эффективного предотвращения СН заинтересовали Javier Díez с соавт. Они предложили выявление и устранение гистологических изменений, которые развиваются в гипертоническом сердце и приводят к структурному ремоделированию миокарда, в частности – интерстициальному фиброзу миокарда, как наиболее вовлеченному в переход от субклинической АГ к клинически явной СН [103].

Прогнозирование течения АГ и СН также представлено в современной литературе. Так, Kangyu Chen, оценивая прогностическую ценность времени достижения целевого диапазона АД (ТТР) у пациентов с АГ и СН, обнаружил линейную связь между целевым диапазоном АД (ТТР) и исходами клинических кейсов в виде неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом целевой диапазон был определен как 110-130 мм рт. ст. для систолического АД и 70-80 мм рт. ст. для диастолического АД [93].

Очевидно, что существующие стандартизированные подходы к ведению пациентов с АГ необходимо использовать и для пациентов с СН, включая медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, ввиду общности провоспалительных механизмов данных патологий [126].

Резюмируя все вышесказанное, необходимо отметить, что АГ является не только важным фактором риска, но и самой частой причиной СН.

Учитывая высокую распространенность и АГ и СН в мире, лечение АГ является приоритетом, а ее ранняя диагностика и оптимизация методов прогнозирования – актуальная задача для современных исследователей.

1.2. Актуальные сведения о белке Клото

Клото известен как ген, замедляющий процессы старения и регулирующий множество важных процессов, которому соответствует одноименный белок α -Клото. Свое название вышеуказанный белок получил в честь греческой богини Клото, которая, как считалось, прядла нить жизни и управляла судьбами людей [81; 90; 111; 114; 142; 189].

Данное открытие стало частью широкого подхода, целью которого стало изучение механизмов подавления старения, которые вызвали большой интерес среди ученых и инициировали более углубленные исследования белка ученых по всему миру [5; 10; 13; 29; 19; 33; 47].

Впервые и ген, и белок были идентифицированы у лабораторных мышей в 1997 году японским ученым М. Куго-о, который описал специфический синдром, возникающий при дефиците данного белка у мышей с инактивированным геном Клото и проявляющийся задержкой роста, заболеванием почек, гиперфосфатемией, гиперкальциемией, кальцификацией сосудов, гипертрофией сердца, АГ, полиорганной атрофией, остеопенией, заболеванием легких, когнитивными нарушениями и короткой продолжительностью жизни, в то время как сверхэкспрессия гена имела противоположный эффект, увеличивая выживаемость мышей [4; 14; 28; 36; 116; 119; 158; 181].

Известно, что масса белка составляет 140 кДа (1012 аминокислот), а кодирующий его ген имеет высокую гомологию с β -глюкозидазами [25; 189].

При этом, у человека можно обнаружить два разных типа белка Клото. Первый представляет собой полноразмерный трансмембранный белок, расположенный в плазматической мембране клетки и состоящий из N-концевой сигнальной последовательности, большого внеклеточного домена (130 кДа, 950 аминокислот) и короткого внутриклеточного [111; 116].

Второй – растворимый белок, циркулирующий в крови и включающий как расщепленную растворимую, так и секретируемую формы [70; 114; 189].

Расщепленный растворимый Клото образуется из внеклеточной части мембраносвязанного Клото α - и β -секретазами (в первую очередь ADAM10 – Metalloproteinase domain 10 и ADAM17), тогда как секретируемый возникает в результате сплайсинга альтернативного транскрипта в экзоне-3 [111; 119].

Мембраносвязанный Клото экспрессируется в почечных канальцах, преимущественно в дистальных сегментах, паращитовидных железах, сосудистом сплетении, синоатриальном узле, а также в минимальном объеме в костях и хрящах [8; 32; 43; 189].

Некоторые авторы сообщают об одинаковом количестве мембраносвязанной формы как в дистальных, так и в проксимальных канальцах почек, где Клото выполняет разные функции (в проксимальных канальцах способствует фосфатурическому эффекту, в дистальных – усиливает реабсорбцию ионов кальция) [119; 134; 141].

Таким образом, в результате специфического распределения большая часть растворимого Клото высвобождается в системный кровоток именно в клетках почечных канальцев. Необходимо отметить, что экспрессия Клото в почках усиливается 1.25(OH) $_2$ D и притупляется альдостероном и angII [158; 182].

В целом, регуляция выделения Клото полностью не выяснена, но роль вышеуказанных α -секретаз ADAM10 и ADAM17 хорошо документирована. Уровень их экспрессии можно повысить за счет действия инсулина, факторов роста и цитокинов, в то время как тканевые ингибиторы металлопротеиназ блокируют их действие [76; 159].

Растворимый Клото, в свою очередь, действует как гормон, мишенью которого являются ткани, не экспрессирующие данный белок, и как регулятор реабсорбции ионов посредством аутокринных и паракринных эффектов [81; 90].

Поскольку разные формы Клото имеют очень схожие последовательности, доступные в настоящее время коммерческие тесты могут распознавать разные формы выделяемого и секретируемого белка. Это, конечно, способствует дополнитель-

ной разнообразности исследований, описанных в современной литературе [62; 133; 137; 141].

Таким образом, термин «растворимый Клото» уместен для обозначения как секретируемых, так и всех выделенных форм Клото.

Клото также описан не только как растворимый эндокринный медиатор, но и как мембраносвязанный корецептор фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [111].

Примечательно, что независимо от FGF23 он ингибирует по меньшей мере четыре пути, которые различными способами связаны со старением: блокирует или ингибирует трансформирующий фактор роста β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), ядерный фактор κB (NF- κB) и Wnt/ β -катенин, из которых вытекают сразу несколько биологических эффектов:

- FGF23-зависимая регуляция фосфатов, кальция и витамина D,
- антиоксидантное и противовоспалительное действие,
- профилактика фиброза,
- кардиопротективное действие,
- противоопухолевое действие,
- регуляция стволовых клеток,
- антиапоптотическая функция,
- защита от нейродегенеративных заболеваний [116; 158].

Необходимо отметить физиологическое значение FGF23/Klotho/FGFR1c, который подавляет экспрессию 1α -гидроксилазы в проксимальных почечных канальцах. Это ингибирует синтез активного витамина D (кальцитриола) и способствует всасыванию фосфатов и кальция в кишечнике [160; 189].

Предотвращение фиброза в значительной степени объясняется способностью Клото блокировать TGF- β , который представляет собой плеiotропный цитокин, способствующий клеточному старению, снижению стволовых клеток, иммунологическим нарушениям, фиброзу и др. [186].

Данные антифибротические механизмы относятся в первую очередь к заболеваниям почек, но, вероятно, применимы и к другим фиброзам (легких или сердца).

Клото оказывает противовоспалительное действие, которое, по-видимому, возникает за счет подавления активации воспалительного пути NF-κB. Этот путь играет ключевую роль в инициации иммунных и/или воспалительных реакций, опосредованных В-клетками, Т-клетками, макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами [158].

Важно, что Клото ингибирует путь IGF-1/PI3K/Akt/mTOR и блокирует активацию рецептора инсулина/IGF-1. Это один из вероятных механизмов, с помощью которого Клото оказывает антивозрастное действие и играет немаловажную роль в прогрессировании рака. Путь инсулин/IGF-1 связан с антиоксидантными механизмами через факторы транскрипции FoxO, что приводит к экспрессии нескольких генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, например, супероксиддисмутазу [111].

Wnt/β-катенин – еще один путь, блокируемый Клото и представляющий собой сигнальный каскад, участвующий в эмбриогенезе, биологии стволовых клеток, митозе и миграции. Нарушение регуляции Wnt приводит к аномалиям развития и различным дегенеративным состояниям [114; 119].

Как уже было сказано выше, почки являются основным источником Клото, что приравнивает хроническую болезнь почек (ХБП) к состоянию Клото-дефицита. Подавление экспрессии Клото в почках, по мнению ученых, как может, так и не может быть связано с неблагоприятными исходами у пациентов с ХБП. В данном вопросе наблюдается высокая вариабельность результатов [33; 40; 48; 90; 131; 147; 166].

На данном этапе мы также позволим себе предполагать, что Клото может быть маркером не только заболеваний почек, но и полноценной терапевтической молекулой, используемой для лечения/прогнозирования течения АГ, дислипидемии, СД и др. [3; 10; 159; 178].

Незначительное количество клинических исследований Клото в данном направлении связано с ограниченным пониманием механизмов его действия вне почек, что только подтверждает необходимость дальнейших научных исследований.

1.3. Современные научные открытия, связывающие белок Клото с артериальной гипертензией

Ранее было подчеркнуто, что 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.

Знания об этиопатогенезе эссенциальной гипертензии эволюционировали от гемодинамического феномена, связанного с нарушением экскреции натрия почками, до сложного синдрома, включающего генетические, метаболические и иммунные нарушения, аномальное распределение жировой ткани, чрезмерную активацию СНС и ЭД [98; 139].

Ученые предполагают, что дефицит Клото может скрываться за АГ и частично объяснять высокую распространенность этого заболевания [97; 105; 116; 168].

Точное понимание природы причинно-следственной связи между дефицитом Клото и гипертонией может не только дать полное представление о патогенезе эссенциальной гипертензии, но и открыть новые горизонты в ее ведении и лечении.

В данном направлении интересной представляется выявленная связь между соль-чувствительностью пациентов с АГ и белком Клото [136].

Потребление соли является значительным модифицируемым фактором риска развития гипертензии с последующим увеличением общего периферического

сопротивления, нарушением экскреции натрия почками, старением, ЭД и повышением уровня альдостерона [135; 136].

Последние результаты, обобщенные в обзорной работе Toshiro Fujita и соавт. в 2023 г., вносят ясность в данную патогенетическую картину. Так, недостаточное питание матери во время беременности вызывает активацию рецептора ангиотензина 1a (AT1A) за счет aberrантного метилирования ДНК, а повышенная активность AT1A в гипоталамусе приводит к развитию внутриутробно запрограммированной соль-чувствительной гипертензии вследствие гиперактивности СНС в почках. В то же время, имеются данные, в которых Клото в сыворотке крови обратно связан с соль-чувствительностью у пациентов с гипертонией, то есть дефицит Клото способствует развитию чувствительности к соли и, как следствие, ЭД [118].

Помимо этого, учеными активно обсуждается связь между Клото, кальцификацией сосудов и их жесткостью. Артериальная жесткость является независимым предиктором различных сердечно-сосудистых исходов и представляет собой процесс, связанный с заменой эластиновых волокон более жесткими коллагеновыми [37; 159; 166].

Mutaz Alkalbani и соавт. в своей работе сделали вывод о том, что сосудистая экспрессия Клото в почечных канальцах имеет важное значение для предотвращения патологической сосудистой кальцификации [82].

Дефицит Клото также может способствовать развитию гипертензии за счет индукции аутофагической активности, приводящей к уплотнению артерий. Высокий уровень аутофагии при дефиците Клото способствует повышению жесткости артерий за счет увеличения активности матриксной металлопротеиназы-9 и экспрессии трансформирующего фактора роста бета [186].

Большой интерес представляют результаты сразу нескольких работ, подтверждающих, что уровень растворимого Клото может влиять на уровень АД [107; 181; 182; 185].

Alireza Barati и соавт. в своей работе обнаружили, что к 16-недельному возрасту у гетерозиготных мышей с дефицитом данного белка развилось спонтанное и стойкое повышение АД наряду с повышением уровня альдостерона в плазме, не связанное с увеличением ренина и angII. К тому же, блокада действия альдостерона эплереноном обратила вспять гипертензию и ослабила повреждение почек. Эти выводы показали роль Клото в контроле АД [86].

Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что низкие уровни Клото предрасполагают к развитию гипертензии, влияя сразу на несколько патологических путей [105; 116; 134]. Тем не менее, причинно-следственная связь между Клото и гипертензией нуждается в дальнейшем подтверждении в крупных клинических исследованиях.

Одним из таких является работа David A Drew и соавт., в которой когорта пациентов с различными показателями АД составила 2774 участника. При этом, не было обнаружено связи между Клото и исходным систолическим АД, однако, более высокий его уровень был связан с низкой частотой возникновения гипертензии и с более низким последующим систолическим и диастолическим АД [105].

Не менее объемным является исследование Wan-Ying Liang, отражающее связь между уровнем Клото в сыворотке крови, периферическим/центральной АД и жесткостью артерий на основе скорости пульсовой волны сонной и бедренной артерий в китайской популяции (716 участников) [144].

При этом, концентрация Клото в сыворотке существенно не отличалась между пациентами с гипертензией и без нее, а также между пациентами с артериальной жесткостью и без нее. Концентрация Клото также не была значимо связана с периферическим или центральным АД в общей популяции [144].

Такие противоречивые результаты ученых подтверждают необходимость углубленного изучения вышеуказанных взаимосвязей.

В 2023 г. Jingli Yu представила достаточно взвешенный анализ, показавший примечательную распространенность гипертензии среди женщин с определенной концентрацией Клото в сыворотке [185].

Многомерный анализ логистической регрессии подтвердил, что участники с высокой концентрацией Клото в сыворотке имели значительно меньший риск постменопаузальной гипертензии по сравнению с участниками с низкими показателями, что подтверждает значительную связь между концентрацией Клото в сыворотке и АГ в целом, а также позволяет видеть Клото в будущем ценным биомаркером для стратификации рисков развития АГ [185].

Большое внимание ученых уделяется вопросам возможного экзогенного введения Клото или эндогенной его активации в терапевтических целях. При этом, реактивации эндогенного Клото можно добиться с помощью различных стратегий [84; 120; 123; 124; 129; 140].

Так, в исследовании пациентов с ХБП, получавших рамиприл, наблюдались значительно более высокие уровни Клото и более низкие уровни АД по сравнению с исходным уровнем [187].

В ранних работах, посвященных белку Клото и описанных в обзоре S. Vuchanap, на фоне снижения экспрессии Клото в почках, гломеруломегалии и повреждения канальцев, экзогенное его введение улучшало почечную перфузию, повышало внутрипочечную антиоксидантную способность и в целом уменьшало повреждение почек за счет ослабления ремоделирования сосудов [90].

Многочисленными представляются мысли ученых о возможном влиянии введения экзогенного Клото с целью перинатального программирования у беременных женщин. Andrew Franklin и соавт. в своей работе доказали, что сосудистая мальперфузия у матери, часто связанная с недоношенными детьми, приводит к старению плаценты и может влиять на выработку Клото плацентой [115].

При этом, группой ученых под руководством Germán Iñiguez было обнаружено, что белок значительно ниже у детей, рожденных недоношенными от матерей с изменениями в плацентарных сосудах, которое и способствовало задержке внутриутробного развития. Эти механизмы, влияющие на перинатальное программирование, могут изменить работу РААС и способствовать более высокому АД в более позднем возрасте у таких детей [130].

В отечественной литературе тема взаимосвязей АГ и белка Клото почти не освещена, однако, имеются некоторые работы, подтверждающие влияние белка на состояние ССС.

Так, группа ученых под руководством Тимощенко О.В. изучила уровень белка Клото при ишемической болезни сердца (ИБС). При этом, обнаружена тенденция к снижению белка Клото у лиц с ИБС. Также ученые отмечают, что возрастание содержания белка Клото в крови связано с повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижением коэффициента атерогенности [61].

Кесплери Э.В. и соавторы в 2021 г., исследуя пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, обнаружили связь между высоким стажем курения и уровнем белка Клото, что также представляется весьма интересным выводом для дальнейшего изучения [29].

Таким образом, открытие патофизиологической общности механизмов развития АГ и изменений сывороточной концентрации белка Клото – задача достаточно перспективная и актуальная на сегодняшний день. Клинические исследования, сосредоточенные на любом из описанных выше механизмов, станут важным вкладом в область диагностики, лечения и прогнозирования пациентов с АГ.

1.4. Структура и биологические функции фактора роста соединительной ткани

Фактор роста соединительной ткани (CTGF, также известный как CNN2) – член семейства белков CCN, который был впервые выделен Bradhametal из сосудистых эндотелиальных клеток человека в 1991 году. Ученый первоначально охарактеризовал его как секретируемый фактор роста с молекулярной массой 38 кДа, богатый цистеином [56; 67; 183].

Семейство белков CCN представляет собой группу из шести членов, которые имеют консервативные структурные особенности и выполняют разнообраз-

ные биологические роли. Первоначально оно было названо по первой букве трех впервые обнаруженных белков семейства, в том числе CTGF [67; 113; 177; 190].

В дальнейшем семейство было переименовано в CCN, что означает «факторы сети клеточной связи». Шесть его членов были названы в порядке их обнаружения: CTGF, таким образом, стал обозначаться как CCN2 [179; 188].

Впоследствии различные группы ученых подтвердили, что CTGF может продуцироваться не только эндотелиальными клетками, но фибробластами, опухолевыми клетками, мышечными и звездчатыми клетками [94; 125; 143].

Экспрессия CTGF выше в кровеносных сосудах и легких по сравнению с другими органами или тканями, что подчеркивает роль CTGF в развитии патологии кровеносных сосудов и легких [94].

Экспрессия CTGF необходима для многих физиологических процессов, преимущественно в костях, головном мозге, сердце и легких. Так, CTGF влияет на развитие скелета, а также регулирует миелинизацию, что может ассоциироваться с рядом нарушений нервного развития [161].

Низкий уровень CTGF может вызывать легочную гипоплазию, нарушая основные процессы развития легких [106].

Домены CTGF выполняют различные функции, воздействуя на рецепторы клеточной мембраны, цитокины и белки внеклеточного матрикса (ECM) [152].

Так, IGFBP-домен расположен в Gln27-Lys98 и содержит консервативную последовательность аминокислот, которая также обнаружена в белках семейства IGFBP. Комбинация CTGF и инсулиноподобного фактора роста участвует в процессе накопления матрикса, а при развитии тубулоинтерстициального фиброза она способствует прогрессированию заболевания [117].

Домен VWC (Фактор фон Виллебранда (С-повторы) (англ. von Willebrand factor, vWF)) расположен в последовательности Ala101-Asp167. Его также называют богатым цистеином доменом. За счет него CTGF может связываться с трансформирующим фактором роста- β (TGF- β). Однако аффинность связывания с TGF- β относительно низкая, в результате CTGF не ингибирует TGF- β , а, наобо-

рот, усиливает его эффекты. Также в большинстве случаев CTGF известен как антагонист BMP (активность BMP-2 и BMP-7 отрицательно опосредована CTGF) [117].

Домен TSP1 (С-повторы тромбоспондина 1-го типа) расположен в последовательности Asn198-Glu243, которая была известна как повторы тромбоспондина типа 1. Известно, что домен TSP1 может связываться с кодируемой экзоном 7 областью VEGF165 и отрицательно регулировать ангиогенную активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, англ. Vascular endothelial growth factor). Кроме того, как на адгезию клеток, так и на выработку коллагена может влиять взаимодействие между доменом TSP1 и LRP [152].

Домен CT (цистеиновый узловой домен) расположен в последовательности Cys256-Pro330. Свое название он получил от структуры в этом домене, называемой цистеиновым узлом. Известно его низкое родство с белком 6, родственным рецептору липопротеинов низкой плотности, что также может способствовать прогрессированию фиброза [117; 152].

Кроме того, домен CTGF-CT может напрямую комбинироваться с LRP4 и затем регулировать двигательную функцию и созревание нервных окончаний. Способность опосредовать адгезию и миграцию клеток путем взаимодействия с фибронектином является одной из важных функций CT домена. Также он связан с пролиферацией клеток и способен влиять на регенерацию костных дефектов [94; 117; 188].

Необходимо отметить, что CTGF содержит 38 полностью консервативных остатков цистеина, которые равномерно распределены по всему белку за исключением области, свободной от цистеина [125; 177; 190].

В результате реакции между сульфгидрильными боковыми цепями двух остатков цистеина образуется дисульфидная связь, которая играет важную роль в стабилизации пептидных и белковых структур и модуляции биологической активности белка. Дисульфидная связь стабилизирует CTGF путем связывания вторичных структур и формирует вышеуказанный цистеиновый узел в CT домене,

который имеет решающее значение для димеризации белков и взаимодействия с другими факторами роста [152].

Наибольший интерес представляет связь между CTGF и TGF- β , ассоциированным с фиброзом. Об индукции фиброза CTGF посредством различных молекулярных путей сообщалось в исследованиях фиброза печени, легких, почек, сердца, мышечной дистрофии Дюшенна и системной склеродермии. Основываясь на этих результатах, многие исследования сосредоточены на блокировке CTGF для лечения фиброзных заболеваний. Положительным образом CTGF показал себя при лечении легочного фиброза [94; 177; 179; 190].

Белковые структуры (вазоактивные пептиды), связанные с ССС и регуляцией АД, также ассоциированы и с модуляцией фиброза. Данный механизм реализуется с помощью РААС и калликреин-кининовой систем (ККС) вазоактивных пептидов. Фармакологическая модуляция РААС и ККС оказывает благотворное влияние на скелетные мышцы в контексте различных патологий. Описанное влияние РААС и ККС на патологические процессы в скелетных мышцах, возникающие за счет модуляции белков CCN и CTGF в частности, открывают новые перспективы изучения связей между CTGF и АГ [161].

Таким образом, домены CTGF взаимодействуют с различными белками, оказывая влияние на множество сигнальных путей и делая CTGF ключевым регулятором и потенциальной терапевтической мишенью при фиброзных и воспалительных заболеваниях, в том числе сердечно-сосудистых.

Экспериментальные системы с различными антагонистическими стратегиями CTGF, применяемые для контроля течения хронических заболеваний, уже проявили себя в качестве достаточно перспективных методик.

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

1.5. Фактор роста соединительной ткани в современных исследованиях сердечно-сосудистой патологии

В современной литературе большая часть исследований, касающихся роли фактора роста соединительной ткани (CTGF) в функционировании ССС, посвящены развитию сердечного фиброза. Он является типичным патологическим признаком ХСН [68; 104; 113].

Дисбаланс между деградацией и синтезом внеклеточного матрикса имеет важное значение для возникновения и прогрессирования сердечного фиброза. Накопление внеклеточного матрикса может быть вызвано миофибробластами, активация которых является важным механизмом при фиброзе.

В рамках отечественного пилотного исследования под руководством Тополянской С.В. (2022) установлено значимое влияние CTGF на эхокардиографические параметры и течение ХСН, а также более высокое его содержание у больных с пневмосклерозом [68].

Minyang Fu и соавт. в своей работе, обобщив имеющиеся в литературе данные, пришли к выводу, что экспрессия мРНК CTGF положительно коррелирует с фиброзом миокарда, ассоциированным с ХСН. Вероятно, это связано с тем, что CTGF, секретируемый кардиомиоцитами, может индуцировать избыточный синтез коллагена в фибробластах [117].

Также имеются клинические данные 52 пациентов с ХСН, описанные японскими учеными под руководством Norimichi Koitabashi, в которых уровень экспрессии CTGF в плазме коррелировал с классами СН и другими маркерами фиброза [138].

В обзорной работе V. Zaykov предполагает, что терапия, блокирующая CTGF, может быть перспективной для лечения сердечного фиброза, так как имеются данные о влиянии миР-132 (родственного CTGF) на течение фибрилляции предсердий (ФП) и фиброз предсердий [188].

Grażyna Sygitowicz, исследуя в своем обзоре клеточные и молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе фиброза предсердий, отметила, что сигнальные пути ang-II-MAPK и TGF- β 1-SMAD играют центральную роль в регуляции фиброзного ремоделирования предсердий при ФП, индуцируя экспрессию генов, кодирующих профибротические молекулы, в именно CTGF и TGF- β 1. Поддержание баланса между молекулами микроРНК, оказывающими анти-/профибротическое действие, имеет ключевое значение для контроля фиброза предсердий при ФП [171].

Дополнительные механизмы влияния CTGF на фибротические процессы могут быть рассмотрены через призму гипотензивной терапии, так как TGF- β усиливает CTGF, а angII его индуцирует [161].

Интересными представляются данные об оценке прямого эффекта антигипертензивной терапии при сердечном фиброзе. Так, у мышей, получавших лечение эналаприлом, снижался уровень CTGF в скелетных мышцах, что, в свою очередь, коррелировало со снижением фибронектина и коллагена, улучшением гистологии и силы мышц [153].

К тому же, ang II в сыворотке крови пациентов с почечной патологией снижался при лечении эналаприлом, в то время как наблюдалось прогрессивное повышение уровня CTGF, что положительно коррелировало с показаниями АД у пациентов [165].

В клетках скелетных мышц angII индуцирует активацию НАДФН-оксидазы ((NADPH-оксидаза, NOX) – клеточный мембрано-связанный мультимолекулярный ферментный комплекс). Выработка активных форм кислорода приводит к увеличению уровня CTGF, что позволяет предполагать снижение уровня CTGF в ответ на блокирование как активных форм кислорода, так и НАДФН-оксидазы.

Аэробный гликолиз является важным этапом инициации фиброзного процесса [94].

Так, по мнению ряда ученых под руководством Debra F Higgins, сверхэкспрессия CTGF в фибробластах индуцирует «псевдогипоксическое» состояние при гликолизе посредством индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) [127].

В свою очередь, аэробный гликолиз поддерживает сигнальный путь YAP/TAZ (это комплекс из двух транскрипционных кофакторов: YAP (Yes-ассоциированный белок) и TAZ (содержащий домен WW регулятор транскрипции)), один из наиболее важных факторов транскрипции CTGF [109].

Более того, поглощение глюкозы в фиброзных очагах было связано с транспортом глюкозы-1 (GLUT-1). GLUT-1, в свою очередь, обеспечивает поток глюкозы в мезангиальные клетки, что приводит к активации ang II, TGF- β , CTGF и фактор роста эндотелия сосудов [95].

Также CTGF регулирует функцию эндотелиальных клеток и ангиогенез при определенных патологических состояниях, напрямую взаимодействовал с фактор роста эндотелия сосудов и вызывая развитие фиброза и связанный с ним лимфангиогенез/ангиогенез [106].

Развитие сердечно-сосудистого фиброза и клеточное старение в целом, как известно, также ассоциировано с митохондриальной дисфункцией. Однако их взаимосвязь до конца не ясна.

При этом достоверно известно, что митохондриальная дисфункция включает в себя увеличение продукции активных форм кислорода, снижение митохондриального биогенеза и нарушение митохондриальной митофагии, что потенциально влияет на фиброзные процессы [106].

Индийские ученые в своей обзорной работе, обобщив имеющиеся данные, представили CTGF в качестве первичного кандидата-регулятора микрососудистой податливости при глаукоме за счет воздействия на перицеллюлярный матрикс микрососудов. По мнению авторов, CTGF связывает различные интегриновые и неинтегриновые рецепторы и инициирует сигнальные пути, которые регулируют ремоделирование соединительной ткани и связанный с этим механоответ сосудистых клеток с последующей воспалительной реакцией [125].

При этом, ген CTGF самостоятельно реагирует на механические стимулы в сосудистых клетках. Передача сигналов механотрансдукции способствует сократимости и повышению жесткости клеток [125].

Для углубленной оценки роли CTGF в развитии сердечно-сосудистой патологии интересными представляются данные, отражающие механизмы развития почечного фиброза и, как следствие, ХБП [94].

При фиброзных заболеваниях почек повреждение эпителиальных клеток канальцев приводит к нарушению их функции, вызывает остановку клеточного цикла и способствует высвобождению CTGF, который опосредует как пролиферацию почечных фибробластов, так и дифференцировку миофибробластов [94].

CTGF как потенциальную мишень для новых терапевтических вмешательств рассмотрело большое количество ученых.

Так, Roberto Spoladore в своем обзоре одним из первых назвал CTGF, трансформирующего фактора роста бета и галектин-3 наиболее многообещающими мишенями в борьбе с сердечным старением из-за их антифиброзных свойств [169].

Селина П.И., обобщив имеющиеся данные, отметила, что матрицеллюлярный белок CTGF и его гены представляются не только одним из перспективных мишеней, но и потенциальными источниками регуляторных последовательностей для конструирования селективных генно-терапевтических систем [56].

Raúl Flores-Vergara изучил лечение моноклональными антителами CTGF, что достоверно улучшало выживаемость и уменьшало дисфункцию, гипертрофию и фиброз ЛЖ во время ремоделирования после острого ИМ [113].

Антитело CTGF FG-3019 (памревлумаб) перешел в третью фазу клинических испытаний для лечения идиопатического легочного фиброза, а значит потенциально может быть исследовано и как кардиопротекторный препарат [162].

Новые молекулы безусловно могут быть полезны для улучшения функции ЛЖ, уменьшения очага инфаркта и постинфарктных рубцов, замедления развития СН и сердечной дисфункции.

Необходимы дальнейшие испытания, чтобы установить, обеспечивает ли антагонизм CTGF новую терапию для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которая могла бы предотвратить ремоделирование сердца и ХСН.

Исходя из всего вышесказанного, очевидным представляется отсутствие исследований о влиянии CTGF на возникновение и течение АГ, а также его использование в качестве новой патогенетической мишени для эффективного лечения данных пациентов. Однако, ввиду наличия множества опосредованных механизмов воздействия CTGF на сердечно-сосудистую систему изучение данного вопроса кажется весьма перспективным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика и дизайн исследования

Всего в исследование было включено 168 пациентов. Для достижения цели исследования нами были сформированы две группы обследуемых и тестовая выборка (рис. 1). Основанием для отбора пациентов в исследование служили критерии включения, невключения и исключения.

Критериями включения для основной группы и тестовой выборки были: пациенты с АГ с I стадией ГБ.

Критериями невключения для основной группы и тестовой выборки служили: II-III стадии ГБ, вторичные формы АГ, наличие иных заболеваний сердечно-сосудистой системы (стенокардия напряжения, перенесенный ранее ИМ, нарушения ритма, ХСН), СД, 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.) [30].

Проведение данного клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом.

КВР оценивался по совокупности следующих показателей: среднесуточных цифр АД, наличия факторов риска (ФР) и их количества, поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний: сердечно-сосудистых заболеваний.

Группа 1 – основная группа (n=90)

Больные АГ (I стадия ГБ), проходившие лечение в кардиологическом отделении на базе Астраханской Клинической больницы Федерального бюджетного учреждения здравоохранения Южного Окружного Центра Федерального медико-биологического агентства России (АКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России).

Группа 2 – группа контроля (n=30)

Соматически здоровые лица, проходившие диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Тестовая выборка (n=48)

Валидация разработанного персонализированного алгоритма была проведена на тестовой выборке, в которую вошли 48 больных с артериальной АГ (I стадия ГБ), неконтролируемая АГ, проходившие лечение в кардиологическом отделении на базе 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 (минимум 33, максимум 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 и разработке на основе полученных данных прогностического алгоритма вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения.

Рисунок 1 – Обследуемые группы пациентов

Критериями перехода I стадии АГ во II стадию в процессе проведения исследования являлось появление бессимптомных признаков поражения органов-мишеней: изменений на ЭКГ, эхокардиоскопии, появление альбуминурии или отношения альбумин-креатинин 30-300 мг/г или 3,4-34 мг/ммоль (предпочтительно в утренней порции мочи), появление хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-59 мл/мин/1,73 м².

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-anamнестическая 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: увеличение КВР и с неизменным КВР. По итогам 12-месячного наблюдения был разработан прогностический алгоритм вероятности увеличения КВР у больных АГ с I стадией ГБ и определена прогностическая роль изучаемых маркеров (белок Клото и CTGF) при прогрессировании КВР.

В тестовой выборке в первой контрольной точке анализировались пол и возраст, КВР, коморбидные заболевания и уровень белка Клото, а во второй контрольной точке – динамика стадии ГБ, динамика КВР, коморбидные заболевания и уровень белка Клото. Для оценки качества предложенного прогностического алгоритма проводилась его валидация на тестовой выборке. Были проанализированы результаты 12-месячного наблюдения 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-anamнестических данных пациентов (пол, возраст, ФВ, вес, индекс массы тела (ИМТ), САД, ДАД, ЧСС) и определялся сы-

вороточный уровень белка Клото и CTGF в сопоставлении со значениями основной группы.

2.2. Общая клиническая характеристика групп обследуемых

Медиана возраста в группах наблюдения составила: 39 [37; 42] лет – в группе больных АГ против 38,5 [37; 42] в группе контроля. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту ($p=0,959$) (таблица 1).

Гендерное распределение в группе больных с АГ, было следующим: мужчины – 50 (55,6%) человек, женщины – 40 человек (44,4%). Среди группы контроля было 15 (50%) мужчин и 15 (50%) женщин. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту ($p=0,674$).

КВР у больных АГ распределился следующим образом: низкий – у 9 больных (10%), умеренный – у 65 больных (72,2%) и высокий – у 16 больных (17,8%). Очень высокого риска не наблюдалось.

Возраст начала заболевания у больных АГ составил 39 ± 4 лет. Продолжительности заболевания у больных АГ составила 4 ± 2 года.

Медиана ФВ в группах наблюдения составила: 61 [57; 63] % – в группе больных с АГ против 61,5 [59; 65] % в группе контроля. Группы наблюдения были сопоставимы по ФВ ($p=0,075$).

Медиана веса в группе больных АГ составила 79 [69; 88] кг, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 70 [64; 73] кг.

Медиана ИМТ в группе больных АГ составила 24,8 [23,5; 29,8] кг/м², что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 23,1 [22,4; 24,3] кг/м².

Медиана САД в группе больных АГ составила 150 [140; 160] мм рт. ст., что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 120 [115; 130] мм рт. ст. Медиана ДАД в группе больных с АГ составила 90 [80; 90] мм рт.

ст., что было статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем в группе контроля – 80 [75; 80] мм рт. ст.

Систолическая АГ встречалась у 37 (41,1%) человек в группе больных АГ. Смешанная АГ встречалась у 53 (58,9%) человек в группе больных АГ.

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика групп наблюдения на первом этапе исследования (контрольная точка 1)

Показатель	Больные АГ, n=90	Группа контроля, n=30	P
Пол, n (%)			
Мужской	50 (55,6)	15 (50)	0,674
Женский	40 (44,4)	15 (50)	
Возраст	39 [37; 42]	38,5 [37; 42]	0,959
КВР:			
1 (низкий), n (%)	9 (10)	-	
2 (умеренный), n (%)	65 (72,2)		
3 (высокий), n (%)	16 (17,8)		
4 (очень высокий), n (%)	0		
Возраст начала заболевания, лет	35±4 (min 27, max 43)	-	
Продолжительность заболевания, лет	4±2 (min 1, max 10)	-	
ФВ, %	61 [57; 63]	61,5 [59; 65]	0,075
Вес, кг	79 [69; 88]	70 [64; 73]	<0,001
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 ЧСС в группах наблюдения составила 70 [66; 76] уд/мин в группе больных АГ против 70 [78; 76] уд/мин в группе контроля. Группы наблюдения были сопоставимы по ЧСС ($p=0,88$).

Дислипидемия в группах наблюдения встречалась у 44 (48,9%) человек в группе больных АГ и не была зафиксирована в группе контроля.

Характеристика факторов риска у больных АГ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика факторов риска у больных АГ

Показатель	Больные АГ, n=90
Наличие ФР (повышенный вес, табакокурение, наследственная отягощенность по АГ, ранний климакс, гиподинамия), n (%)	80 (88,9)
Количество ФР:	
0, n (%)	10 (11,1)
1-2, n (%)	60 (66,7)
3 и более, n (%)	20 (22,2)
Наследственная отягощенность по АГ, n (%)	43 (47,8)
Ранний климакс в анамнезе, n (%)	4 из 40 женщин (10)
Гиподинамия в анамнезе, n (%)	23 (25,6)
ИМТ (>25 кг/м ²), n (%)	39 (43,3)
ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n (%)	19 (21,1)
ИМТ 30 кг/м ² и более, n (%)	20 (22,2)

В группе больных с АГ наличие 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%).

Наличие коморбидных заболеваний у больных АГ наблюдалось у 30 больных (таблица 3). Количество коморбидной патологии в общем в группе составило 0 [0; 1] и 1 [1; 2] – среди больных АГ с коморбидной патологией. Одно коморбидное заболевание наблюдалось у 19 больных (21,1%), наличие 2 коморбидных заболеваний – у 8 больных (8,9%), наличие 3 коморбидных заболеваний – у 3 больных (3,3%).

Таблица 3 – Характеристика в аспекте коморбидной патологии у больных АГ

Показатель	Больные АГ, n=90
Наличие коморбидных заболеваний, n (%)	30 (33,3)
Количество коморбидной патологии	0 [0; 1] – в общем в группе 1 [1; 2] – среди больных АГ с коморбидной патологией
Количество коморбидных заболеваний:	
1, n (%)	19 (21,1)
2, n (%)	8 (8,9)
3, n (%)	3 (3,3)

Структура коморбидной патологии у больных с АГ в первой контрольной точке представлена в таблице 4. Как видно из таблицы 4, ожирение отмечалось 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 4 – Структура коморбидной патологии у больных АГ в первой контрольной точке

Клинические проявления	Количество пациентов	%
Ожирение	20	22,2
ХОБЛ	9	10
Заболевания ЖКТ	15	16,7

Как видно из таблицы 5, среди больных АГ курящими являлись 64 пациента (71,1%). Количество выкуриваемых в сутки сигарет составило 10 [10; 10] сигарет. Стаж курения составил 16 [12; 20] лет. Индекс курящего человека составил 7 [4,5; 10], объём форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) – 84,5 [82; 88] %.

Таблица 5 – Анализ характеристик, связанных с табакокурением, у больных АГ

Показатель	Больные АГ, n=90
Количество курящих пациентов, n (%)	64 (71,1)
Количество выкуриваемых в сутки сигарет, абс.	10 [10; 10]
Стаж курения, абс.	16 [12; 20]
Индекс курящего человека	7 [4,5; 10]
ОФВ1, %	84,5 [82; 88]

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

Как видно из таблицы 6, медиана холестерина в группе больных с АГ составила: 5,7 [5,1; 6,5] ммоль/л, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 4,65 [4,3; 5,0] ммоль/л.

Таблица 6 – Показатели липидного спектра у больных АГ и в группе контроля

Показатель	Больные АГ, n=90	Группа контроля, n=30	P
Холестерин, ммоль/л	5,7 [5,1; 6,5]	4,65 [4,3; 5,0]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,4; 3,6]	2,2 [1,7; 2,4]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]	1,35 [1,2; 1,7]	0,867
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,6]	1,1 [0,8; 1,5]	0,001
Коэффициент атерогенности	3,1 [2,5; 3,9]	2,15 [1,8; 2,7]	<0,001

Медиана ЛПНП у больных АГ составила: 2,7 [2,4; 3,6] ммоль/л, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 2,2 [1,7; 2,4] ммоль/л. Медиана ЛПВП в группах наблюдения составила 1,4 [1,2; 1,7] ммоль/л в группе больных с АГ и 1,35 [1,2; 1,7] ммоль/л в группе контроля. Группы наблюдения были сопоставимы по уровню ЛПВП ($p=0,867$).

Медиана триглицеридов у больных АГ составила 1,4 [1,1; 1,6] ммоль/л, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 1,1 [0,8; 1,5] ммоль/л. Медиана коэффициента атерогенности у больных АГ составила 3,1 [2,5; 3,9] ммоль/л, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 2,15 [1,8; 2,7] ммоль/л.

Как видно из таблицы 7, медиана уровня гемоглобина у обследуемых составила: $140,73 \pm 16,17$ г/л у больных АГ и $142,13 \pm 15,26$ г/л в группе контроля. Группы наблюдения были сопоставимы по уровню гемоглобина ($p=0,893$).

Таблица 7 – Показатели общего и биохимического анализа крови у обследуемых

Показатель	Больные АГ, n=90	Группа контроля, n=30	P
Гемоглобин, г/л	$140,73 \pm 16,17$	$142,13 \pm 15,26$	0,893
Тромбоциты, 10^9 /л	350 [272; 416,8]	257 [216; 291]	$<0,001$
Лейкоциты, 10^9 /л	5,6 [5,1; 6,5]	5,75 [4,9; 6,5]	0,993
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,3; 5,3]	4,08 [3,4; 4,9]	$<0,001$
Креатинин, мкмоль/л	65 [56; 81]	60,5 [51; 69]	0,142
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73м ²	95,5 [76,6; 110,8]	102,6 [89,9; 121,7]	0,142

Медиана тромбоцитов у больных АГ составила: 350 [272; 416,8] $\times 10^9$ /л, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 257 [216; 291] $\times 10^9$ /л. Медиана уровня лейкоцитов в группах наблюдения составила: 5,6

[5,1; 6,5] $\times 10^9/\text{л}$ в группе больных АГ и 5,75 [4,9; 6,5] $\times 10^9/\text{л}$ в группе контроля. Группы наблюдения были сопоставимы по уровню лейкоцитов ($p=0,993$).

Медиана глюкозы у больных АГ составила 4,8 [4,3; 5,3] ммоль/л, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля – 4,08 [3,4; 4,9] ммоль/л. Уровень креатинина у больных АГ составил 65 [56; 81] мкмоль/л, что было сопоставимо ($p=0,142$) с показателем в группе контроля – 60,5 [51; 69] мкмоль/л.

Уровень СКФ по формуле СКД-ЕРІ в группе больных АГ составил 95,5 [76,6; 110,8] мл/мин/1,73м², что было сопоставимо ($p=0,142$) с группой контроля – 102,6 [89,9; 121,7] мл/мин/1,73м².

Лекарственные препараты, получаемые больными АГ представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Лекарственные препараты, получаемые больными АГ

Показатель	Больные АГ, n=90
Количество принимаемых препаратов	3 [2; 4]
β-адреноблокаторы, n (%)	61 (67,8)
Мочегонные, n (%)	35 (38,9)
Антагонисты Са-каналов, n (%)	39 (43,3)
Ингибиторы АПФ, n (%)	41 (45,6)
Ингибиторы рецепторов к АПФ	22 (24,4)

2.3. Стандартные методы исследования

У всех больных, включенных в исследование, был проведен анализ возраста, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, семейного анамнеза, комплекса лабораторных и инструментальных методов обследования.

Изучение анамнеза включало в себя оценку факторов сердечно-сосудистого риска: наличие отягощенного семейного анамнеза по ССЗ, отягощенного анамнеза по наличию АГ, наличие ранней менопаузы у женщин, статус курения, возраст на момент госпитализации, пол, наличие ожирения, дислипидемии, гиперурикемии, нарушения толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак, ЧСС более 80 уд/мин, а также оценку длительности АГ до момента госпитализации и возраста пациента на момент начала АГ.

Проводилось изучение перенесенных ранее или имеющихся на момент госпитализации ССЗ (ИБС, в том числе острый ИМ, ФП, ХСН, инсульт, транзиторная ишемическая атака), наличия СД на основании данных истории болезни.

Такие лабораторные показатели в пробах венозной крови, взятой натощак, как уровень креатинина, глюкозы, общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов, мочевой кислоты, оценивались у всех больных. Наличие дислипидемии было установлено при значении общего холестерина $>4,9$ ммоль/л, ЛПНП $>3,0$ ммоль/л, ЛПВП 1,7 ммоль/л. Гиперурикемией считалось повышение уровня мочевой кислоты ≥ 420 мкмоль/л для мужчин ≥ 350 мкмоль/л для женщин.

Был проведен анализ следующих инструментальных методов обследования с целью выявления поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний, а также для оценки достижения/недостижения целевых значений АД:

1. ЭКГ, зарегистрированная в 12 стандартных отведениях, с целью выявления нарушений ритма сердца, очаговых и ишемических изменений, вольтажных критериев гипертрофии ЛЖ.

2. Суточное мониторирование АД, выполненное с помощью неинвазивного портативного монитора, для оценки среднесуточного (≥ 115 г/м² для мужчин и >95 г/м² для женщин).

3. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий анализировалось с целью выявления атеросклеротического поражения без градации по степени стенозирования.

4. Эхокардиоскопическое исследование пациентам из обеих групп исследования проводилось на эхокардиографе Vivid7 Dimension/Vivid 7 PRO версия 6.0х, (Германия) по методике двухмерной эхокардиографии с использованием М- и В-режимов, а также с использованием импульсно-волнового доплеровского и непрерывно-волнового доплеровского режимов.

5. Анализ осмотра глазного дна офтальмологом для выявления тяжелой ретинопатии, к которой относились кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва.

2.4. Специальные методы исследования

Определение белка Клото и фактора роста соединительной ткани (CTGF) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа по методике, рекомендованной производителем коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (нг/мл) (Uscn Life Science Inc. Wuhan) и BCM Diagnostics (США) (пг/мл).

2.5. Используемые программы для обработки данных и методы статистического анализа

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).

Для количественных показателей проводилась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, в иных случаях – с помощью точного критерия Фишера, при этом производился расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), сила связи определялась по значению коэффициента V Крамера.

Корреляционный анализ проводился с определением коэффициента ранговой корреляции ρ Спирмена. При проведении корреляционного анализа теснота взаимосвязей оценивалась по шкале Чеддока.

При сравнении количественных показателей в двух связанных группах, распределение в которых отличалось от нормального, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента.

Для создания математической модели прогнозирования увеличения стадии АГ использовался метод логистической регрессии с обратным пошаговым методом включения переменных (метод Вальда).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Пороговое значение p-value было принято за $\leq 0,05$. При анализе 3-х и более независимых групп вводился новый уровень значимости «p», определяемый как

$p=0,05/n$, где n – количество сравниваемых групп. Например, при сравнении 3-х групп – $p<0,0170$, при сравнении 4-х групп – $p<0,0125$.

Прогнозирование увеличения риска развития кардиоваскулярных осложнений осуществлялось посредством построения дерева классификации методом CHAID (Chi Square Automatic Interaction Detection).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Уровень белка Клото был проанализирован у больных АГ и у соматически здоровых лиц (группа контроля) в сравнительном аспекте. Уровень изучаемого белка у больных с АГ составил 0,33 [0,24; 0,42] нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже уровня данного показателя в группе контроля – 0,77 [0,64; 0,92] нг/мл (рисунок 2).

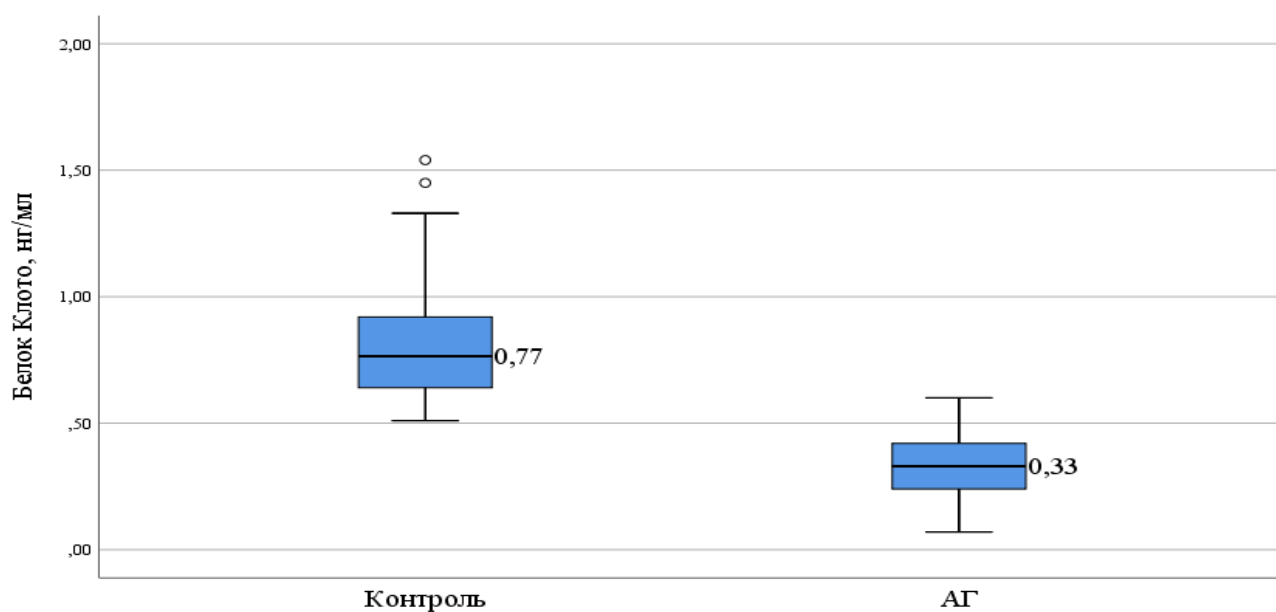


Рисунок 2 – Уровень белка Клото у больных АГ и у соматически здоровых лиц (группа контроля)

Анализ уровня белка Клото в зависимости от пола не показал статистически значимых различий ни у соматически здоровых лиц (группа контроля) ($p = 0,616$), ни среди больных АГ ($p = 0,598$). Уровень белка Клото среди соматически здоро-

вых лиц у мужчин составил 0,84 [0,65; 0,95] нг/мл и 0,72 [0,64; 0,88] нг/мл у женщин (рисунок 3).

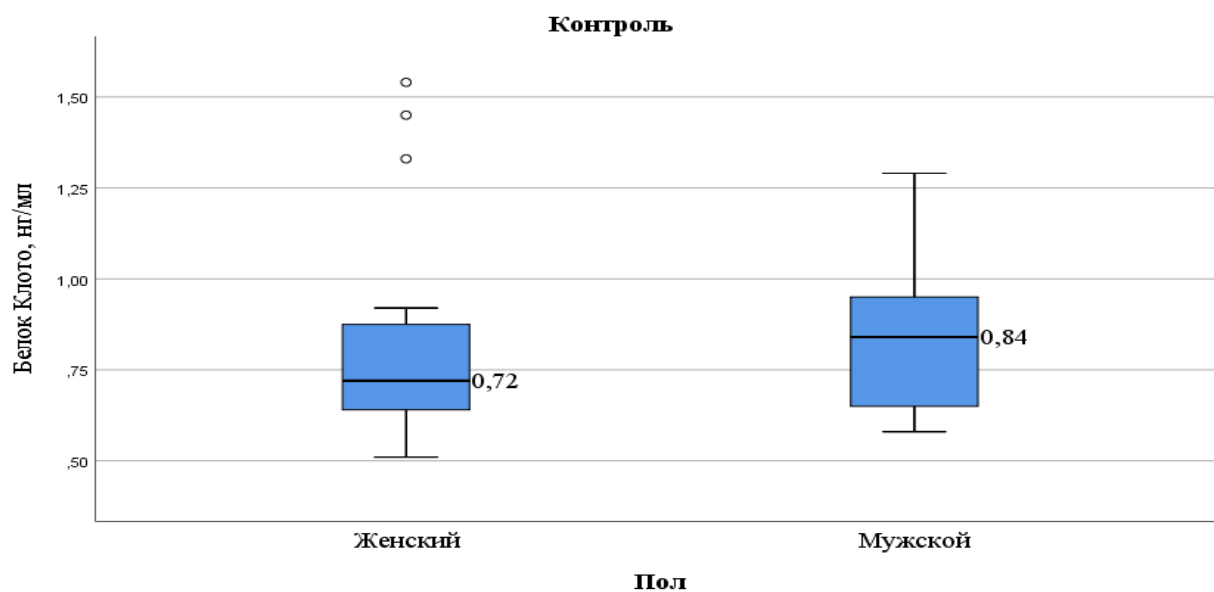


Рисунок 3 – Уровень белка Клото в зависимости от пола у соматически здоровых лиц

Среди больных АГ у мужчин уровень белка Клото составил 0,33 [0,22; 0,41] нг/мл и 0,33 [0,27; 0,44] нг/мл у женщин (рисунок 4).

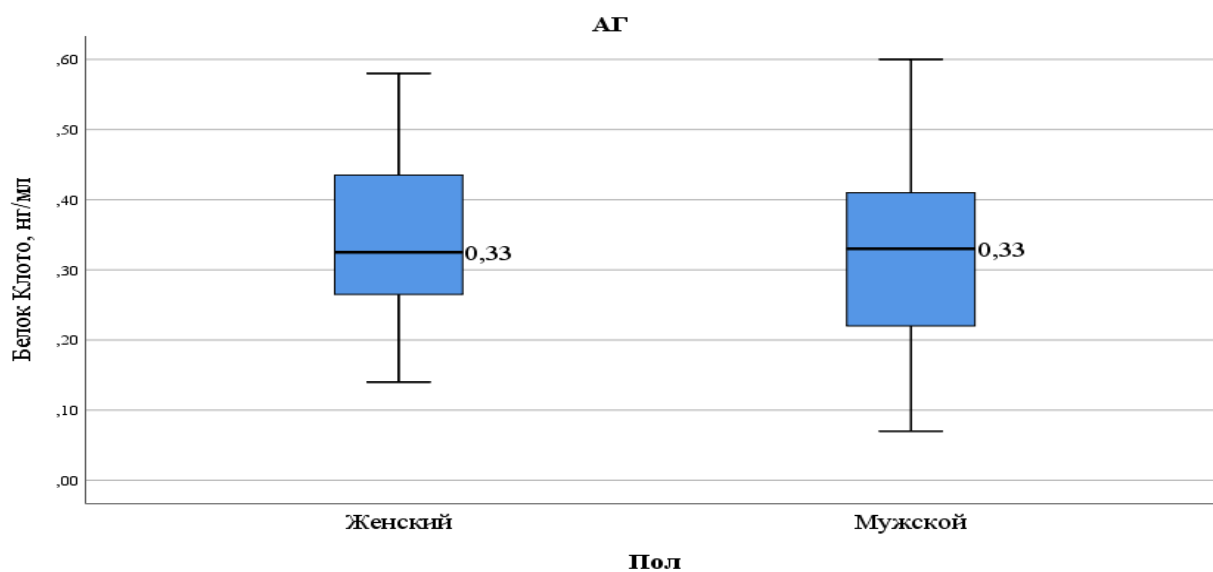


Рисунок 4 – Уровень белка Клото в зависимости от пола у больных АГ

Далее нами была предпринята попытка проанализировать уровень белка Клото у больных АГ в зависимости от наличия факторов риска АГ (табакокурение, наследственная отягощенность по АГ, ранний климакс, гиподинамия, избыточный вес ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$)) и их количества.

У больных АГ среди курящих уровень белка Клото составил 0,32 [0,2; 0,39] нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,013$) ниже по сравнению с некурящими пациентами, у которых его уровень составил 0,38 [0,31; 0,46] нг/мл (рисунок 5).

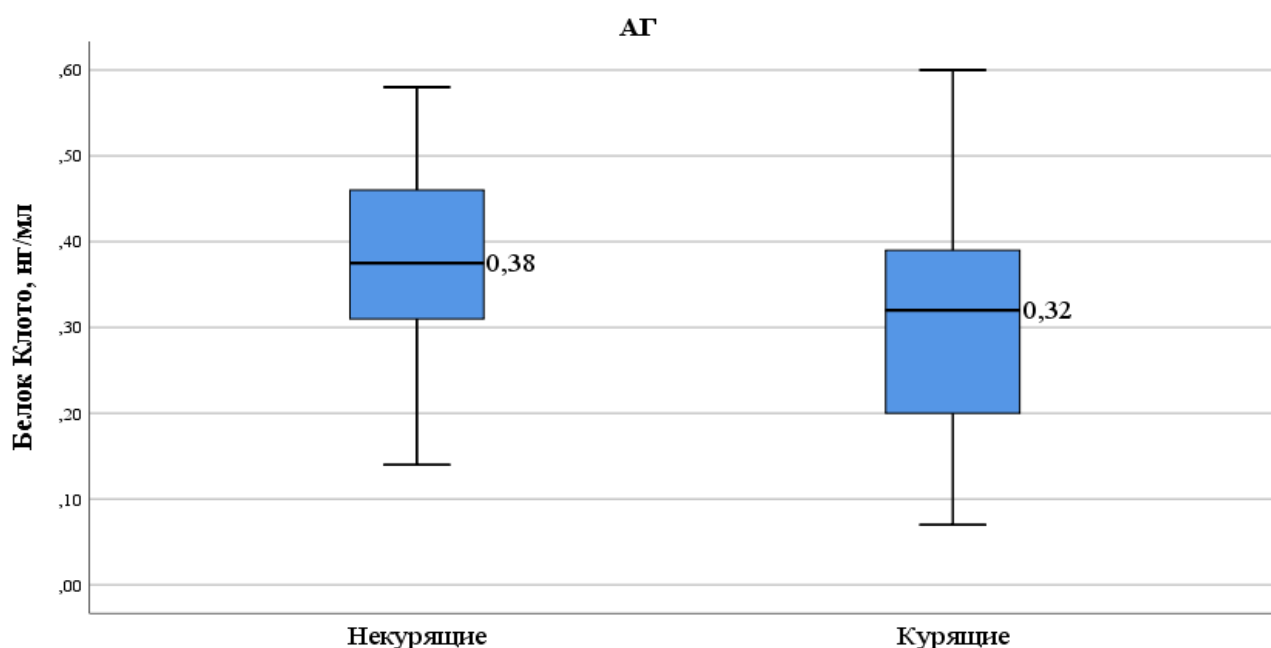


Рисунок 5 – Уровень белка Клото в зависимости от наличия табакокурения у больных АГ

Анализ уровня белка Клото в зависимости от наследственной отягощенности по АГ не показал наличия статически значимых различий ($p < 0,686$). У больных АГ с наличием наследственной отягощенности по АГ его уровень составил 0,34 [0,23; 0,43] нг/мл и 0,33 [0,28; 0,4] нг/мл у больных без наличия наследственной отягощенности по АГ (рисунок 6).

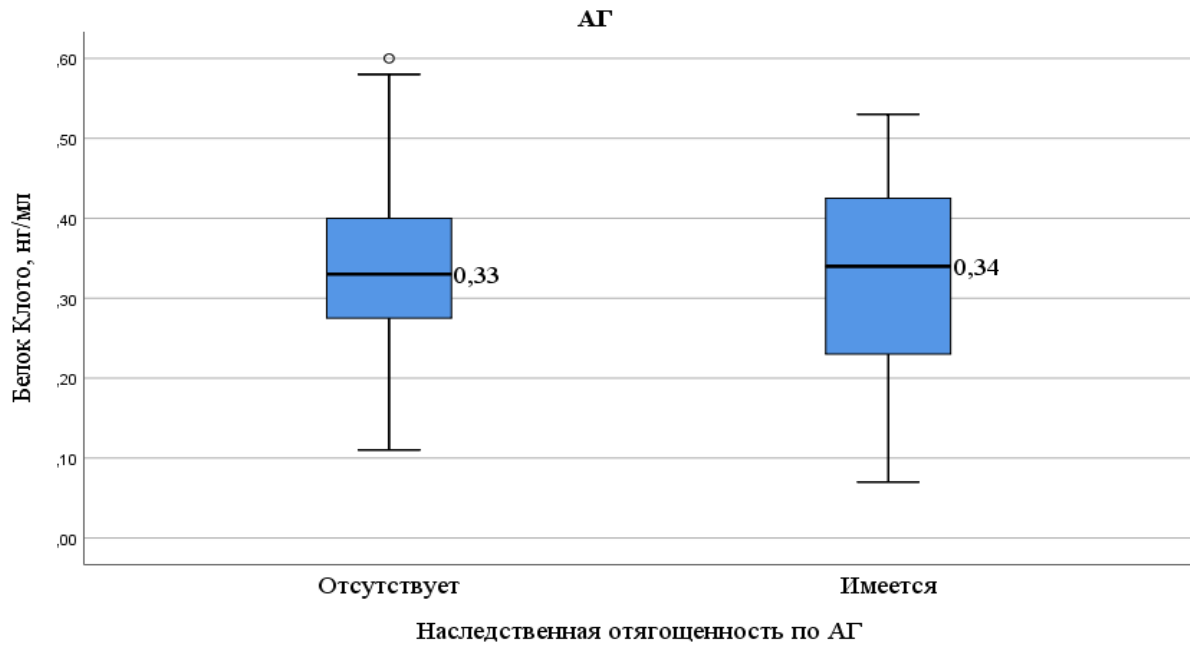


Рисунок 6 – Уровень белка Клото в зависимости от наличия наследственной отягощенности по АГ

Также не было выявлено статически значимых различий ($p < 0,221$) при анализе изучаемого белка в зависимости от наличия раннего климакса (рисунок 7).

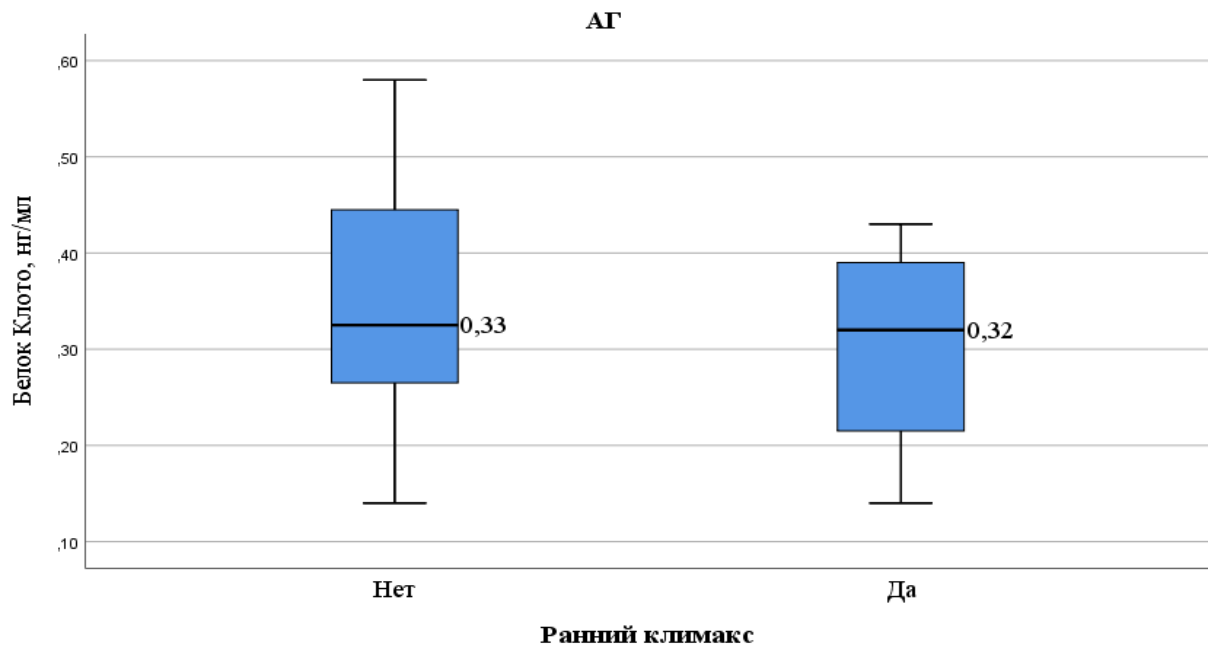


Рисунок 7 – Уровень белка Клото в зависимости от развития раннего климакса у больных АГ

У больных АГ с ранним климаксом уровень белка Клото составил 0,32 [0,14; 0,35] нг/мл и 0,33 [0,27; 0,45] нг/мл у больных без раннего климакса.

У больных АГ с гиподинамией уровень белка Клото составил 0,28 [0,19; 0,4] нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,08$) ниже уровня данного показателя в группе больных АГ без гиподинамии – 0,33 [0,28; 0,43] нг/мл (рисунок 8).

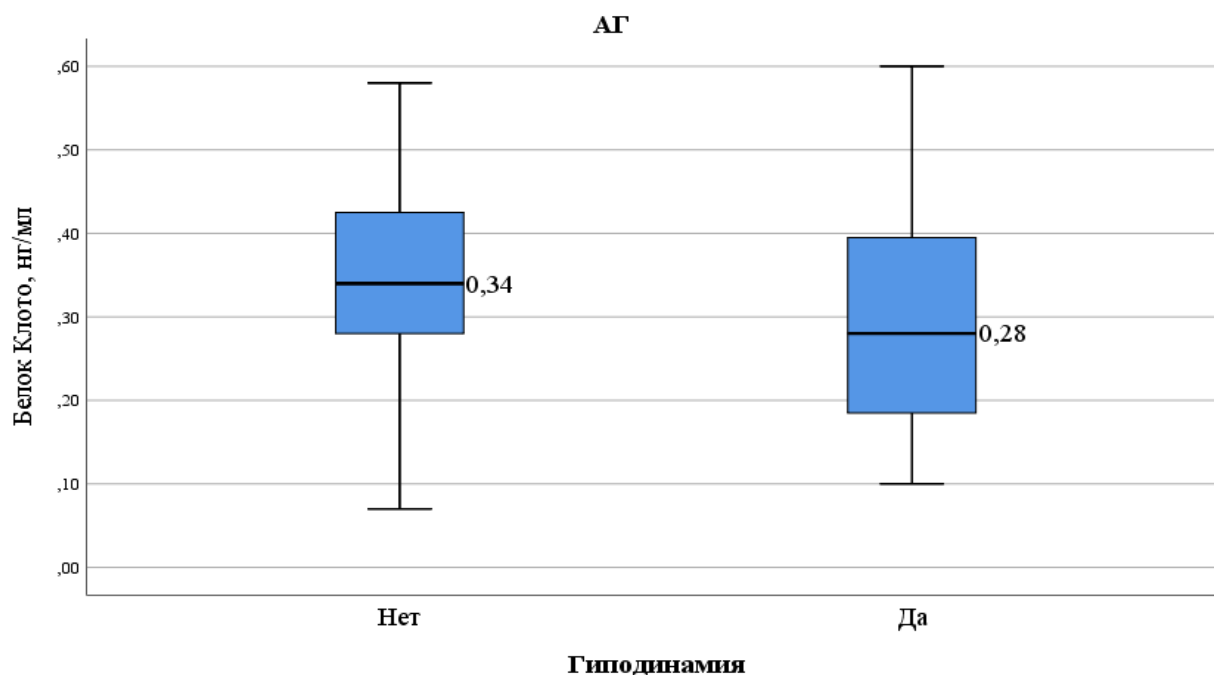


Рисунок 8 – Уровень белка Клото в зависимости от наличия гиподинамии у больных АГ

Как видно из рисунка 9, уровень белка Клото у больных АГ с наличием избыточного веса составил 0,24 [0,15; 0,36] нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже уровня данного белка у больных без наличия избыточного веса – 0,38 [0,32; 0,44] нг/мл.

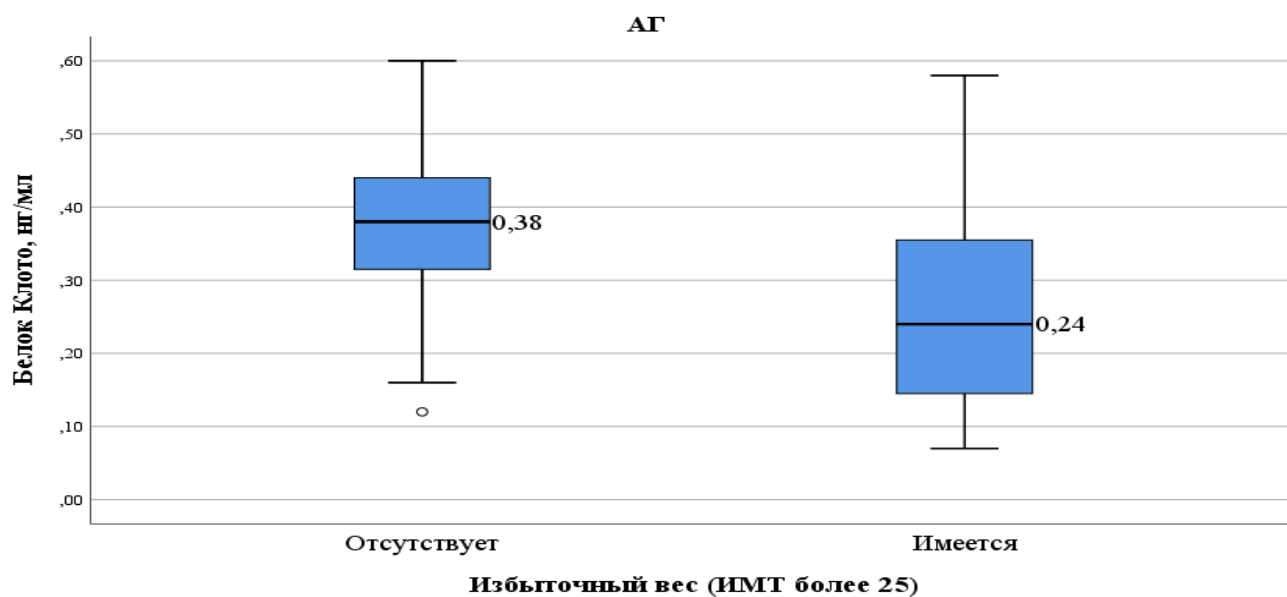


Рисунок 9 – Уровень белка Клото в зависимости от наличия избыточного веса (ИМТ >25 кг/м²) у больных АГ

Уровень белка Клото у больных АГ с дислипидемией составил 0,32 [0,22; 0,43] нг/мл, что было статистически незначимо ($p < 0,49$) ниже уровня данного показателя у больных с АГ без дислипидемии – 0,34 [0,27; 0,42] нг/мл (рисунок 10).

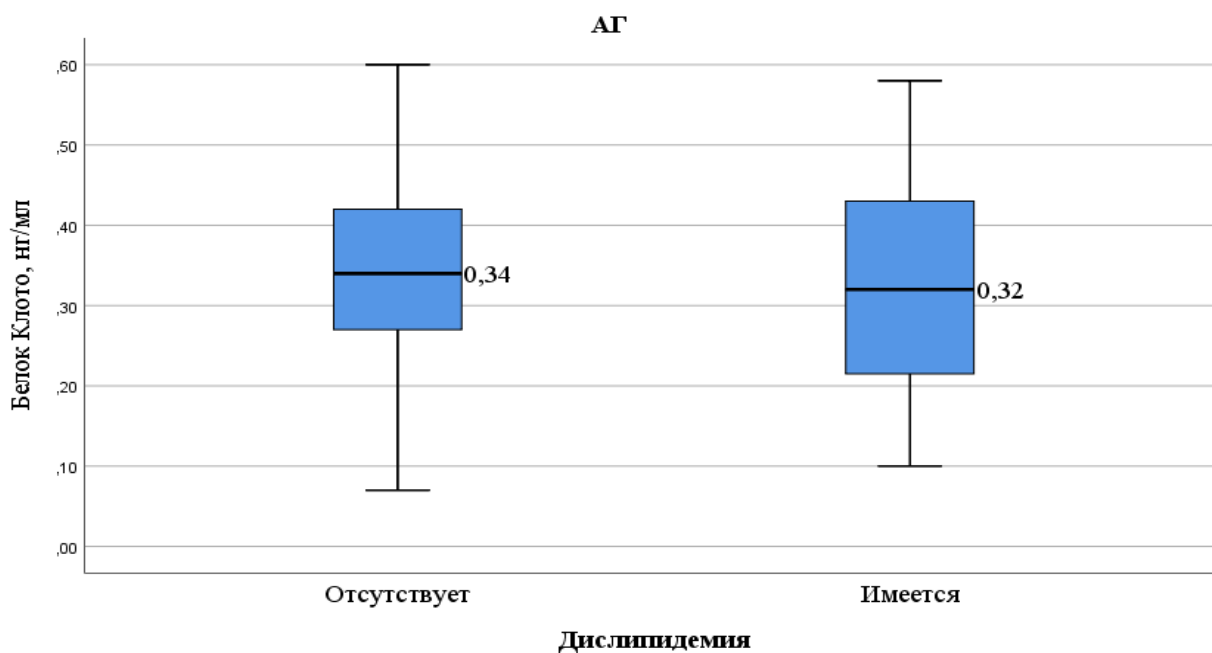


Рисунок 10 – Уровень белка Клото в зависимости от наличия дислипидемии у больных АГ

У больных АГ с наличием факторов риска уровень белка Клото составил 0,33 [0,22; 0,42] нг/мл, без факторов риска – 0,33 [0,31; 0,46] нг/мл. Различия были статистически незначимы ($p < 0,14$) (рисунок 11).

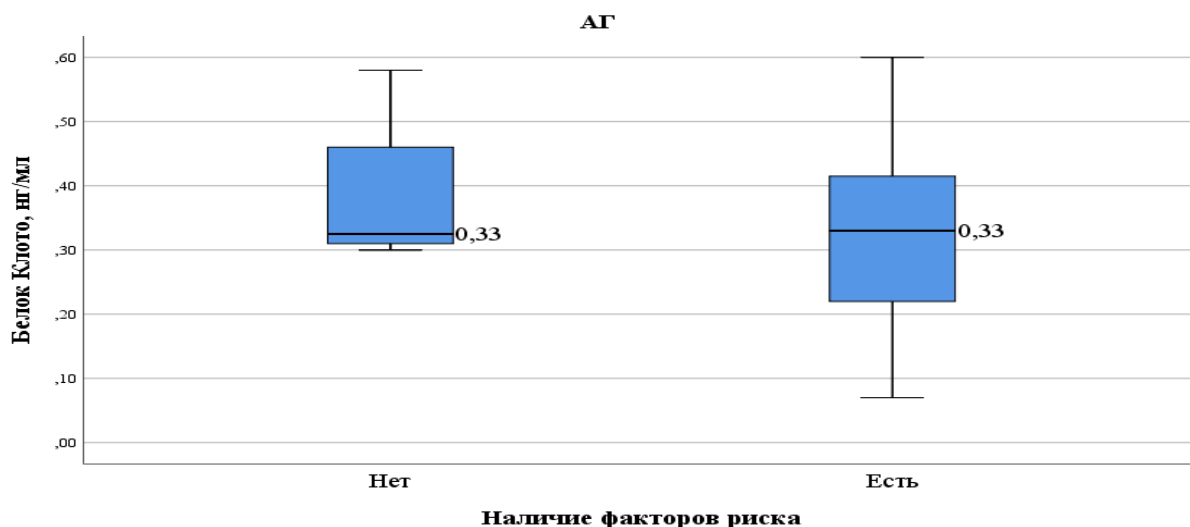


Рисунок 11 – Уровень белка Клото в зависимости от наличия факторов риска у больных АГ

Анализ уровня белка Клото в зависимости от количества факторов риска (рисунок 12) показал наличие статистически значимых различий ($p = 0,001$).

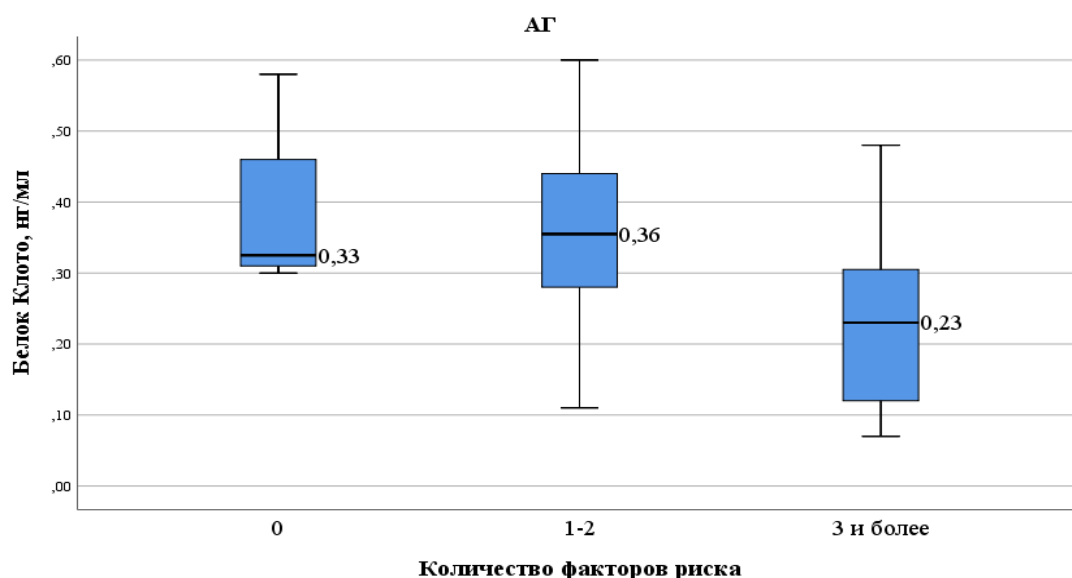


Рисунок 12 – Уровень белка Клото в зависимости от количества факторов риска у больных АГ

Уровень белка Клото составил: у больных без факторов риска – 0,33 [0,31; 0,46] нг/мл, у больных с 1-2 факторами риска – 0,36 [0,28; 0,44] нг/мл, у больных с 3 и более факторами риска – 0,23 [0,12; 0,31] нг/мл.

Апостериорное сравнение показало, что у больных АГ с количеством факторов риска 3 и более уровень изучаемого белка статистически значимо ниже по сравнению с больными без наличия факторов риска ($p=0,019$) и по сравнению с больными с 1-2 факторами риска ($p=0,001$).

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 ($p<0,001$) (рисунок 13).

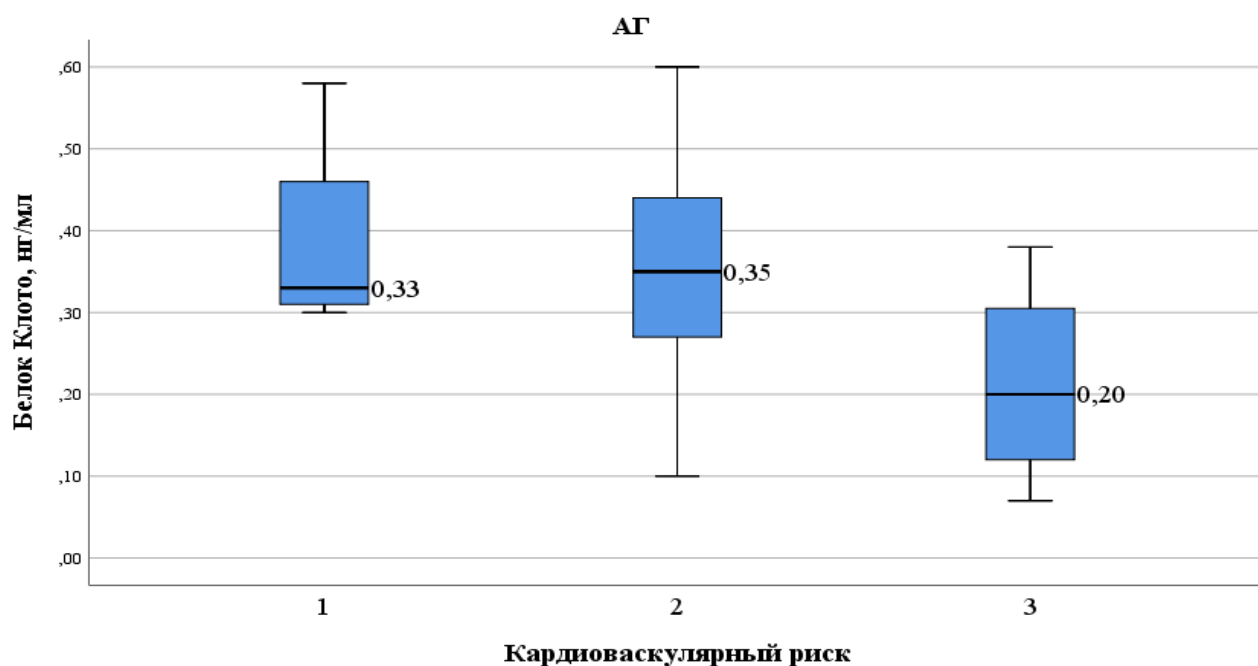


Рисунок 13 – Уровень белка Клото в зависимости от КВР у больных АГ

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 уровень белка Клото у больных АГ был проанализирован в зависимости от наличия коморбидных заболеваний и их количества. 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 коморбидных заболеваний – 0,36 [0,31; 0,45] нг/мл (рисунок 14).

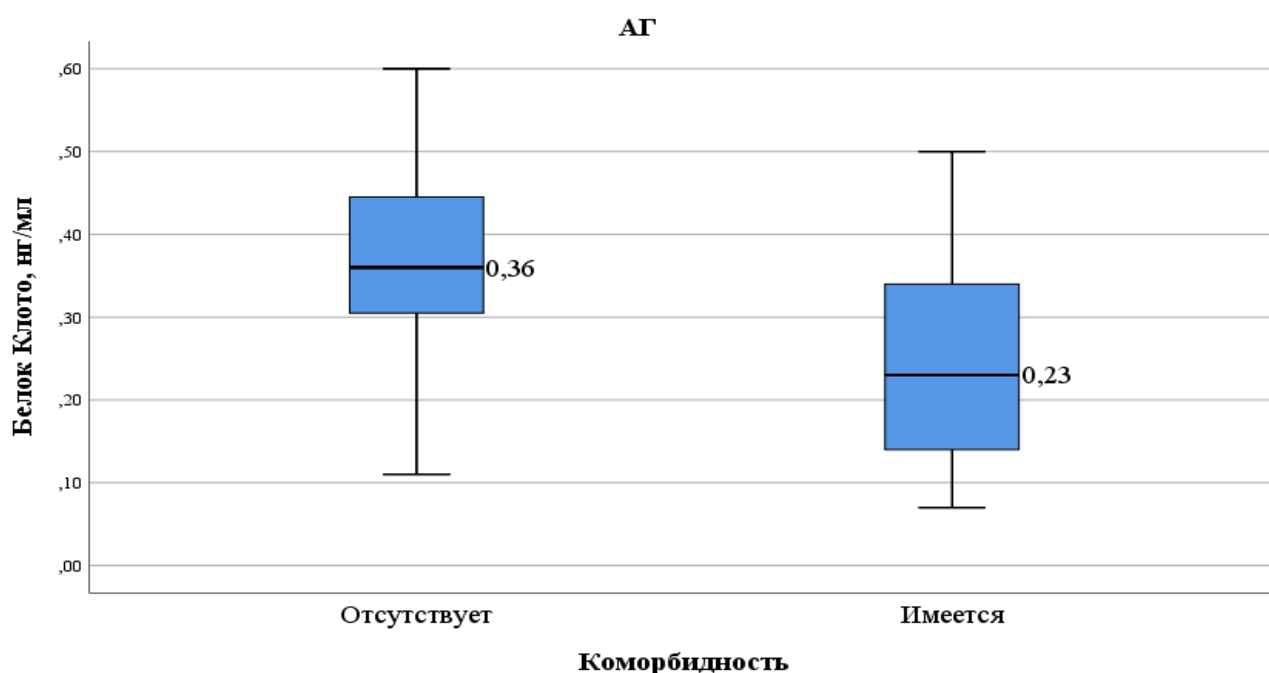


Рисунок 14 – Уровень белка Клото в зависимости от наличия коморбидности у больных АГ

У больных с одним коморбидным заболеванием уровень изучаемого белка составил 0,24 [0,18; 0,37] нг/мл, с двумя – 0,19 [0,13; 0,28] нг/мл и с тремя коморбидными заболеваниями – 0,12 [0,12; 0,22] нг/мл (рисунок 15).

Различия уровня белка Клото в зависимости от количества коморбидных заболеваний были статистически значимы ($p<0,001$). Апостериорное сравнение показало, что у больных с двумя коморбидными заболеваниями уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p=0,007$) по сравнению с больными без коморбидности.

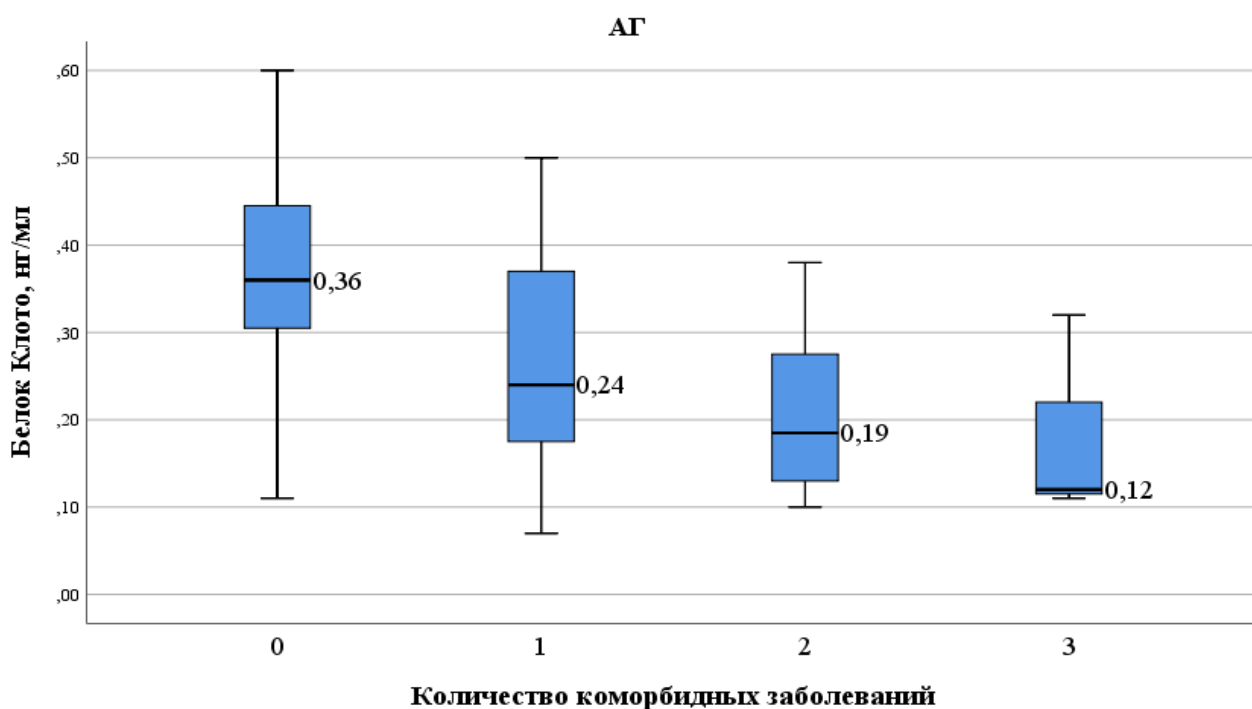


Рисунок 15 – Уровень белка Клото в зависимости от количества коморбидных заболеваний у больных АГ

Взаимосвязи, выявленные при проведении корреляционного анализа между уровнем белка Клото и клинико-анамнестическими характеристиками у больных АГ, представлены в таблице 9.

Статистически значимые взаимосвязи были выявлены между уровнем белка Клото и количеством коморбидной патологии ($p < 0,001$), индексом курящего человека ($p = 0,003$), ОФВ1 ($p = 0,002$), весом ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,001$), уровнями САД ($p < 0,001$), ДАД ($p < 0,001$), холестерином ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$), триглицеридами ($p < 0,001$), индексом атерогенности ($p < 0,001$), глюкозой ($p = 0,034$) тромбоцитами ($p < 0,001$), креатинином ($p < 0,001$), СКФ ($p < 0,001$) и количеством принимаемых препаратов ($p = 0,017$).

Таблица 9 – Корреляционные связи и их сила по шкале Чеддока между уровнем белка Клото и клинико-анамнестическими характеристиками у больных АГ при включении в исследование, n=90

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	Статистическая значимость (p)	Сила связи по шкале Чеддока
Возраст	-0,051	0,632	-
Кол-во коморбидных заболеваний	-0,434	<0,001	Умеренная
Кол-во выкуриваемых в сутки сигарет	-0,073	0,567	-
Стаж курения	-0,225	0,074	-
Индекс курящего человека	-0,307	0,003	Умеренная
ОФВ1	0,281	0,002	Слабая
Возраст начала заболевания	-0,046	0,668	-
Стаж АГ	-0,067	0,53	-
ФВ, %	0,085	0,345	-
Вес	-0,458	<0,001	Умеренная
ИМТ	-0,527	<0,001	Заметная
САД	-0,712	<0,001	Высокая
ДАД	-0,558	<0,001	Заметная
Холестерин	-0,486	<0,001	Умеренная
ЛПНП	-0,448	<0,001	Умеренная
ЛПВП	0,083	0,365	-
Триглицериды	-0,370	<0,001	Умеренная
Индекс атерогенности	-0,341	<0,001	Умеренная
Гемоглобин	0,074	0,488	-
Глюкоза	-0,194	0,034	Слабая
Тромбоциты	-0,360	<0,001	Умеренная
Лейкоциты	0,072	0,501	-
Креатинин	-0,415	<0,001	Умеренная
СКФ	0,614	<0,001	Заметная
Кол-во принимаемых препаратов	0,250	0,017	Слабая

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО И ЕГО ПОРОГОВЫЙ УРОВЕНЬ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УВЕЛИЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ

Как видно из таблицы 10, через 12 месяцев наблюдалось статистически значимое ($p=0,002$) снижение уровня белка Клото в обследуемой когорте до 0,31 [0,17; 0,42] нг/мл.

Таблица 10 – Уровень белка Клото (нг/мл) у пациентов с АГ в динамике, $n=90$

При включении в исследование	Через 12 месяцев	p
0,33 [0,24; 0,42]	0,31 [0,17; 0,42]	0,002

При этом у 31 пациента (34,44%) через 12 месяцев уровень белка Клото снизился, а у 10 человек (11,12%) увеличился и у 49 пациентов (54,44%) его уровень оставался без статистически значимой динамики.

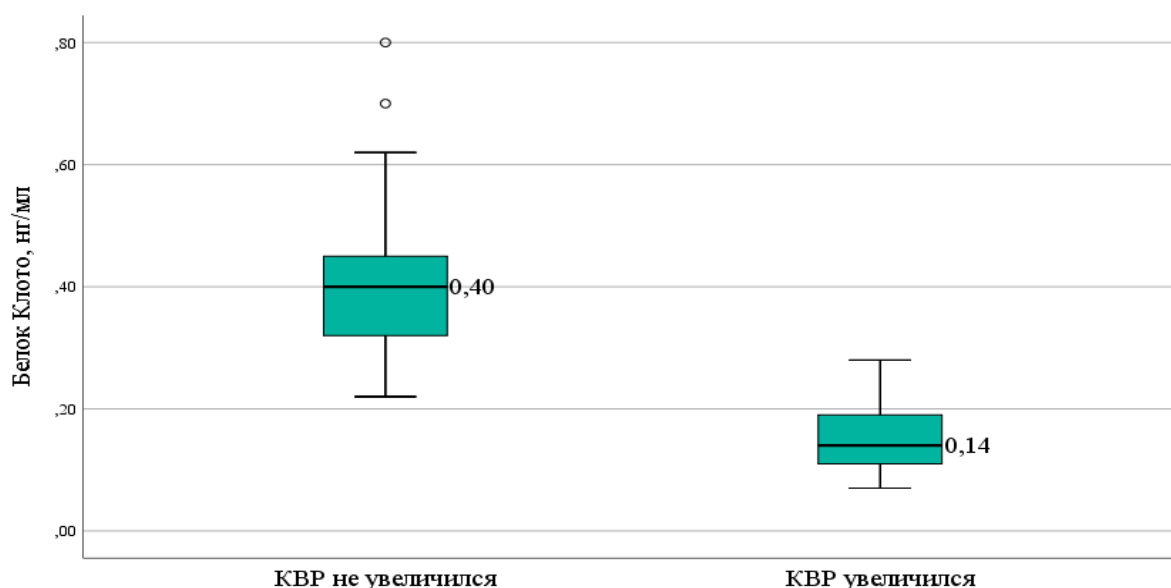


Рисунок 16 – Уровень белка Клото у больных АГ через 12 месяцев в зависимости от изменения КВР

При анализе уровня белка Клото через 12 месяцев в зависимости от изменения КВР было выявлено, что его уровень у пациентов, у которых было 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 ($p < 0,001$) (рисунок 16).

Сравнительный анализ уровней белка Клото у больных АГ при включении в исследование в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Уровень белка Клото (нг/мл) у больных АГ при включении в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев

Пациенты с прогрессированием КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	p
0,19 [0,14; 0,29]	0,38 [0,32; 0,46]	<0,001

Уровень белка Клото у больных АГ при включении в исследование, у которых было зарегистрировано увеличение КВР через 12 месяцев наблюдения 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 был определен пороговый уровень белка Клото для прогнозирования риска увеличения КВР у больных АГ через 12 месяцев наблюдения. С помощью ROC-анализа нами была определена «точка разделения» (cut off) для уровня белка Клото у больных АГ при поступлении в стационар, позволяющая оптимизировать прогноз риска увеличения КВР через 12 месяцев наблюдения.

Пороговый уровень белка Клото составил 0,32 нг/мл. Площадь под кривой ROC составила $0,915 \pm 0,03$ с 95% ДИ 0,856-0,974 ($p < 0,001$) (таблица 12).

Таблица 12 – Площадь под ROC-кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
0,915	0,03	<0,001	Нижняя граница	Верхняя граница
			0,856	0,974

При уровне белка Клото, ниже указанного, прогнозируется увеличение КВР у пациентов с АГ через 12 месяцев наблюдения. Чувствительность и специфичность метода составили 78,8% и 78,9% соответственно (рисунок 17).

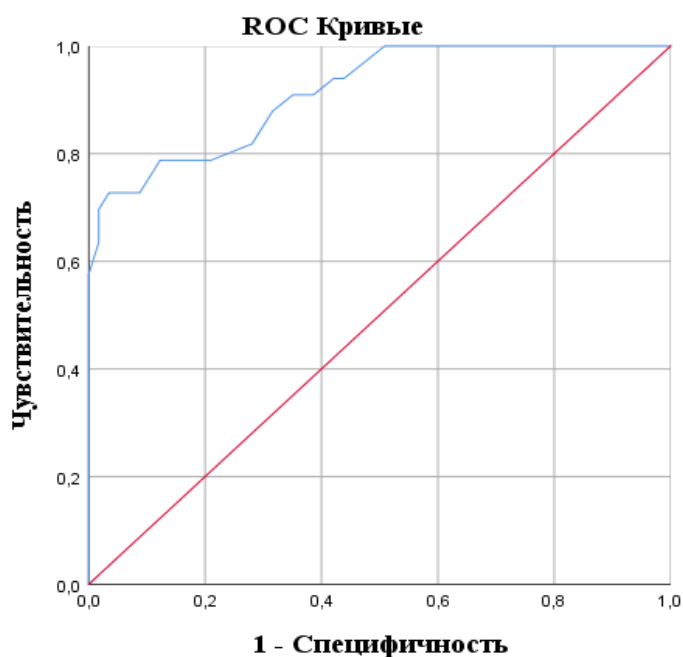


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности увеличения КВР у больных АГ через 12 месяцев наблюдения от уровня белка Клото при поступлении в стационар

ГЛАВА 5. УРОВЕНЬ ФАКТОРА РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

5.1. Уровень фактора роста соединительной ткани у больных артериальной гипертензией в зависимости от клинико-анамнестической характеристики

Уровень CTGF также был проанализирован у больных АГ и у соматически здоровых лиц (группа контроля) в сравнительном аспекте. Анализ показал, что 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 (рисунок 18).

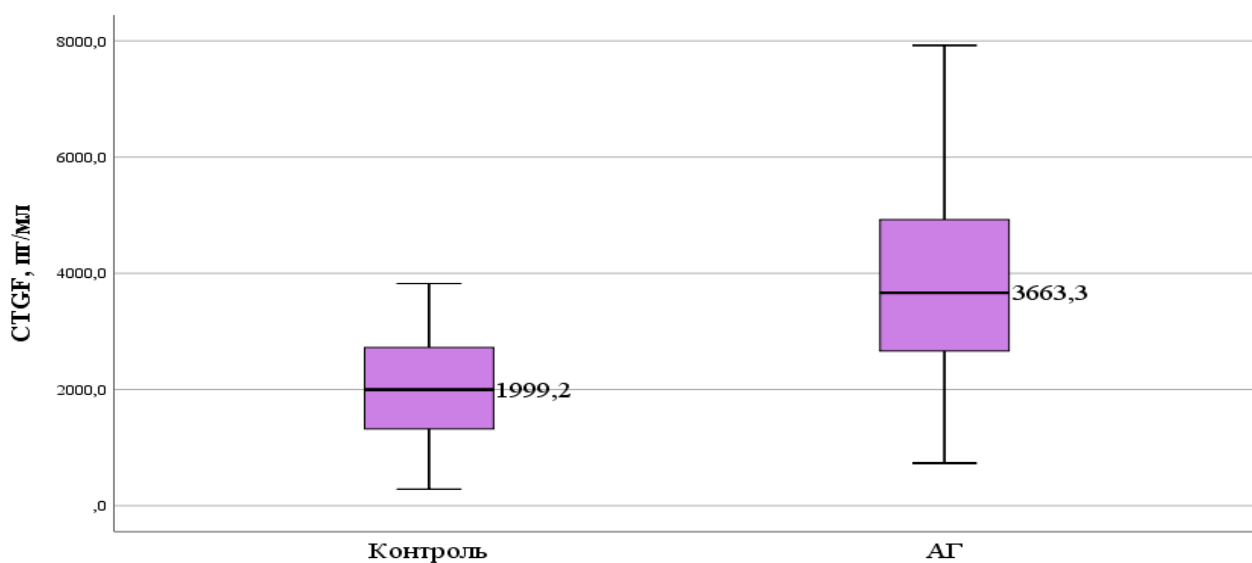


Рисунок 18 – Уровень CTGF у больных АГ и у соматически здоровых лиц

Анализ уровня CTGF от пола не показал статистически значимых различий ни у соматически здоровых лиц (группа контроля) ($p = 0,806$), ни среди больных АГ ($p = 0,973$). Уровень CTGF в группе контроля у мужчин составил 2004,7 [1090,7; 2668,7] пг/мл и 1993,7 [1623,8; 2517,7] пг/мл у женщин (рисунок 19).

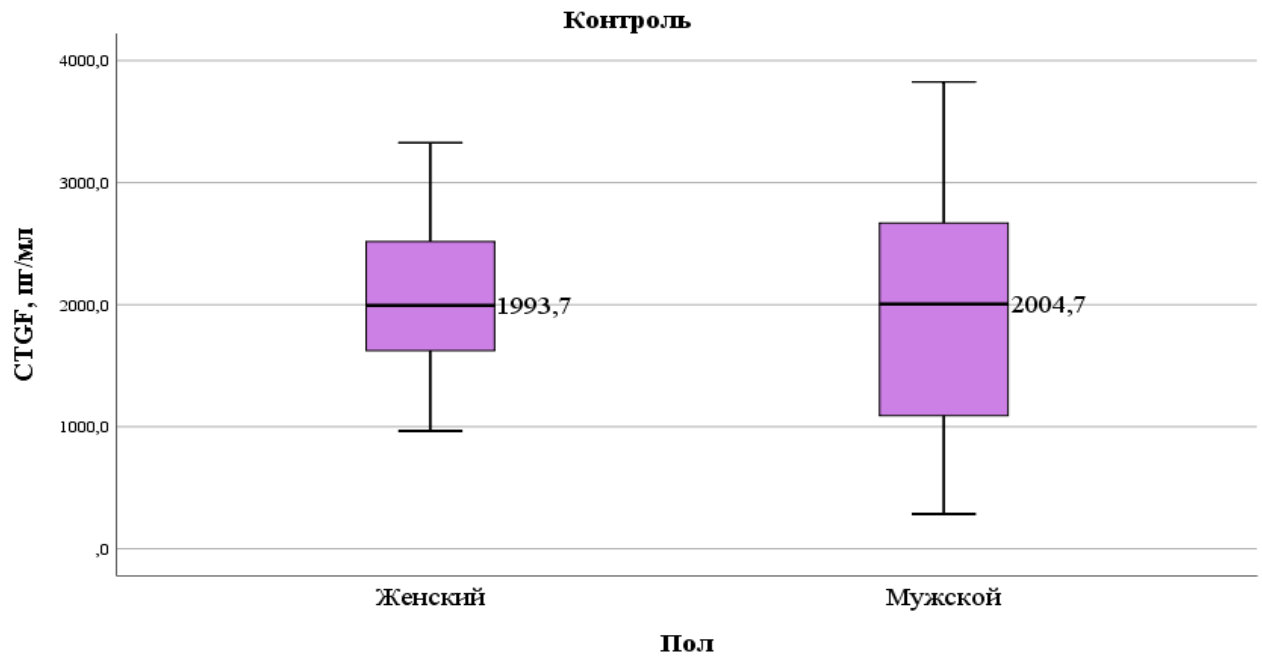


Рисунок 19 – Уровень CTGF в зависимости от пола у соматически здоровых лиц

Среди пациентов с АГ у мужчин уровень CTGF составил 3599,9 [2612,5; 4976,5] пг/мл и 3730,8 [2795,9; 4773,4] пг/мл у женщин (рисунок 20).

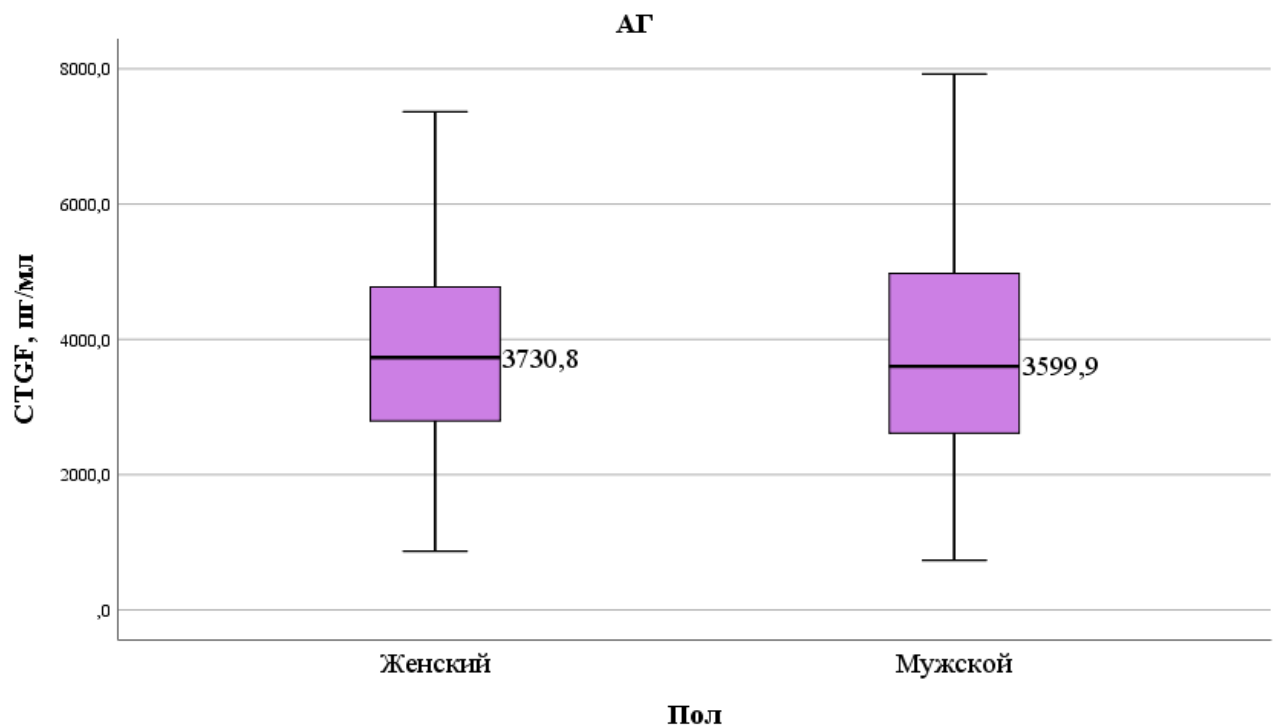


Рисунок 20 – Уровень CTGF в зависимости от пола у больных АГ

Далее нами была предпринята попытка проанализировать уровень СТGF у пациентов с АГ в зависимости от наличия факторов риска АГ (табакокурения, наследственной отягощенности по АГ, раннего климакса, гиподинамии, повышенного ИМТ ($>25 \text{ кг/м}^2$)) и их количества.

У больных АГ среди некурящих уровень СТGF составил 3441,4 [2561,8; 4619,7] пг/мл, что было ниже по сравнению с курящими пациентами, у которых его уровень составил 3709,1 [2680,1; 5047,5] пг/мл. Различия были статистически незначимы ($p=0,497$) (рисунок 21).

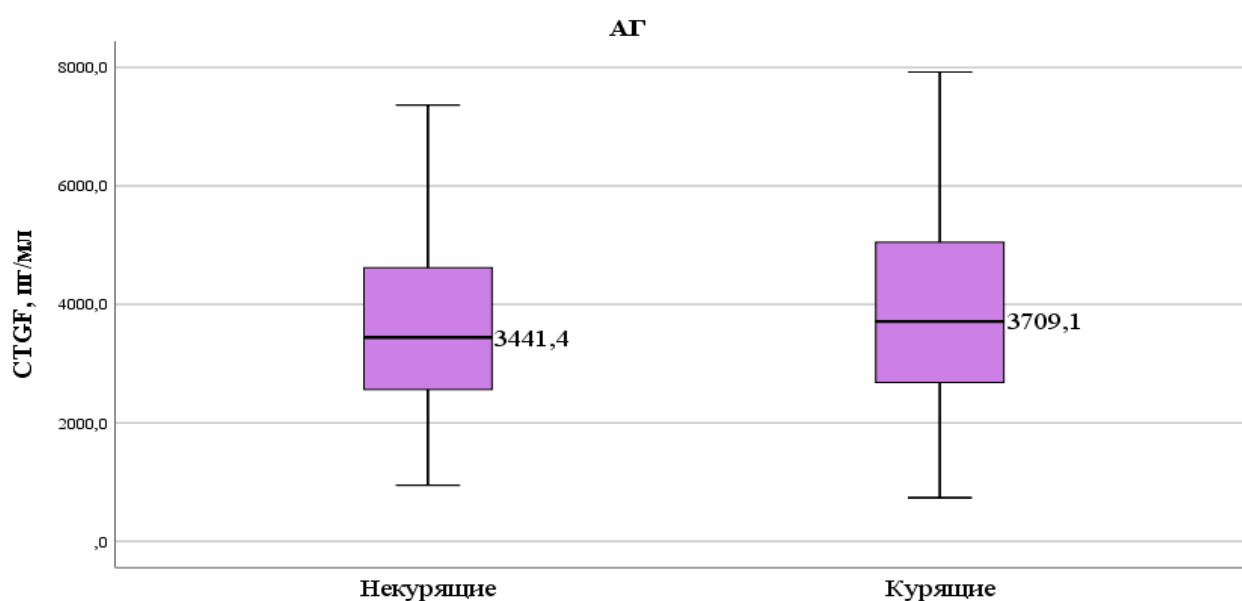


Рисунок 21 – Уровень СТGF в зависимости от наличия табакокурения у пациентов с АГ

Анализ уровня белка Клото в зависимости от наследственной отягощенности по АГ не показал наличия статически значимых различий ($p=0,928$). У больных АГ с наличием наследственной отягощенности по АГ его уровень составил 3647,7 [2637,8; 4873,2] пг/мл и 3782,7 [2715,5; 4873,6] пг/мл у больных без наследственной отягощенности по АГ (рисунок 22).

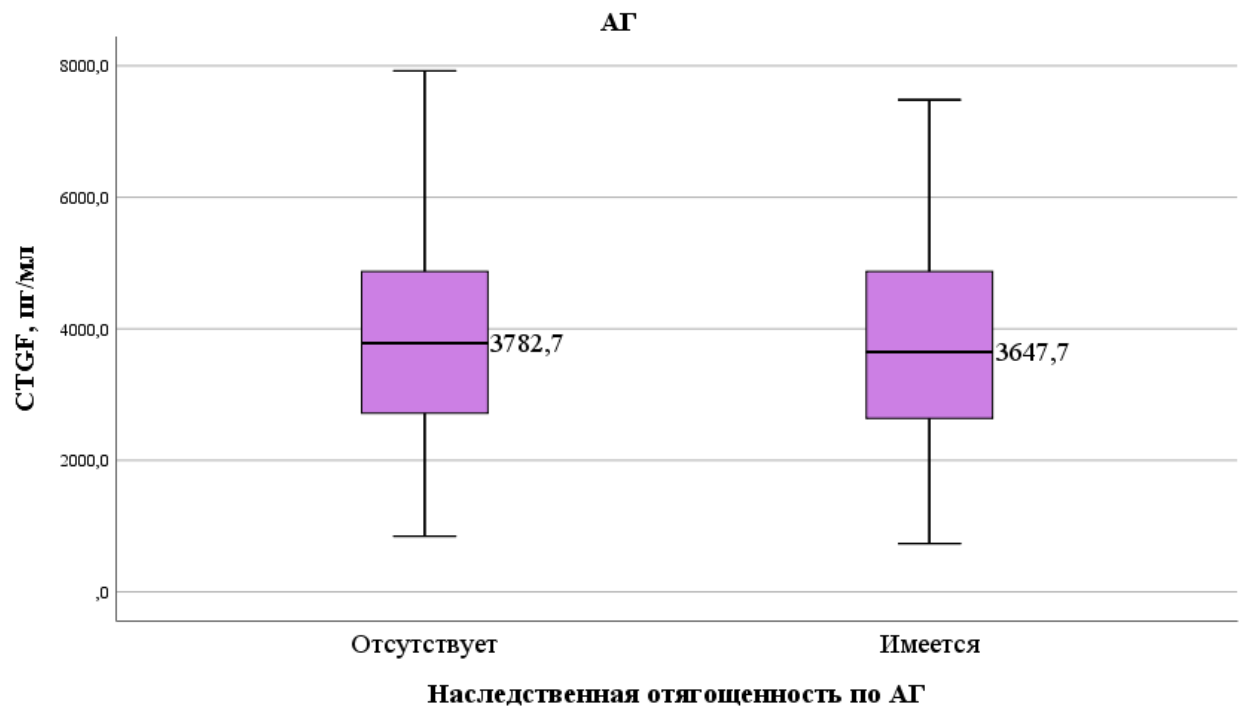


Рисунок 22 – Уровень СТGF в зависимости от наличия наследственной отягощенности по АГ

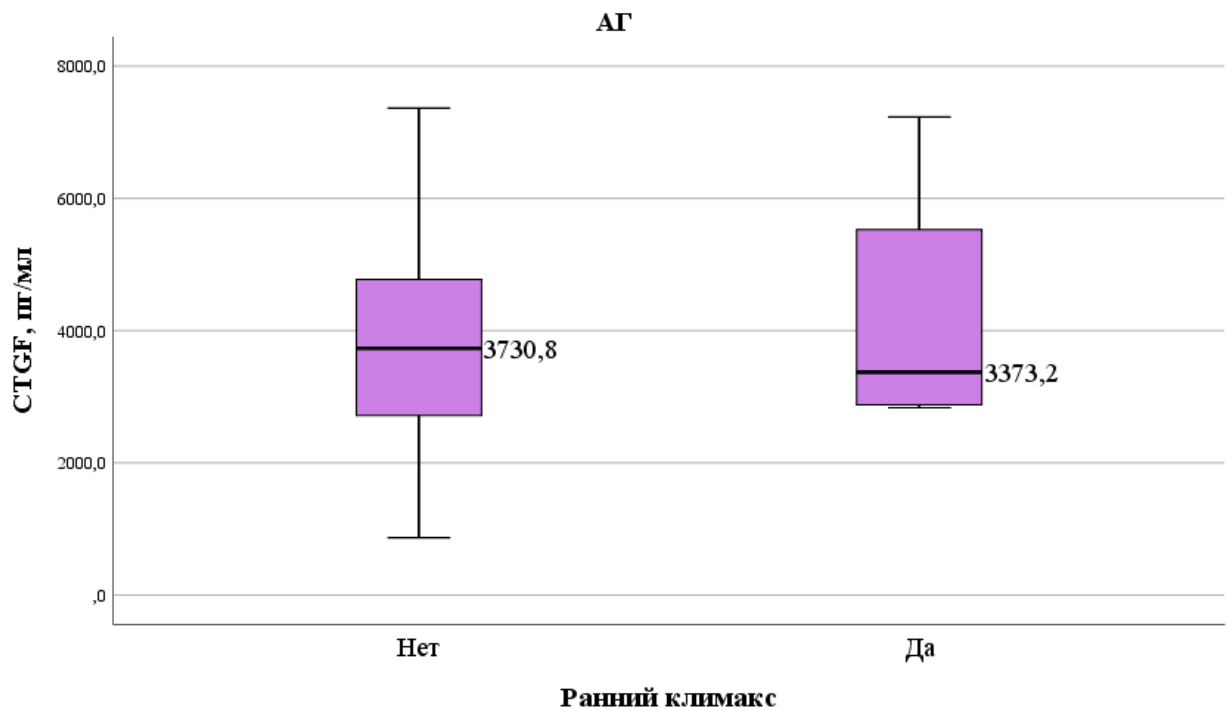


Рисунок 23 – Уровень СТGF в зависимости от наличия раннего климакса у больных АГ

Также не было выявлено статически значимых различий ($p=0,303$) при анализе уровня CTGF в зависимости от наличия раннего климакса (рисунок 23). У больных АГ с ранним климаксом уровень CTGF составил 3373,2 [2923,8; 7231,4] пг/мл и 3730,8 [2717,6; 4773,4] пг/мл у пациентов без раннего климакса.

У больных АГ с гиподинамией уровень CTGF составил 3905,3 [2708,8; 5491,2] пг/мл, что было статистически незначимо ($p=0,249$) ниже уровня данного показателя в группе больных АГ без гиподинамии – 3203,9 [2670,1; 4723,5] пг/мл (рисунок 24).

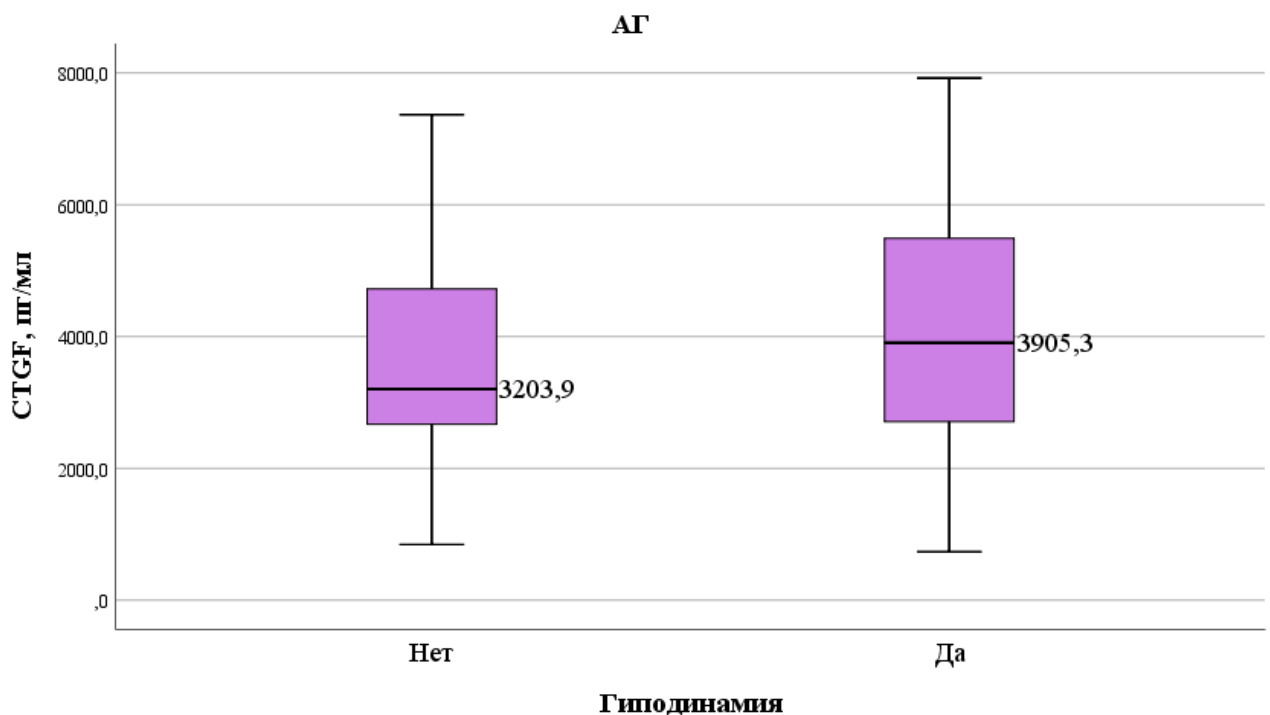


Рисунок 24 – Уровень CTGF в зависимости от наличия гиподинамии в группе больных АГ

Уровень CTGF у больных АГ с наличием избыточного веса составил 4723,5 [2745,6; 5671,6] пг/мл, что было статистически значимо ($p=0,002$) ниже уровня данного белка у больных без избыточного веса – 2923,8 [2612,7; 3935,9] пг/мл (рисунок 25).

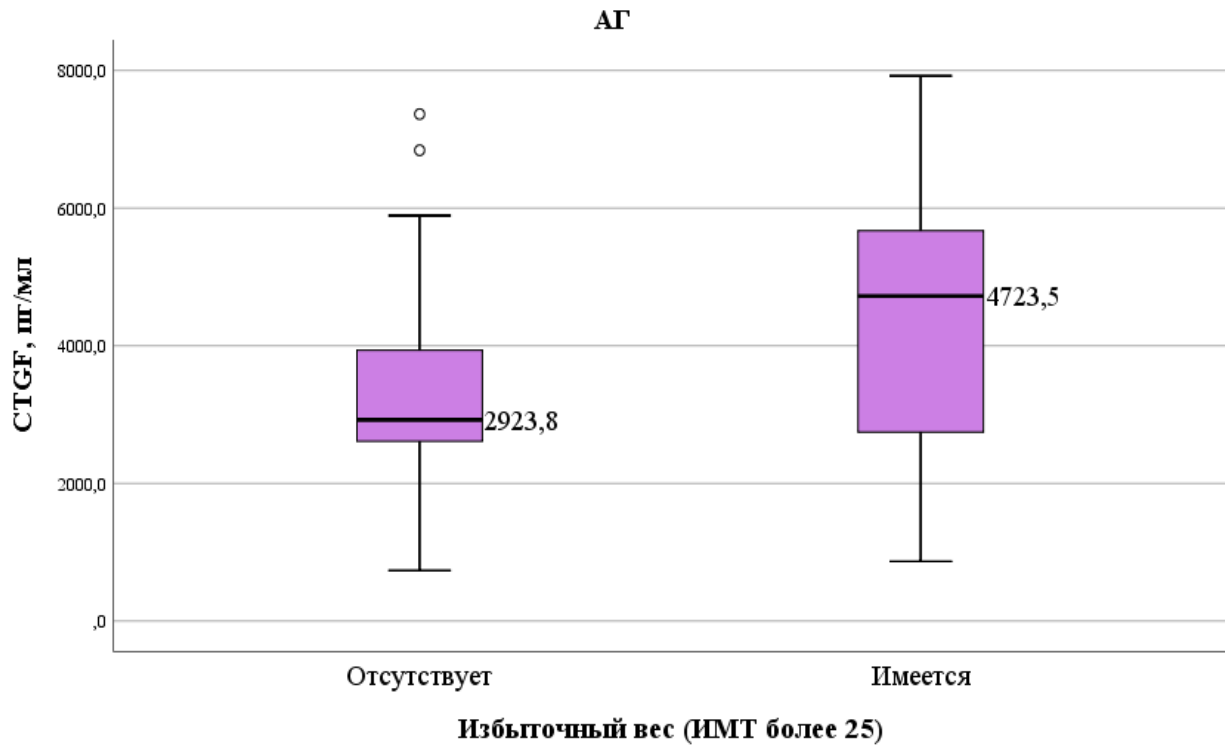


Рисунок 25 – Уровень CTGF в зависимости от наличия избыточного веса у больных АГ

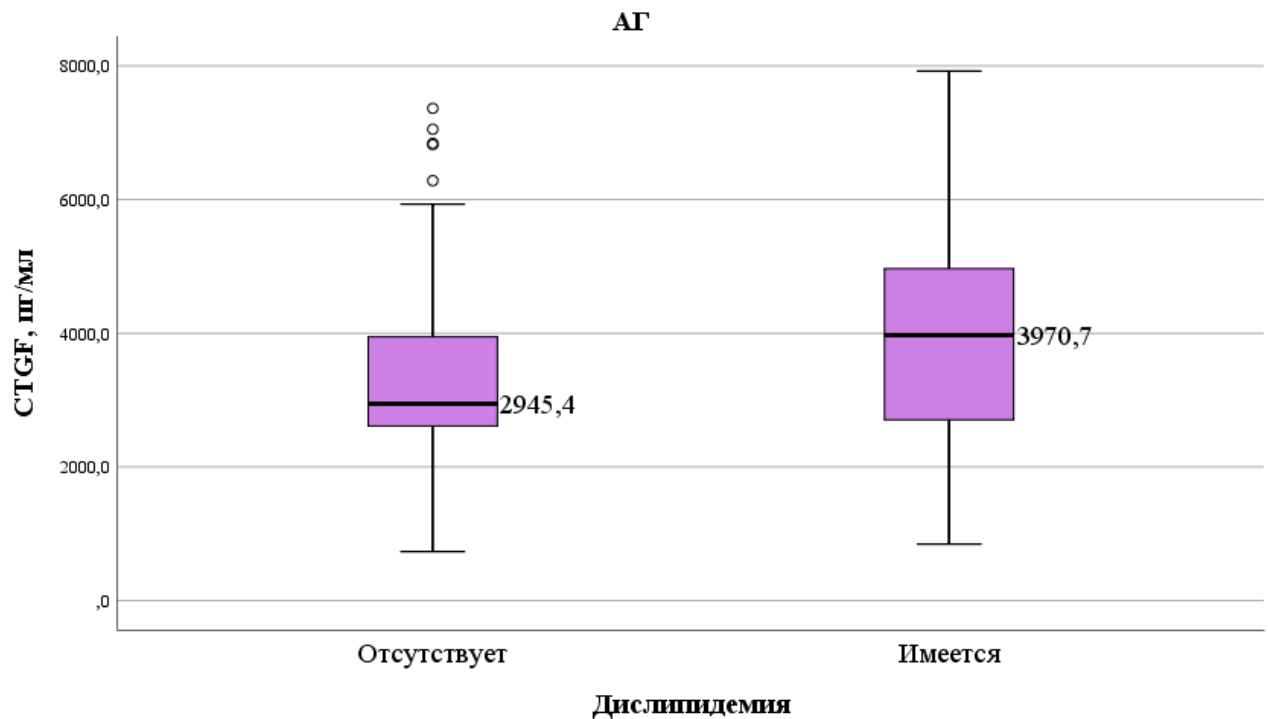


Рисунок 26 – Уровень CTGF в зависимости от наличия дислипидемии у пациентов с АГ

Как видно из рисунка 26, уровень CTGF у больных АГ с наличием дислипидемии составил 3970,7 [2705,5; 4966,9] пг/мл, что было статистически незначимо ($p=0,23$) выше уровня данного показателя в группе больных АГ без наличия дислипидемии – 2945,4 [2612,5; 3945,9] пг/мл.

У больных АГ с наличием факторов риска уровень CTGF составил 3724,7 [2687,4; 4873,3] пг/мл, без факторов риска – 3019,0 [1045,9; 4923,6] пг/мл. Различия были статистически незначимы ($p=0,159$) (рисунок 27).

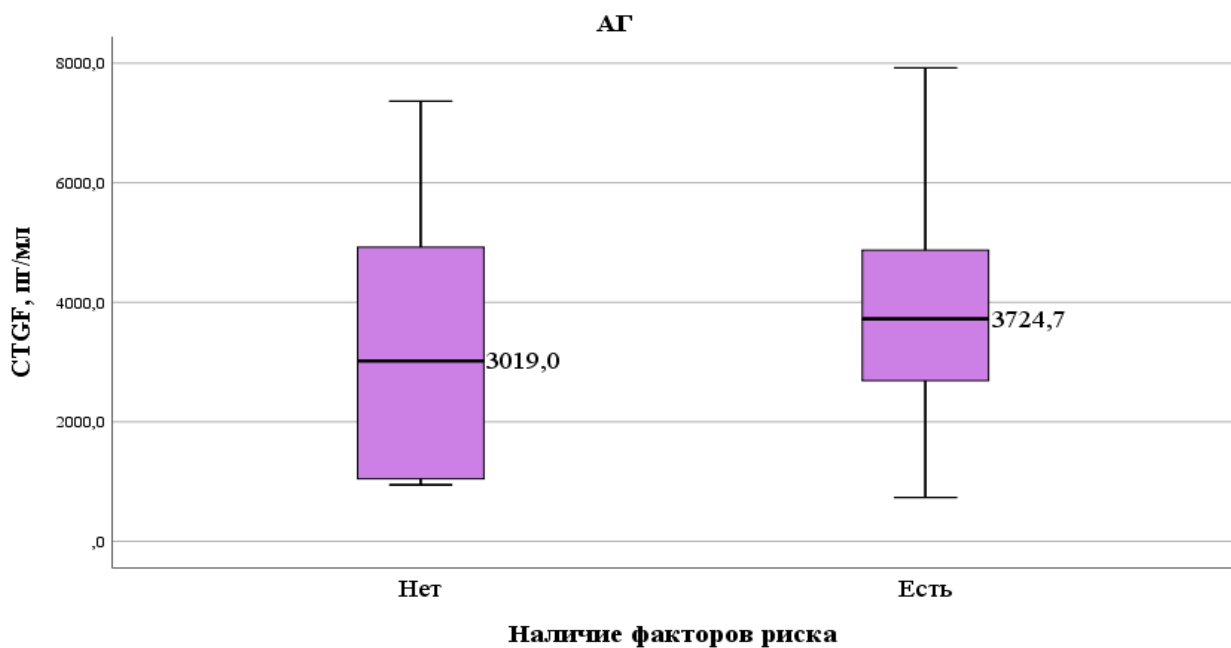


Рисунок 27 – Уровень CTGF в зависимости от наличия факторов риска у больных АГ

Анализ уровня CTGF у больных АГ в зависимости от количества факторов риска (рисунок 28) показал наличие статистически значимых различий ($p=0,01$). У больных без факторов риска уровень CTGF составил 3019,0 [1045,9; 4923,6] пг/мл, с 1-2 факторами риска – 2945,4 [2670,1; 4061,8] пг/мл, у больных с 3 и более факторами риска – 5373,7 [3661,3; 6894,9] пг/мл. Апостериорное сравнение показало, что у больных АГ с количеством факторов риска 3 и более уровень изучаемого белка был выше, но без статистически значимых различий по сравнению с больными АГ без наличия факторов риска ($p=0,064$) и статистически значимо выше по сравнению с больными с 1-2 факторами риска ($p=0,013$).

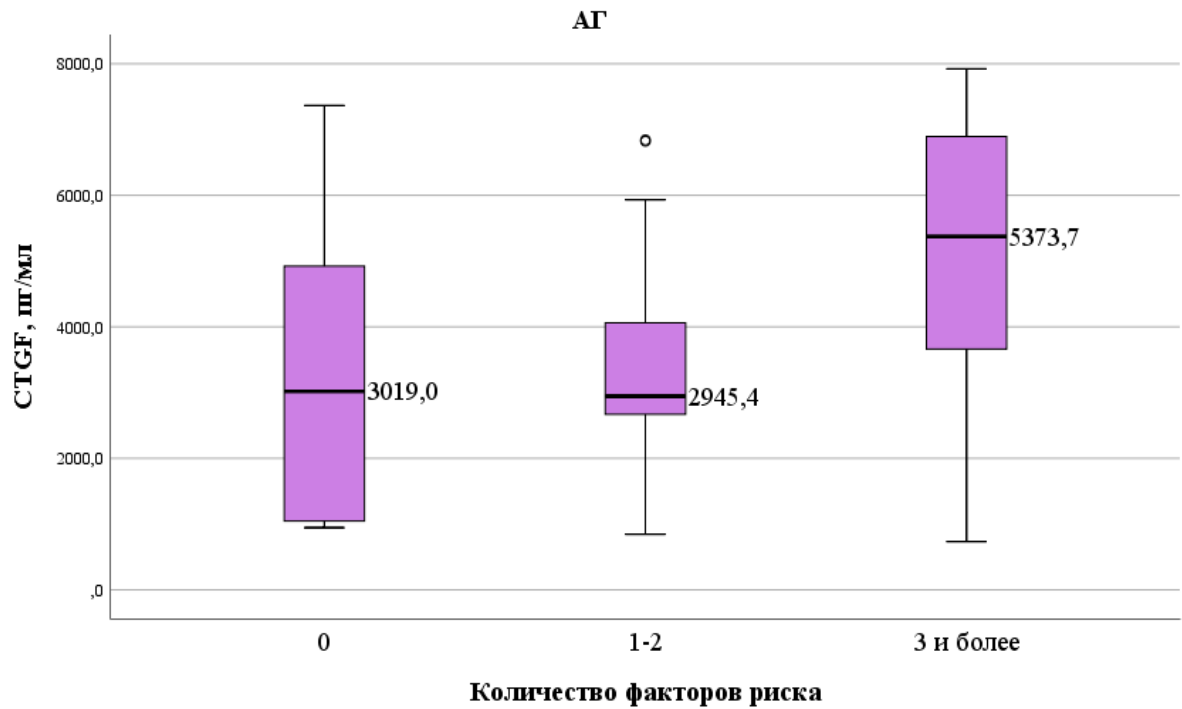


Рисунок 28 – Уровень CTGF в зависимости от количества факторов риска у пациентов с АГ

Далее уровень CTGF у больных АГ был проанализирован в зависимости от КВР (рисунок 29).

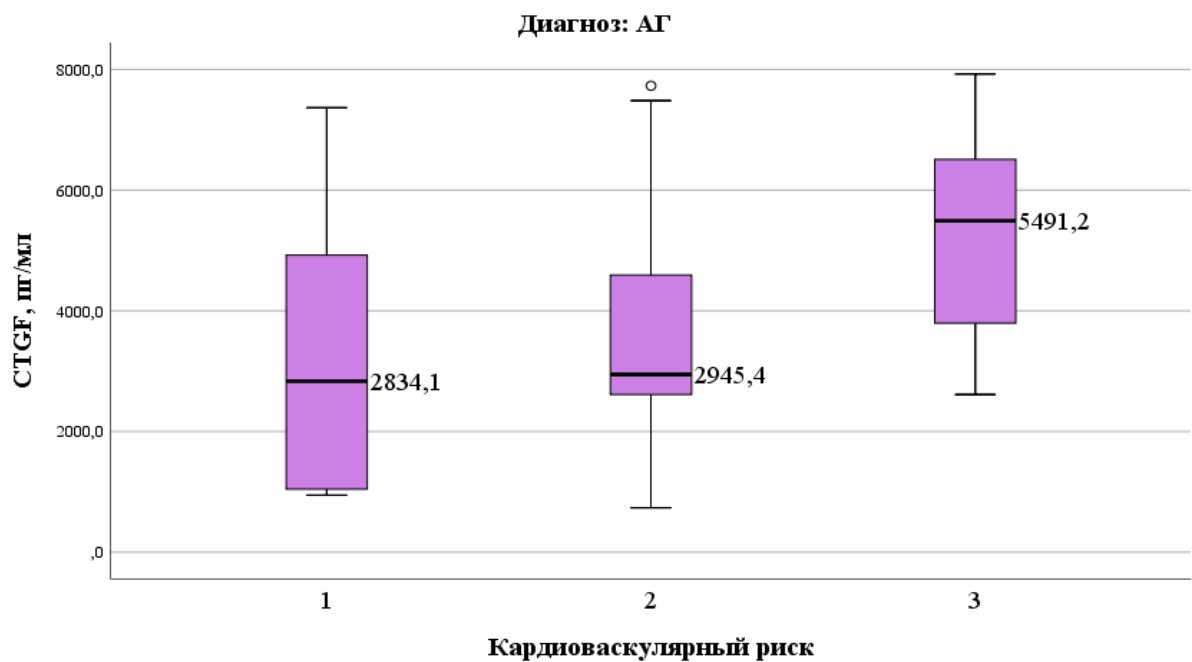


Рисунок 29 – Уровень CTGF в зависимости от КВР у больных АГ

У больных АГ с высоким КВР (риск 3) уровень изучаемого белка 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 ($p=0,003$). Апостериорное сравнение показало, что у больных высоким КВР (риск 3) уровень 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 ($p=0,004$).

Также уровень СТGF у больных АГ был проанализирован в зависимости от наличия коморбидных заболеваний (рисунок 30) и количества коморбидных заболеваний (рисунок 31).

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

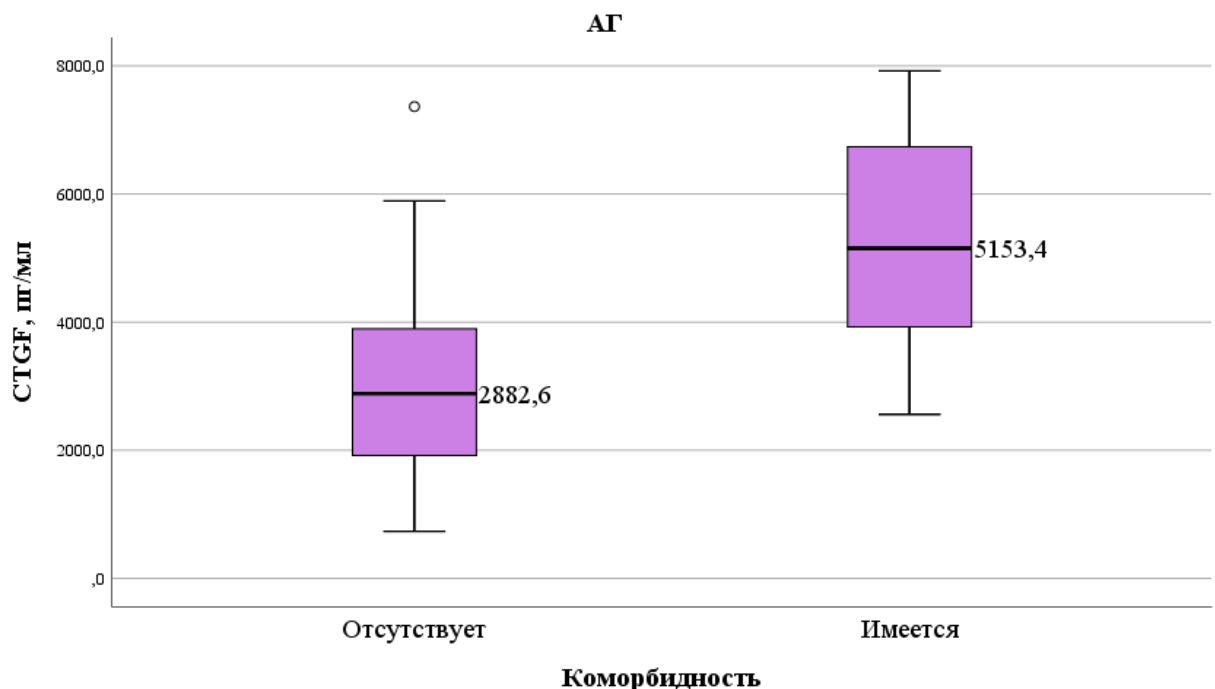


Рисунок 30 – Уровень СТGF в зависимости от наличия коморбидных заболеваний у больных АГ

У больных с одним коморбидным заболеванием уровень изучаемого CTGF составил 4823,2 [3848,5; 5671,6] пг/мл, с двумя - 5373,7 [4372,8; 7357,3] пг/мл и с тремя коморбидными заболеваниями 7052,6 [6668,2; 7390,9] пг/мл (рисунок 31).

Различия уровня CTGF в зависимости от количества коморбидных заболеваний были статистически значимы ($p < 0,001$). Апостериорное сравнение показало, что у больных без коморбидных заболеваний уровень CTGF был статистически значимо ниже по сравнению с больными с одним коморбидным заболеванием ($p = 0,001$), с двумя ($p = 0,001$) и с тремя коморбидными заболеваниями ($p = 0,007$).

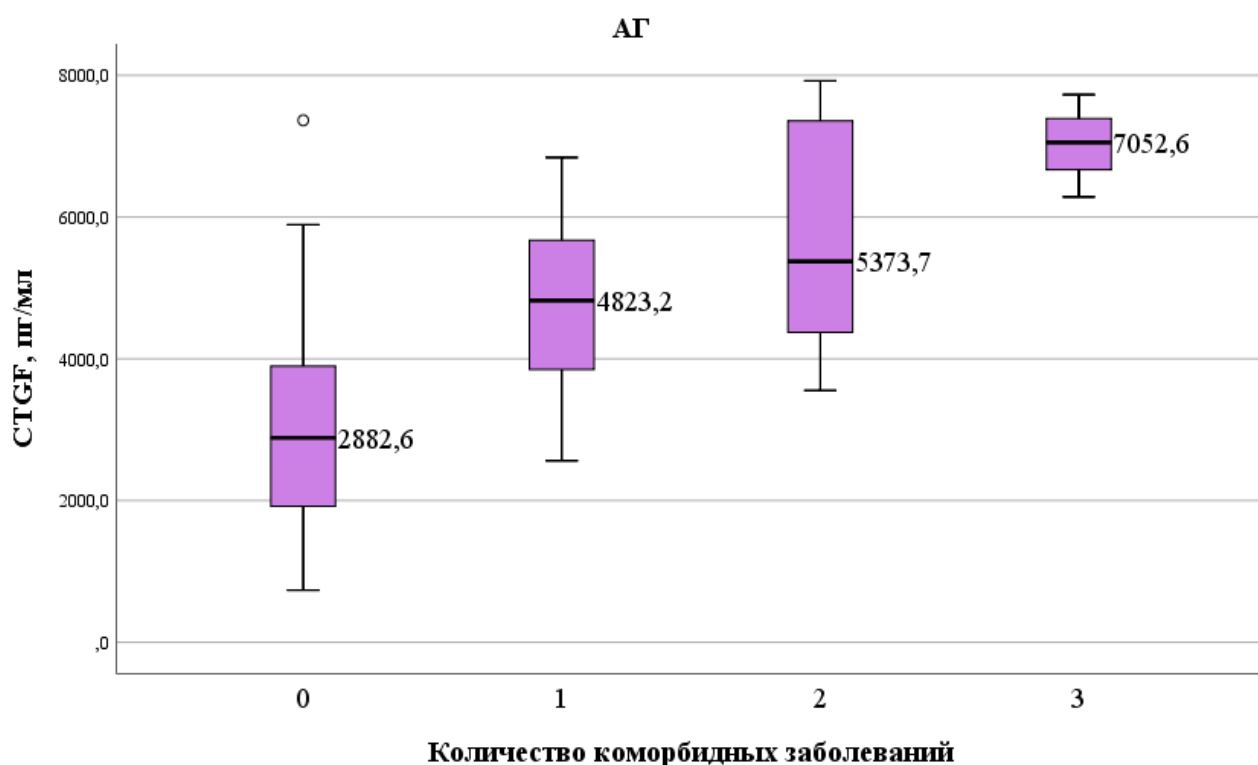


Рисунок 31 – Уровень CTGF в зависимости от количества коморбидных заболеваний у больных АГ

Статистически значимой разности между пациентами с одним и двумя коморбидными заболеваниями, с одним и тремя коморбидными заболеваниями и с двумя и тремя коморбидными заболеваниями не было установлено ($p = 1,0$; $p = 0,862$ и $p = 1,0$, соответственно).

Взаимосвязи, выявленные при проведении корреляционного анализа между уровнем СТGF и клинико-anamнестическими характеристиками у больных АГ при включении в исследование, представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Корреляционные связи и их сила по шкале Чеддока между уровнем СТGF и клинико-anamнестическими характеристиками у больных АГ, n=90

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	Статистическая значимость (p)	Сила связи по шкале Чеддока
Возраст	0,007	0,945	-
Кол-во коморбидных заболеваний	0,594	<0,001	Заметная
Кол-во сигарет в сутки	0,128	0,314	-
Стаж курения	0,35	0,005	Умеренная
Индекс курящего человека	0,22	0,037	Слабая
ОФВ1	-0,478	<0,001	Умеренная
Возраст начала АГ	-0,09	0,397	-
Стаж АГ	0,148	0,164	-
ФВ, %	0,019	0,839	-
Вес	0,419	<0,001	Умеренная
ИМТ	0,367	<0,001	Умеренная
САД	0,456	<0,001	Умеренная
ДАД	0,445	<0,001	Умеренная
Холестерин	0,193	0,069	-
ЛПНП	0,2	0,125	-
ЛПВП	-0,4	0,001	Умеренная
Триглицериды	0,4	<0,001	Умеренная
Индекс атерогенности	0,4	<0,001	Умеренная
Гемоглобин	-0,011	0,921	-
Глюкоза	0,215	0,018	Слабая
Тромбоциты	0,323	0,002	Умеренная
Лейкоциты	0,076	0,478	-
Креатинин	0,182	0,047	Слабая
СКФ	-0,318	<0,001	Умеренная
Кол-во принимаемых препаратов	-0,118	0,269	-

Статистически значимые взаимосвязи были выявлены между уровнем СТGF и количеством коморбидных заболеваний ($p<0,001$), стажем курения ($p=0,005$), индексом курящего человека ($p=0,037$), ОФВ1 ($p<0,001$), весом ($p<0,001$), ИМТ ($p<0,001$), индексом атерогенности ($p<0,001$), уровнями САД ($p<0,001$), ДАД ($p<0,001$), ЛПВП ($p<0,001$), триглицеридов ($p<0,001$), глюкозы ($p=0,018$), тромбоцитов ($p=0,002$), креатинина ($p<0,047$) и СКФ ($p<0,001$).

5.2. Динамика уровня фактора роста соединительной ткани у больных артериальной гипертензией

Как видно из таблицы 14, через 12 месяцев наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$) повышение уровня СТGF у больных АГ до 3792,1 [2834,3; 5365,2] пг/мл.

Таблица 14 – Уровень СТGF у больных АГ в динамике

При включении пациентов в исследование	Через 12 месяцев	p
3663,3 [2662,7; 4923,1]	3792,1 [2834,3; 5365,2]	<0,001

У 32 больных (35,56 %) через 12 месяцев уровень СТGF повысился, у 6 пациентов (6,67%) снизился и у 52 больных (57,77%) уровень оставался без статистически значимой динамики.

При анализе уровня СТGF через 12 месяцев в зависимости от изменения КВР было выявлено, 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. Выявленные различия были статистически значимы ($p<0,001$) (таблица 15).

Таблица 15 – Уровень СТGF (пг/мл) у больных АГ через 12 месяцев в зависимости от динамики КВР

КВР увеличился	КВР не увеличился	р
5944,6 [4923,1; 6822,1]	2923,8 [2561,8; 3782,7]	<0,001

Сравнительный анализ уровней СТGF у больных АГ при включении в исследование в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительный анализ уровня СТGF (пг/мл) у больных АГ при включении в исследование в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев

Пациенты с прогрессированием КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	р
4923,1 [3822,5; 6283,7]	2893,7 [1945,5; 3905,3]	<0,001

При включении в исследование уровень СТGF у больных АГ с прогрессированием КВР составил 4923,1 [3822,5; 6283,7] пг/мл, что было статистически 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. В данном же случае при высокой чувствительности наблюдалась низкая специфичность и наоборот.

ГЛАВА 6. ИТОГИ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

В нашей работе мы изучили признаки поражения органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния у больных АГ (n=90) через 12 месяцев наблюдения.

Таблица 17 – Признаки поражения органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния у больных АГ через 12 месяцев наблюдения

Признак	абс.	%
Признаки ГЛЖ на ЭКГ и/или эхокардиоскопии	16	17,8
Гипертоническая офтальмопатия	12	13,3
Появление ХБП (протеинурия и снижение СКФ)	1	1,1
Появление ИБС (Стенокардия напряжения, ФК II)	2	2,2

Как видно из таблицы 17, через 12 месяцев наблюдения признаки ГЛЖ на ЭКГ и/или эхокардиоскопии выявлены у 16 (17,8%) больных. Гипертоническая офтальмопатия развилась у 12 (13,3%). Появление ХБП (протеинурия и снижение СКФ) отмечена у 1 (1,1%) больного. Появление ИБС (стенокардия напряжения, функциональный класс II) отмечено у 2 (2,2%) больных. Сочетание нескольких признаков прогрессирования АГ наблюдалось у 13 больных.

Через 12 месяцев была проанализирована динамика стадии ГБ (таблица 18).

Таблица 18 – Динамика стадии ГБ через 12 месяцев наблюдения

Стадия ГБ	При включении пациентов в Исследование	Через 12 месяцев
I, n (%)	90 (100)	61 (67,8)
II, n (%)	0	26 (28,9)
III, n (%)	0	3 (3,3)

У 29 больных (32,22%) через 12 месяцев было зарегистрировано увеличение стадии гипертонической болезни.

Проанализировав КВР у больных АГ через 12 месяцев наблюдения, установили, что у 33 больных (36,67%) КВР увеличился (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика КВР у больных АГ через 12 месяцев наблюдения

КВР	При включении пациентов в исследование	Через 12 месяцев
Риск 1 (низкий), n (%)	9 (10)	9 (10)
Риск 2 (умеренный), n (%)	65 (72,2)	48 (53,3)
Риск 3 (высокий), n (%)	16 (17,8)	12 (13,3)
Риск 4 (очень высокий), n (%)	0	21 (23,3)

Увеличение КВР происходило вследствие увеличения среднесуточного АД по данным суточного мониторирования АД, т.е. сохранения неконтролируемой АГ и/или появления поражения органов-мишеней (появление гипертонической ретинопатии и/или появление протеинурии и/или появление гипертрофии ЛЖ) и/или прогрессирования стадии ГБ за счет появления ассоциированных клинических состояний (ИБС, ХБП).

Как видно из таблицы 20, к исходу 12-месячного наблюдения было отмечено статистически значимое ($p=0,025$) снижение количества курящих. Если в начале исследования табакокурение имело место у 64 (71,1%) больных, то через год количество курящих составило 59 (65,6%); 5 больных по совету медработников избавились от данной пагубной привычки.

Количество пациентов с ожирением через 12 месяцев наблюдения уменьшилось и стало 18 (20%) больных против 20 (22,2%) больных на момент начала исследования ($p=0,157$).

Таблица 20 – Динамика клинико-анамнестических характеристик у больных АГ через 12 месяцев

Показатель	При включении пациентов в исследование	Через 12 месяцев	p	Количество человек с положительной или отрицательной динамикой
Курение, n (%)	64 (71,1)	59 (65,6)	0,025	5 человек бросили курить
Наличие ожирения, n (%)	20 (22,2)	18 (20)	0,157	
Неконтролируемая АГ, n (%)	90 (100)	29 (32,2)	<0,001	61 – уменьшилась
ХБП, n (%)	0	1 (1,1)		1 – появилась протеинурия и снижение СКВ в динамике
Стадия ХБП 1, n (%) 2, n (%) 3, n (%)	0 0 0	1 (1,1)		
ФВ, %	61 [57; 63]	58 [55; 61]	<0,001	ФВ уменьшилась у 30 человек
Вес, кг	79 [69; 88]	78,5 [70; 88]	0,018	Вес у 7 человек уменьшился
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,5; 29,8]	24,8 [23,5; 29,4]	0,402	
Избыточный вес (ИМТ>25 кг/м ²), n (%)	39 (43,3)	41 (45,6)	0,157	
ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n (%)	19 (21,1)	23 (25,6)	0,046	2 – снизился
ИМТ 30 кг/м ² и более, n (%)	20 (22,2)	18 (20)	0,157	
САД, мм рт. ст.	150 [140; 160]	130 [125; 140]	<0,001	САД – у 76 снизилось, у 4 – увеличилось
ДАД, мм рт. ст.	90 [80; 90]	80 [80; 85]	<0,001	ДАД – у 62 снизилось, у 3 – увеличилось
ЧСС, уд/мин	70 [66; 76]	70 [64; 74]	0,001	14 – снизилась
Дислипидемия, n (%)	44 (48,9)	32 (35,6)	0,001	12 – снизилась

Неконтролируемая АГ, имевшая место у 100% больных АГ на начальном этапе исследования, к концу 12-месячного периода наблюдалась у 29 (32,2%), что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$). У 61 человека на фоне проводимой гипотензивной терапии отмечен контроль АД.

К концу 12-месячного периода у 1 (1,1%) человека наблюдалось появление протеинурии и снижение СКФ, что позволило говорить о развитии ХБП.

Показатель ФВ на начальном этапе исследования составил 61 [57; 63] %, что было статистически значимо больше ($p < 0,001$) по сравнению с данными через 12 месяцев наблюдения – 58 [55; 61] %. У 30 больных к концу 12-месячного периода ФВ уменьшилась.

Вес на начальном этапе исследования составил 79 [69; 88] кг, что было статистически значимо больше ($p < 0,018$) по сравнению с данными через 12 месяцев наблюдения – 78,5 [70; 88] кг. У 7 больных к концу 12-месячного периода вес уменьшился.

Показатель ИМТ у больных АГ на начальном этапе исследования и к концу 12-месячного периода составил 24,8 [23,5; 29,8] кг/м². Различия были статистически незначимы ($p = 0,402$).

Избыточный вес (ИМТ > 25 кг/м²) у больных АГ на начальном этапе исследования наблюдался у 39 (43,3%) больных, а к концу 12-месячного периода наблюдался у 41 (45,6%). Различия были статистически незначимы ($p = 0,157$).

ИМТ 25-29,9 кг/м² на начальном этапе исследования наблюдался у 19 (21,1%) больных, что было статистически значимо меньше ($p < 0,046$) по сравнению с данными через 12 месяцев наблюдения – у 23 (25,6%) больных. Наблюдалось уменьшение на 2 больных с ИМТ 25-29,9 кг/м² к концу 12-месячного периода наблюдения.

Количество пациентов с ожирением (ИМТ больше 30) было сопоставимо ($p = 0,157$) и составило 20 (22,2%) человек в начале исследования и 18 (20%) – через 12 месяцев наблюдения.

Показатель САД на начальном этапе исследования составил 150 [140; 160] мм рт. ст., что было статистически значимо больше ($p < 0,001$) по сравнению с данными через 12 месяцев наблюдения – 130 [125; 140] мм рт. ст. У 76 больных к концу 12-месячного периода САД снизилось, а у 4 больных увеличилось.

Показатель ДАД на начальном этапе исследования составил 90 [80; 90] мм рт. ст., что было статистически значимо больше ($p < 0,001$) по сравнению с данными через 12 месяцев наблюдения – 80 [80; 85] мм рт. ст. У 62 больных к концу 12-месячного периода ДАД снизилось, а у 3 – увеличилось.

Показатель ЧСС на начальном этапе исследования составил 70 [66; 76] уд/мин, что было статистически значимо больше ($p < 0,001$) по сравнению с данными через 12 месяцев наблюдения – 70 [64; 74] уд/мин. У 14 больных к концу 12-месячного периода ЧСС снизилась.

Дислипидемия на начальном этапе исследования регистрировалась у 44 (48,9%) больных, что было статистически значимо больше ($p < 0,001$) по сравнению с данными через 12 месяцев наблюдения – у 32 (35,6%) больных. Наблюдалось уменьшение на 12 больных с дислипидемией к концу 12-месячного периода наблюдения.

Как видно из таблицы 21, уровень холестерина у больных АГ, составив при включении в исследование 5,7 [5,1; 6,5] ммоль/л, был статистически значимо больше ($p = 0,011$), чем через 12 месяцев наблюдения. Через 12 месяцев наблюдения у 8 больных АГ уровень холестерина снизился и у 1 больного увеличился.

Уровень ЛПНП у больных АГ при включении в исследование был статистически значимо больше ($p = 0,018$), чем через 12 месяцев наблюдения. Через 12 месяцев наблюдения у 7 больных АГ уровень ЛПНП снизился.

Уровни ЛПВП у больных АГ при включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения были сопоставимы между собой ($p = 0,786$).

Уровни триглицеридов при включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения были сопоставимы между собой ($p = 0,027$). Через 12 месяцев наблюдения у 6 больных АГ уровень триглицеридов снизился.

Таблица 21 – Динамика показателей липидного спектра у больных АГ через 12 месяцев наблюдения

Показатель	При включении пациентов в исследование	Через 12 месяцев	p	Количество человек с положительной или отрицательной динамикой
Холестерин, ммоль/л	5,7 [5,1; 6,5]	5,5 [4,8; 6,4]	0,011	8 – снизился, 1 – увеличился
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,4; 3,6]	2,7 [2,3; 3,4]	0,018	7 – снизились
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]	1,4 [1,2; 1,7]	0,786	2 – снизились 3 – повысились 85 – без существенной динамики
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,6]	1,4 [1,1; 1,4]	0,027	6 – снизились
Коэффициент атерогенности	3,1 [2,5; 3,9]	2,9 [2,4; 3,6]	0,005	10 – снизился

Коэффициент атерогенности у больных АГ при включении в исследование составил 3,1 [2,5; 3,9] и был статистически значимо ($p=0,005$) больше, чем у больных АГ через 12 месяцев наблюдения – 2,9 [2,4; 3,6]. Через 12 месяцев наблюдения у 10 больных АГ коэффициент атерогенности снизился.

Как видно из таблицы 22, уровень гемоглобина при включении пациентов в исследование составил $140,73 \pm 16,17$ г/л, что было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с его уровнем через 12 месяцев наблюдения – $146,01 \pm 10,86$ г/л. У 3 больных к концу 12-месячного периода уровень гемоглобина снизился, у 25 больных – повысился.

Уровень глюкозы при включении пациентов в исследование составил 4,8 [4,3; 5,3] ммоль/л, что было статистически значимо больше ($p < 0,005$) по сравнению с ее уровнем через 12 месяцев наблюдения – 4,6 [4,1; 5,1] ммоль/л. У 11 больных АГ к концу 12-месячного периода уровень глюкозы снизился и у 1 больного повысился.

Таблица 22 – Динамика показателей общего и биохимического анализа крови у больных АГ через 12 месяцев

Показатель	При включении пациентов в исследование	Через 12 месяцев	p	Количество человек с положительными или отрицательной динамикой
Гемоглобин, г/л	140,73±16,17	146,01±10,86	<0,001	3 – снизился, 25 – увеличился
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,3; 5,3]	4,6 [4,1; 5,1]	0,005	11 – снизились, 1 – увеличились
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	350 [272; 416,8]	321,5 [267; 399]	0,041	9 – снизились, 1 – увеличились
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,6 [5,1; 6,5]	5,8 [5,1; 6,7]	0,584	-
Креатинин, мкмоль/л	65 [56; 81]	64,5 [55; 77]	0,661	41 – уменьшение, 40 – увеличение, 9 – не изменился
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	95,5 [76,6; 110,8]	96,2 [80,6; 112,8]	0,661	41 – уменьшение, 40 – увеличение, 9 – не изменился

Уровень тромбоцитов при включении пациентов в исследование составил 350 [272; 416,8] $\times 10^9/\text{л}$, что было статистически значимо больше ($p < 0,005$) по сравнению с его уровнем через 12 месяцев наблюдения – 321,5 [267; 399] $\times 10^9/\text{л}$. У 9 больных к концу 12-месячного периода уровень тромбоцитов снизился и у 1 больного повысился.

Уровень лейкоцитов у больных с АГ при включении пациентов в исследование составил 5,6 [5,1; 6,5] $\times 10^9/\text{л}$ против 5,8 [5,1; 6,7] $\times 10^9/\text{л}$ к концу 12-месячного периода. Различия были статистически незначимы ($p = 0,584$).

Уровень креатинина при включении пациентов в исследование составил 65 [56; 81] мкмоль/л, что было сопоставимо ($p=0,661$) с его уровнем через 12 месяцев наблюдения – 64,5 [55; 77] мкмоль/л. У 40 больных к концу 12-месячного периода уровень креатинина снизился, у 41 – повысился, у 9 – не изменился.

СКФ по формуле СКД-EP1 при включении пациентов в исследование составила 95,5 [76,6; 110,8] мл/мин/1,73м², что было сопоставимо ($p=0,661$) с уровнем СКФ через 12 месяцев наблюдения – 96,2 [80,6; 112,8] мл/мин/1,73м². У 40 больных к концу 12-месячного периода значение СКФ уменьшилось, у 41 – увеличилось, у 9 осталось без изменений.

В таблице 23 представлено сравнение клинико-anamнестических характеристик у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев.

Таблица 23 – Сравнение клинико-anamнестических характеристик у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев

Показатель	Пациенты с прогрессирующим КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	p
КВР:			
1 (низкий), n (%)	0	9 (15,8)	<0,001
2 (умеренный), n (%)	17 (51,5)	48 (84,2)	
3 (высокий), n (%)	16 (48,5)	0	
4 (очень высокий), n (%)	0	0	
Семейная предрасположенность, n (%)	26 (78,8)	34 (59,6)	0,103
Возраст начала АГ, лет	34 [32; 37]	35 [32; 37]	0,267
Продолжительность заболевания, лет	4 [3; 5]	4 [3; 4]	0,079
ФВ, n (%)	59 [56; 63]	62 [59; 64]	0,018
Вес, кг	94 [83; 105]	71 [66; 82]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	31,2 [28,3; 32,9]	23,7 [22,7; 24,9]	<0,001
САД при поступлении, мм рт. ст.	160 [160; 170]	150 [140; 150]	<0,001
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	100 [85; 100]	90 [80; 90]	<0,001
Систолическая АГ, n (%)	14 (42,4)	23 (40,3)	0,824
Смешанная АГ, n (%)	18 (54,5)	35 (61,4)	0,657
ЧСС, уд/мин	70 [70; 80]	70 [64; 76]	0,158
Дислипидемия, n (%)	19 (57,6)	25 (43,9)	0,275

Как видно из таблицы 24, шанс прогрессирования КВР при наличии факторов риска в анамнезе (избыточный вес, курение, наследственность, ранний климакс, гиподинамия) был выше в 1,702 раза (95% ДИ 1,417-2,045) по сравнению с пациентами с АГ, не имеющими факторов риска. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V=0,269$).

Таблица 24 – Сравнительная характеристика факторов риска у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев наблюдения

Показатель	Пациенты с прогрессированием КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	P	ОШ 95% ДИ, Крамер (V)
Наличие ФР (избыточный вес, курение, наследственность, ранний климакс, гиподинамия): Да, n (%) Нет, n (%)	33 (100) 0	47 (82,5) 10 (17,5)	0,012	1,702, 1,417-2,045, Крамер 0,269
Количество ФР: 0, n (%) 1-2, n (%) 3 и более, n (%)	0 17 (51,5) 16 (48,5)	10 (17,5) 43 (75,4) 4 (7)	<0,001	-
Наследственность по АГ: Да, n (%) Нет, n (%)	18 (54,5) 15 (45,5)	25 (43,9) 32 (56,1)	0,384	-
Ранний климакс в анамнезе (41 женщина): Да, n (%) Нет, n (%)	2 (15,4) 11 (84,6)	2 (7,4) 25 (92,6)	0,584	-
Гиподинамия в анамнезе Да, n (%) Нет, n (%)	13 (39,4) 20 (60,6)	10 (17,5) 47 (82,5)	0,027	3,055, 1,151-8,111, Крамер 0,241
Наличие избыточного веса (ИМТ >25 кг/м ²): Да, n (%) Нет, n (%)	28 (84,8) 5 (15,2)	11 (19,3) 46 (80,7)	<0,001	23,418, 7,365-74,465, Крамер 0,637
ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n (%)	9 (27,3)	10 (17,5)	0,295	-
ИМТ 30 кг/м ² и более, %: Да, n (%) Нет, n (%)	19 (57,6) 14 (42,4)	1 (1,8) 56 (98,2)	<0,001	76,9 9,359-617,18, Крамер 0,647

Количество факторов риска между подгруппами с отсутствием прогрессирования КВР и с прогрессированием КВР имели статистически значимые различия ($p < 0,001$).

При сравнении подгрупп с отсутствием прогрессирования КВР и с прогрессированием КВР в зависимости от распределения пациентов с наличием наследственной отягощенностью и ранним климаксом в анамнезе не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,384$ и $p = 0,584$, соответственно).

Шанс прогрессирования КВР при наличии гиподинамии был выше в 3,055 раза (95% ДИ 1,151-8,111) по сравнению с пациентами с АГ без гиподинамии в анамнезе. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V = 0,241$).

Шанс прогрессирования КВР при наличии избыточного веса ($ИМТ > 25$ кг/м²) был выше в 23,418 раза (95% ДИ 7,365-74,465) по сравнению с больными с АГ без избыточного веса. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V = 0,637$).

Шанс прогрессирования КВР при наличии $ИМТ \geq 30$ кг/м² и более был выше в 76,9 раза (95% ДИ 359-617,18) по сравнению с больными с АГ без ожирения. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V = 0,647$).

При сравнении подгрупп без прогрессирования КВР и с прогрессированием КВР в зависимости от распределения пациентов с наличием $ИМТ 25-29,9$ кг/м² не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,295$).

Сравнительный анализ характеристик коморбидной патологии у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев представлен в таблице 25.

Как видно из таблицы 25, наличие коморбидных заболеваний у больных АГ с прогрессированием КВР наблюдалось у 26 (78,8%) больных, их отсутствие – у 7 (21,2%) больных. В группе больных АГ без прогрессирования КВР наличие коморбидности наблюдалось у 4 (7%) больных, отсутствовало – у 53 (93%) больных. Данные показатели имели статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 25 – Сравнительная характеристика коморбидной патологии в группе больных АГ в зависимости от динамики кардиоваскулярного риска через 12 месяцев

Показатель	Пациенты с прогрессирующим КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	p	ОШ 95% ДИ, Крамер (V)
Наличие коморбидности:				49,214
Имеется, n (%)	26 (78,8)	4 (7)	<0,001	13,212-
Отсутствует, n (%)	7 (21,2)	53 (93)		183,321, Крамер 0,734
Количество коморбидных заболеваний	1 [1; 2]	0 [0; 0]	<0,001	

Шанс прогрессирования КВР при наличии коморбидных заболеваний был выше в 49,214 раза (95% ДИ 13,212-183,321) по сравнению с больными с АГ без коморбидности. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V = 0,734$).

Количество коморбидной патологии у АГ с прогрессирующим КВР составило 1 [1; 2], что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше, чем в группе без прогрессирования КВР.

Сравнительный анализ характеристик коморбидных заболеваний у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев наблюдения представлен в таблице 26.

Шанс прогрессирования КВР при наличии ожирения был выше в 7,6 раз (95% ДИ 3,359-17,18) по сравнению с больными с АГ без ожирения. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V = 0,647$).

Таблица 26 – Сравнительный анализ коморбидных заболеваний у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев наблюдения

Показатель	Пациенты с прогрессирующим КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	p	ОШ 95% ДИ, Крамер (V)
Ожирение: Имеется, n (%) Отсутствует, n (%)	19 (57,6) 14 (42,4)	1 (1,8) 56 (98,2)	<0,001	7,6 3,359-17,18, Крамер 0,647
ХОБЛ: Имеется, n (%) Отсутствует, n (%)	9 (27,3) 24 (72,7)	0 (0) 57 (100)	<0,001	3,378 2,415-4,717, Крамер 0,438
Заболевания ЖКТ: Наличие, n (%) Отсутствие, n (%)	14 (42,4) 19 (57,6)	1 (1,8) 56 (98,2)	<0,001	5,081 41,263-335,09, Крамер 0,526

Шанс прогрессирования КВР при наличии заболеваний ЖКТ был выше в 5,081 раз (95% ДИ 41,263-335,09) по сравнению с больными с АГ без таковых. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,526$).

Шанс прогрессирования КВР при наличии ХОБЛ был выше в 3,378 раз (95% ДИ 41,263-335,09) по сравнению с больными с АГ без ХОБЛ. Между сопоставляемыми признаками отмечалась умеренная связь ($V=0,438$).

Сравнительный анализ характеристик, связанных с табакокурением, у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев представлен в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительный анализ характеристик, связанных с табакокурением у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев

Показатель	Пациенты с прогрессирующим КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	p
Количество выкуриваемых в сутки сигарет, штук	10 [10; 12]	10 [10; 10]	0,342
Стаж курения, лет	19 [15; 20]	14 [10; 16]	<0,001
Индекс курящего человека	8,5 [5; 13]	7 [4; 8,5]	<0,001
ОФВ ₁ %	82 [65; 85]	86 [84; 89]	0,001

Как видно из таблицы 27, количество выкуриваемых в сутки сигарет у больных АГ с прогрессирующим КВР составило 10 [10; 12] штук, у больных АГ без прогрессирования КВР – 10 [10; 10] штук. Различия были статистически незначимы ($p=0,342$).

Стаж курения у больных АГ с прогрессирующим КВР составил 19 [15; 20] лет, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 14 [10; 16] лет.

Индекс курящего человека у больных АГ с прогрессирующим КВР составил 8,5 [5; 13], что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 7 [4; 8,5].

Показатель ОФВ₁ у больных АГ с прогрессирующим КВР составил 82 [65; 85] %, что было статистически значимо меньше ($p<0,001$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 86 [84; 89] %.

Сравнительный анализ показателей липидного спектра у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев наблюдения представлен в таблице 28.

Как видно из таблицы 28, уровень холестерина у больных АГ с прогрессирующим КВР составил 6,3 [5,3; 7,4] ммоль/л, что было статистически значимо

больше ($p=0,005$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 5,5 [4,9; 6,2] ммоль/л.

Таблица 28 – Сравнительный анализ липидного спектра у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев наблюдения

Показатель	Пациенты с прогрессированием КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	p
Холестерин, ммоль/л	6,3 [5,3; 7,4]	5,5 [4,9; 6,2]	0,005
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,6; 3,7]	2,6 [2,3; 3,4]	0,056
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,5]	1,5 [1,2; 1,7]	0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,5; 2,6]	1,3 [1,1; 1,6]	<0,001
Индекс атерогенности, ммоль/л	3,6 [2,7; 6,1]	2,8 [2,2; 3,3]	0,001

Уровень ЛПНП у больных АГ с прогрессированием КВР составил 3,2 [2,6; 3,7] ммоль/л против 2,6 [2,3; 3,4] ммоль/л у больных АГ без прогрессирования КВР. Различия были статистически незначимы ($p=0,056$).

Уровень ЛПВП у больных АГ с прогрессированием КВР составил 1,2 [1,1; 1,5] ммоль/л, что было статистически значимо ниже ($p=0,01$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 1,5 [1,2; 1,7] ммоль/л.

Уровень триглицеридов у больных АГ с прогрессированием КВР составил 1,6 [1,5; 2,6] ммоль/л, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 1,3 [1,1; 1,6] ммоль/л.

Индекс атерогенности у больных АГ с прогрессированием КВР составил 3,6 [2,7; 6,1] ммоль/л, что было статистически значимо больше ($p=0,001$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 2,8 [2,2; 3,3] ммоль/л.

Сравнительный анализ показателей общего и биохимического анализа крови у больных АГ в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев наблюдения представлен в таблице 29.

Таблица 29 – Сравнительный анализ показателей общего и биохимического анализа крови в группе больных АГ в зависимости от динамики кардиоваскулярного риска через 12 месяцев

Показатель	Пациенты с прогрессирующим КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	p
Гемоглобин, г/л	140 [125; 150]	143 [132; 154]	0,284
Глюкоза, ммоль/л	4,7 [4,2; 5,1]	5,0 [4,3; 5,3]	0,472
Гиперурикемия: Наличие, n (%) Отсутствие, n (%)	2 (6,1) 31 (93,9)	1 (1,8) 56 (98,2)	0,552
Мочевая кислота, мкмоль/л	357 [321; 392]	322 [277; 377]	0,039
Тромбоциты, 10^9 /л	427 [362; 484]	292 [258; 360]	<0,001
Лейкоциты, 10^9 /л	5,3 [5,1; 6,5]	5,6 [5,1; 6,5]	0,696
Креатинин, мкмоль/л	66 [58; 85]	63 [53; 75]	0,028

Уровень гемоглобина у больных АГ с прогрессирующим КВР составил 140 [125; 150] г/л, а у больных АГ без прогрессирования КВР – 143 [132; 154] г/л. Различия были статистически незначимы ($p=0,284$).

Уровень глюкозы у больных АГ с прогрессирующим КВР составил 4,7 [4,2; 5,1] ммоль/л, а у больных АГ без прогрессирования КВР – 5,0 [4,3; 5,3] ммоль/л. Различия были статистически незначимы ($p=0,472$).

Наличие гиперурикемии у больных АГ с прогрессирующим КВР отмечалось у 2 человек (6,1%), отсутствовало – у 31 человека (93,9%). У больных АГ без прогрессирования КВР гиперурикемия выявлялась у 1 человека (1,8%), отсут-

ствовала у 56 человек (98,2%). Различия были статистически незначимы ($p=0,552$).

Уровень мочевой кислоты у больных АГ с прогрессированием КВР составил 357 [321; 392] мкмоль/л, что было статистически значимо больше ($p<0,039$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 322 [277; 377] мкмоль/л.

Уровень тромбоцитов у больных АГ с прогрессированием КВР составил 427 [362; 484] $\times 10^9$ /л, что было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 292 [258; 360] $\times 10^9$ /л.

Уровень лейкоцитов у больных АГ с прогрессированием КВР составил 5,3 [5,1; 6,5] $\times 10^9$ /л, у больных АГ без прогрессирования КВР – 5,6 [5,1; 6,5] $\times 10^9$ /л. Различия были статистически незначимы ($p=0,696$).

Уровень креатинина у больных АГ с прогрессированием КВР составил 66 [58; 85] мкмоль/л, что было статистически значимо больше ($p=0,028$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР – 63 [53; 75] мкмоль/л.

Сравнительный анализ лекарственных препаратов, принимаемых больными АГ, в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев наблюдения представлен в таблице 30.

Количество принимаемых препаратов у больных АГ с прогрессированием КВР составило 3 [2; 2], что было статистически значимо больше ($p<0,003$), чем у больных АГ без прогрессирования КВР.

Ингибиторы рецепторов к ангиотензину применяли среди больных АГ с прогрессированием КВР 10 (30,3%) человек, среди больных АГ без прогрессирования КВР принимали 12 (21,1%) больных. Различия были статистически незначимы ($p=0,446$).

β -адреноблокаторы принимали среди больных АГ с прогрессированием КВР 15 (45,5%) человек, не принимали 18 (44,5%) больных. Среди больных АГ без прогрессирования КВР принимали β -адреноблокаторы 46 (80,7%) больных, не принимали 11 (19,3%) больных. Различия были статистически значимы ($p<0,001$).

Таблица 30 – Сравнительный анализ лекарственных препаратов, принимаемых больными АГ, в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев наблюдения

Показатель	Пациенты с прогрессированием КВР, n=33	Пациенты без прогрессирования КВР, n=57	p
Количество принимаемых препаратов, количество	3 [2; 2]	3 [3; 4]	0,003
Ингибиторы рецепторов к ангиотензину, n (%)	10 (30,3)	12 (21,1)	0,446
β-адреноблокаторы:			
Да, n (%)	15 (45,5)	46 (80,7)	0,001
Нет, n (%)	18 (44,5)	11 (19,3)	
Дезагреганты, n (%)	21 (63,6)	45 (78,9)	0,14
Мочегонные:			
Да, n (%)	8 (24,2)	27 (47,4)	0,043
Нет, n (%)	25 (75,8)	30 (52,6)	
Антагонисты Са-каналов, n (%)	18 (54,5)	21 (36,8)	0,125
Ингибиторы АПФ, n (%)	15 (45,5)	26 (45,6)	1,0

Дезагреганты принимали среди больных АГ с прогрессированием КВР 21 (63,6%) человек, среди больных АГ без прогрессирования КВР – 45 (78,9%) человек. Различия были статистически незначимы ($p = 0,14$).

Мочегонные принимали среди больных АГ с прогрессированием КВР 8 (24,2%) больных, не принимали – 25 (75,8%) человек. Среди больных АГ без прогрессирования КВР принимали мочегонные 27 (47,4%) больных, не принимали – 30 (52,6%) больных. Данные показатели имели статистически значимые различия ($p=0,043$).

Антагонисты Са-каналов принимали среди больных АГ с прогрессированием КВР 18 (54,5%) больных, среди больных АГ без прогрессирования КВР принимал 21 (36,8 %) человек. Различия были статистически незначимы ($p=0,125$).

Ингибиторы АПФ применяли среди больных АГ с прогрессированием КВР 15 (45,5%) больных, среди больных АГ без прогрессирования КВР принимали 26 (45,6 %) больных. Различия были статистически незначимы ($p=1,0$).

ГЛАВА 7. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ВЕРОЯТНОСТИ УВЕЛИЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (I СТАДИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ) ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ

7.1. Дерево решений, определяющее увеличение кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией (I стадия гипертонической болезни) через 12 месяцев наблюдения

Нами было построено дерево решений для определения вероятности увеличения КВР у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения. В качестве независимых переменных были отобраны следующие показатели: наличие факторов риска (избыточный вес, наследственная предрасположенность, гиподинамия, курение, ранняя менопауза), клинико-анамнестические характеристики (наличие и количество коморбидной патологии, ИМТ), лабораторные показатели (наличие дислипидемии, уровень белка Клото (нг/мл), уровень CTGF (пг/мл)).

Используемый метод – CHAID. Минимальное количество наблюдений в родительском узле составило 6 человек, в дочернем узле – 3 человека.

В итоговую модель были отобраны следующие характеристики: наличие коморбидности, ИМТ и уровень белка Клото.

Полученная модель была статистически значимой ($p=0,016$). Она представлена на рисунке 32.

В полученном дереве решений наблюдалось 3 уровня, 10 узлов, из которых 6 – терминальных.

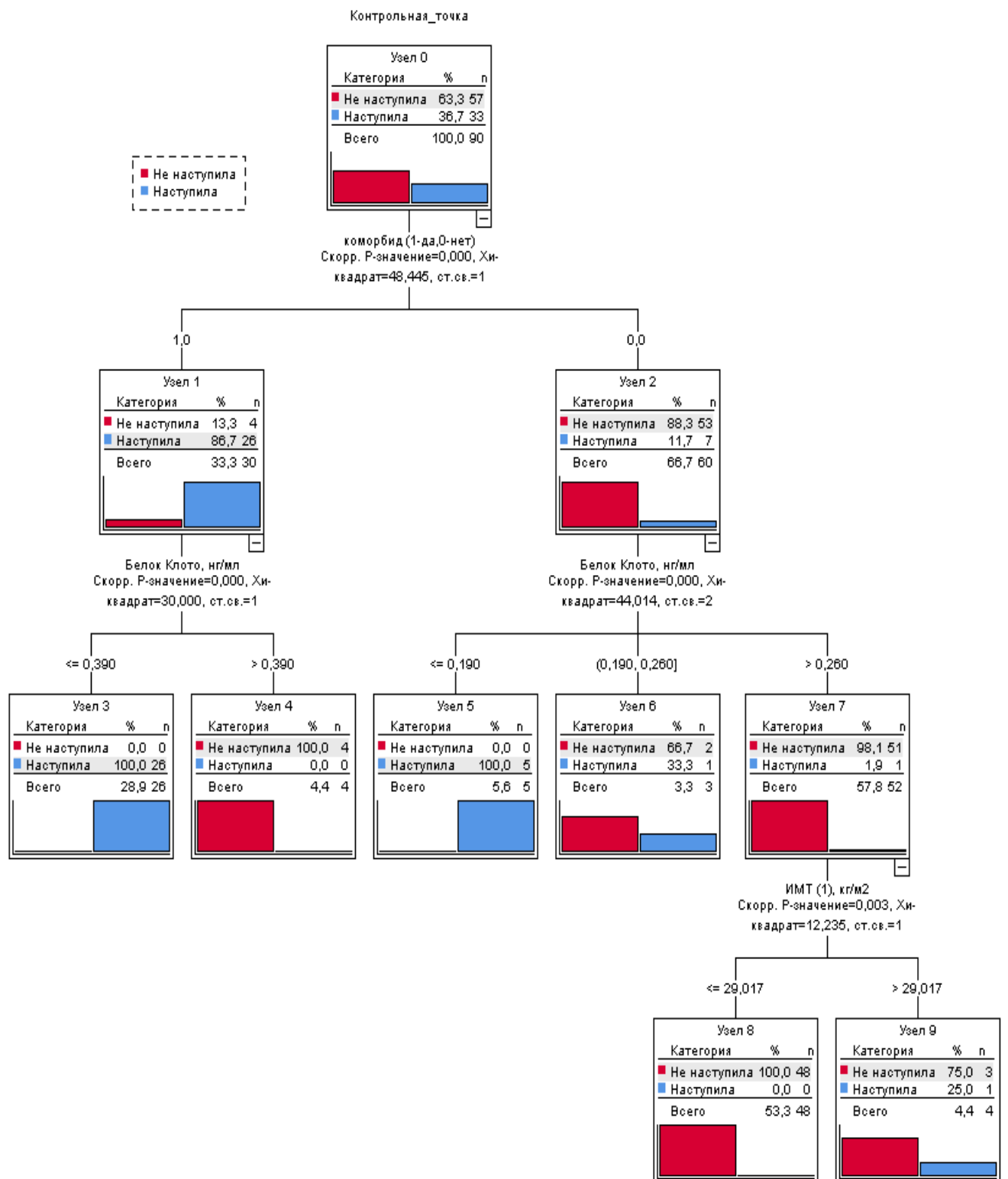


Рисунок 32 – Дерево решений, определяющее вероятность увеличения КВР у больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения

Характеристики терминальных узлов представлены в таблице 31. Наиболее значимыми факторами, влияющими на увеличение кардиоваскулярного риска у больных АГ через 12 месяцев наблюдения, оказались наличие коморбидной патологии (ожирение, ХОБЛ, заболевания ЖКТ) и уровень белка Клото.

Таблица 31 – Характеристика терминальных узлов дерева решений

№	Характеристики	Число больных		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	Увеличение КВР		
3	Имеется коморбидная патология, уровень белка Клото $\leq 0,39$ нг/мл	26	26	100	272,7
5	Отсутствует коморбидная патология, уровень белка Клото $\leq 0,19$ нг/мл	5	5	100	272,7
6	Отсутствует коморбидная патология, уровень белка Клото 0,19-0-0,26 нг/мл	3	1	33,3	90,9
9	Отсутствует коморбидная патология, уровень белка Клото $> 0,26$ нг/мл, ИМТ > 29 кг/м ²	4	1	25,0	68,2
8	Отсутствует коморбидная патология, уровень белка Клото $> 0,26$ нг/мл, ИМТ < 29 кг/м ²	48	0	0	0
4	Имеется коморбидная патология, уровень белка Клото $> 0,39$ нг/мл	4	0	0	0

Согласно представленным данным, при наличии коморбидной патологии и уровне белка Клото $\leq 0,39$ нг/мл вероятность увеличения КВР превышала таковую в общей выборке в 2,7 раза (индекс 272,7%) (узел 3), при отсутствии коморбидной патологии и уровне белка Клото $\leq 0,19$ нг/мл – в 2,7 раза (индекс 272,7%) (узел 5). Увеличение КВР в обеих вышеуказанных подгруппах наблюдалось в 100% случаев. При отсутствии коморбидной патологии и уровне белка Клото 0,19-0-0,26 нг/мл увеличение КВР наблюдалось в 33,3% случаев.

При отсутствии коморбидной патологии, уровне белка Клото $>0,26$ нг/мл и ИМТ >29 кг/м² увеличение кардиоваскулярного риска наблюдалось в 25% случаев. У пациентов без коморбидной патологии и уровне белка Клото $>0,26$ нг/мл и ИМТ <29 кг/м², а также с коморбидной патологией и уровнем белка Клото $>0,39$ нг/мл летальности не наблюдалось.

Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки (диагностическая эффективность модели) составила 97,8%, прогностическая ценность (ПЦ) положительного результата – 100,0%. ПЦ отрицательного результата – 96,6% (таблица 32).

Таблица 32 – Таблица классификации

Показатель	Предсказанные		Процент правильных
	КВР не увеличился	КВР увеличился	
Наблюдаемые			
КВР не увеличился	57	0	100
КВР увеличился	2	31	93,9
Общая процентная доля	65,6	34,4	97,8

7.2. Алгоритм вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией (I стадия гипертонической болезни) через 12 месяцев наблюдения и его валидация

На основании полученного дерева решений нами был создан алгоритм, позволяющий врачу практического звена выделить среди больных АГ (I стадия ГБ) группы, угрожаемые по прогрессированию КВР через 12 месяцев наблюдения (рисунок 33).



Рисунок 33 – Алгоритм стратификации лиц, угрожаемых по прогрессированию КВР среди больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения

С целью оценки качества предложенного нами алгоритма была произведена его валидация на выборке из 48 больных АГ (I стадия ГБ).

Мы проанализировали результаты 12-месячного наблюдения за больными АГ (I стадия ГБ) и сопоставили их с результатами, спрогнозированными при помощи разработанного алгоритма.

Из 48-и (100%) пациентов, отобранных для наблюдения, истинно положительные результаты получены у 8-и человек (16,7%), ложноотрицательные (спрогнозировано отсутствие прогрессирования кардиоваскулярного риска, реально – увеличение кардиоваскулярного риска) – у 3-х человек (6,3%). Истинно отрицательные результаты получены у 35 человек (72,9%). Ложноположительные результаты (спрогнозировано увеличение кардиоваскулярного риска, реально – кардиоваскулярный риск остался неизменным) получены у 2-х человек (4,2%). Таким образом, правильно распознано 43 случая из 48-и (таблица 33).

Таблица 33 – Результаты 12-месячного наблюдения за больными АГ (I стадия ГБ) в сопоставлении с результатами, спрогнозированными при помощи разработанного алгоритма

Показатель	Предсказанные		Процент правильных
	КВР не увеличился	КВР увеличился	
Наблюденные			
КВР не увеличился	35	2	94,6
КВР увеличился	3	8	72,7
Общая процентная доля	92,1	80,0	89,6

Диагностическая чувствительность при валидации составила 72,7%. Диагностическая специфичность – 94,6%. Диагностическая эффективность – 89,6%. ПЦ положительного результата составила 80,0%. ПЦ отрицательного результата – 92,1%.

Нами были сопоставлены диагностическая чувствительность и специфичность, ПЦ положительного результата, ПЦ отрицательного результата и диагностическая эффективность в группе участников исследования и в контрольной выборке (таблица 34).

Таблица 34 – Сопоставление показателей эффективности разработанного алгоритма у участников исследования и лиц контрольной выборки

Показатель	Больные АГ (I стадия ГБ) (основная группа), n=90	Больные АГ (I стадия ГБ) (тестовая выборка), n=48
Диагностическая чувствительность, %	93,9	72,7
Диагностическая специфичность, %	100,0	94,6
Диагностическая эффективность, %	97,8	89,6
ПЦ положительного результата, %	100,06	80,0
ПЦ отрицательного результата, %	96,6	92,1

Как следует из таблицы, результаты, полученные в контрольной выборке больных АГ (I стадия ГБ), были идентичны результатам, полученным в обследуемой нами группе больных АГ (I стадия ГБ), что свидетельствует о валидности предложенного алгоритма.

Клинические примеры для валидации алгоритма.

Клинический пример 1.

Пациентка А., 42 года, продолжительность АГ 6 лет. КВР при включении в исследование умеренный, АД 150/90 мм рт. ст, ИМТ 31,2 кг/м². Из ФР: ожирение

1 степени, наследственная отягощенность по АГ. Уровень белка Клото 0,25 нг/мл.

У данной пациентки по предложенному алгоритму стратификации лиц, угрожаемых по прогрессированию КВР среди больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения высокая вероятность риска увеличения КВР (рис. 33). Прогноз был верен, у пациентки наблюдалось увеличение КВР до высокого.

Клинический пример 2.

Пациент Б., 39 лет, продолжительность АГ 5 лет. КВР при включении в исследование высокий, АД 160/90 мм рт. ст, ИМТ 24,7 кг/м². Из ФР: наследственная отягощенность по АГ, гиподинамия, дислипидемия. Уровень белка Клото 0,20 нг/мл.

У данного пациента по предложенному алгоритму стратификации лиц, угрожаемых по прогрессированию КВР среди больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения не было высокой вероятности риска увеличения КВР (рис. 33). Прогноз был верен, через 12 месяцев наблюдения у данного пациента не было зарегистрировано увеличения КВР.

Клинический пример 3.

Пациент И., 45 лет, продолжительность АГ 8 лет. КВР при включении в исследование умеренный, АД 155/90 мм рт. ст., ИМТ 23,5 кг/м². Из ФР: наследственная отягощенность по АГ, гиподинамия. Уровень белка Клото 0,16 нг/мл.

У данного пациента по предложенному алгоритму стратификации лиц, угрожаемых по прогрессированию КВР среди больных АГ (I стадия ГБ) через 12 месяцев наблюдения высокая вероятность риска увеличения КВР (рис. 33). Прогноз был верен, через 12 месяцев наблюдения у данного пациента наблюдалось увеличение КВР до высокого.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ежегодно появляются новые данные о вовлеченности в патогенез АГ различных биологических маркеров, сигнальных путей, генетических предикторов, что способствует накоплению новых знаний и возможности их использования для предотвращения развития АГ и разработки новых алгоритмов ведения пациентов и терапевтических мишеней [12; 23; 173].

Безусловно, дальнейшее совершенствование стратификации КВР при АГ на основе анализа анамнестических, инструментальных, лабораторных данных пациентов и поиск высокочувствительных биомаркеров является важной частью проводимых исследований в области сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи, с чем целью нашего исследования стало – оптимизировать прогноз вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у больных АГ. Для достижения цели исследования были обозначены пять задач.

В соответствии с первой задачей исследования был определен уровень белка Клото в зависимости от клинико-анамнестической характеристики и лабораторными показателями у больных АГ.

Было установлено, что уровень белка Клото статистически значимо ниже у больных с АГ ($p < 0,001$), чем у соматически здоровых лиц. Снижение уровня белка Клото при АГ является установленным фактом [134].

Su X.M. и Yang W. получили убедительные данные, свидетельствующие о том, что низкие уровни белка Клото взаимосвязаны с развитием гипертонии у пожилых пациентов [170].

В другом экспериментальном исследовании на мышах Kamel S.S. с соавторами установили, что дефицит белка Клото может способствовать развитию гипертонии за счет индукции аутофагической активности, приводящей к уплотнению артерий. Они обнаружили, что аутофагия значительно увеличивается в аортах мышей с дефицитом белка Клото, что способствует повышению жесткости

артерий за счет увеличения активности матриксной металлопротеиназы-9 и экспрессии трансформирующего фактора роста бета [133].

Стоит отметить, что имеются исследования, в которых не была подтверждена прогностическая роль белка Клото в аспекте пациентов с АГ. Так, проведенное Wan-Ying Liang исследование показало, что концентрация Клото в сыворотке крови существенно не отличалась между пациентами с гипертонией и без нее, а также между пациентами с артериальной жесткостью и без нее, что говорит о наличии дискуссионных моментов при изучении [145].

К настоящему времени не существует признанных референтных значений у практически здоровых людей и, возможно, имеются свои региональные и этнические особенности. Известно, что возрастом выработка белка Клото уменьшается, при этом повышенная экспрессия белка увеличивает продолжительность жизни [85; 88].

Далее нами была предпринята попытка проанализировать уровень белка Клото у больных АГ в зависимости от наличия факторов риска АГ (пола, табакокурения, наследственной отягощенности по АГ, раннего климакса, гиподинамии, избыточного веса ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$), дислипидемии) и их количества. Статистически значимые различия были выявлены между при сравнении курящих и некурящих больных ($p < 0,013$), между пациентами с наличием такого фактора риска АГ как гиподинамия и без нее ($p < 0,08$) и между пациентами с избыточным весом ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($p < 0,001$).

Также было установлено, что уровень белка Клото статистически значимо ниже у пациентов с 3-мя и более факторами КВР по сравнению с пациентами без КВР и с 1-2 факторами КВР ($p = 0,019$ и $p = 0,001$ соответственно). Уровень белка Клото статистически значимо ниже у пациентов с высоким КВР по сравнению с пациентами с низким и умеренным КВР ($p = 0,01$ и $p = 0,002$ соответственно).

Связь уровня белка Клото с факторами КВР при АГ была продемонстрирована в широком ряде исследований. Так Yu J. и соавторы, изучив уровень белка Клото у лиц женского пола в постменопаузальный период, установили, что лица с

более низким его уровнем в сыворотке крови имели более высокую распространенность АГ, чем лица с более высоким его уровнем. Также по результатам исследования Yu J. с соавторами многомерный логистический регрессионный анализ показал, что ИМТ независимо связан с риском развития артериальной гипертензии в постменопаузе (ОШ: 1,08, 95% ДИ: 1,04-1,12) [185].

Тимощенко О.В. с соавторами, изучив уровень сывороточного белка Клото у мужчин с артериальной гипертонией и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, не выявили статистической разницы в уровнях белка Клото у мужчин с АГ и без. При этом авторами было установлено, что сывороточный белок Клото значительно ниже у мужчин с ожирением и без регулярной физической активности [63].

Недавнее исследование Cui J. с соавторами также продемонстрировало, что ожирение связано со снижением экспрессии Клото. Перекрестное исследование показало, что у людей с более высоким индексом висцерального ожирения уровень белка Клото в сыворотке крови был значительно ниже [100].

Пониженный уровень белка Клото у курящих пациентов был обнаружен в исследовании Onmaz M. с соавторами [155].

Нами по результатам проведенного исследования было выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей между уровнем белка Клото и количеством коморбидной патологии ($p < 0,001$), индексом курящего человека ($p = 0,003$), ОФВ1 ($p = 0,002$), весом ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,001$), уровнями САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,001$), холестерином ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$), триглицеридами ($p < 0,001$), индексом атерогенности ($p < 0,001$), глюкозой ($p = 0,034$), тромбоцитами ($p < 0,001$), креатинином ($p < 0,001$), СКФ ($p < 0,001$) и количеством принимаемых препаратов ($p = 0,017$).

Статистически значимо ниже в нашем исследовании уровень белка Клото был у больных с коморбидной патологией по сравнению с пациентами без коморбидной патологии ($p < 0,001$). Ранее статистически различия в уровнях белка Клото у пациентов с АГ с коморбидной патологией по сравнению с пациентами без та-

ковой были установлены в исследованиях Тимощенко О.В. с соавторами (уровень белка Клото был ниже у лиц при сочетании АГ с сахарным диабетом по сравнению с пациентами с АГ без СД) [63].

Точное понимание природы причинно-следственной связи между дефицитом Клото и АГ может не только дать полное представление о патогенезе эссенциальной АГ, но и открыть новые горизонты в ее ведении и лечении [150; 170].

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии зависимости уровня белка Клото от ряда клинико-anamnestических данных при эссенциальной АГ, чему не противоречат и дополняют данные, полученные ранее в других исследованиях.

Далее для решения второй задачи исследования была проанализирована динамика уровня белка Клото и определен его пороговый уровень для прогнозирования увеличения кардиоваскулярного риска у больных АГ через 12 месяцев наблюдения.

В доступной нам литературе не представлено исследований по изучению динамики уровня белка Клото у больных АГ через 12 месяцев наблюдения. По результатам нашего исследования через 12 месяцев наблюдалось статистически значимое ($p < 0,002$) снижение уровня белка Клото в обследуемой когорте. При этом у 31 пациента (34,44%) через 12 месяцев уровень белка Клото снизился, а у 10 (11,12%) увеличился и у 49 пациентов (54,44%) его уровень оставался без статистически значимой динамики. Также различия уровня белка Клото у больных АГ при включении в исследование в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев были статистически значимы ($p < 0,001$). У пациентов с прогрессированием КВР через 12 месяцев его уровень был выше при сравнении с пациентами без прогрессирования. Пороговый уровень белка Клото для прогнозирования увеличения кардиоваскулярного риска у больных АГ составил 0,32 нг/мл для. Площадь под кривой ROC составила $0,915 \pm 0,03$ с 95% ДИ 0,856-0,974 ($p < 0,001$). При уровне белка Клото, ниже указанного, прогнозируется увеличение КВР у пациен-

тов с АГ через 12 месяцев наблюдения. Чувствительность и специфичность метода составили 78,8% и 78,9% соответственно.

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

В нашем исследовании было установлено, что уровень CTGF у пациентов с АГ был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже уровня данного показателя в группе контроля. Анализ уровня CTGF от пола не показал статистически значимых различий ни у соматически здоровых лиц (группа контроля) ($p = 0,806$), ни среди больных АГ ($p = 0,973$).

В доступной литературе не представлены исследования по изучению уровня CTGF у пациентов с эссенциальной АГ. Фактор роста соединительной ткани (CTGF/CCN2) является членом семейства матриксных белков CCN и обладает профибротическим действием. Для углубленной оценки роли CTGF в развитии сердечно-сосудистой патологии, и АГ в частности, перспективными представляются результаты, описанные Chen Z. и касающиеся механизмов развития почечного фиброза и, как следствие, ХБП [94].

Flores-Vergara R. с соавт. изучил лечение моноклональными антителами CTGF, что достоверно улучшало выживаемость и уменьшало дисфункцию, гипертрофию и фиброз левого желудочка в период ремоделирования после острого инфаркта миокарда [113].

Результаты экспериментального исследования на мышах Tam A.Y.Y. подтверждают важную роль CCN2 в развитии фиброза легких и ремоделировании сосудов, связанном с легочной АГ. Удаление гена CCN2 привело к значительному снижению ремоделирования легочных сосудов, уменьшению гипертрофии правого желудочка и снижению показателей гемодинамики, характерных для легочной АГ [172].

Кроме того, Cicha I. с соавт. установили, что экспрессия белка CCN2 значительно повышается в осложненных атеросклеротических бляшках по сравнению с фиброзными и более стабильными бляшками и может усиливать миграцию моноцитов в атеросклеротические поражения, способствуя тем самым атерогенезу [96].

Cozzolino M. и соавторы впервые продемонстрировали, что полиморфизм гена CCN2 является прогностическим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, находящихся на гемодиализе [99].

Статистически значимые различия были выявлены только между пациентами с избыточным весом ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($p=0,002$).

У больных с количеством факторов сердечно-сосудистого риска 3 и более уровень изучаемого белка был выше, но без статистически значимых различий, по сравнению с больными без наличия факторов сердечно-сосудистого риска ($p=0,064$) и статистически значимо выше по сравнению с больными с 1-2 факторами риска ($p=0,013$). У больных с высоким КВР (риск 3) уровень изучаемого белка статистически значимо ниже по сравнению с больными с низким риском (риск 1) КВР ($p=0,024$) и по сравнению с больными с умеренным КВР (риск 2) ($p=0,004$).

Зависимость уровня CCN2 (CTGF) с ожирением подтверждена в исследовании Twigg S.M. и Eisinger K. с соавторами [107; 174].

В исследовании Тополянской С.В. была зарегистрирована отрицательная корреляция между уровнем фактора роста соединительной ткани и величиной систолического ($r=-0,25$; $p=0,1$) и диастолического ($r=-0,36$; $p=0,02$) артериального давления у больных старческого возраста с ИБС. Также установлена обратная корреляция между концентрациями CTGF и глюкозы ($r=-0,34$; $p=0,03$), общего холестерина ($r=-0,49$; $p=0,002$), холестерина ЛПНП ($r=-0,40$; $p=0,01$) [68].

Кроме того, CTGF экспрессируется в атеросклеротических бляшках, играя, как полагают, определенную роль в регуляции их стабильности, и может стимулировать миграцию моноцитов в атеросклеротические бляшки [157]. В экспери-

ментальных условиях показано, что CTGF может играть роль в процессе атерогенеза. При введении мышам препарата, блокирующего ФРСТ, уменьшались скопления макрофагов в атеромах и размеры бляшки [180].

Содержание CTGF в плазме крови позитивно коррелировало при этом с уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности и негативно – со скоростью клубочковой фильтрации. При цереброваскулярной патологии концентрация CTGF была значительно ниже [67; 121].

Различия уровня CTGF в зависимости от количества коморбидных заболеваний были статистически значимы ($p < 0,001$).

Нами по результатам проведенного исследования было выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей между уровнем CTGF и количеством коморбидной патологии ($p < 0,001$), стажем курения ($p = 0,005$), индексом курящего человека ($p = 0,037$), ОФВ1 ($p < 0,001$), весом ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,001$), уровнями САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,001$), ЛПВП ($p < 0,001$), триглицеридами ($p < 0,001$), индексом атерогенности ($p < 0,001$), глюкозой ($p = 0,018$), тромбоцитами ($p = 0,002$), креатинином ($p < 0,047$), СКФ ($p < 0,001$).

Через 12 месяцев наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня CTGF в обследуемой когорте. Было установлено, что у 32 больных (35,56 %) через 12 месяцев уровень CTGF повысился, а у 6 (6,67%) снизился и у 52 больных (57,77%) оставался без статистически значимой динамики.

Различия уровня белка Клото у больных АГ при включении в исследование в зависимости от динамики КВР через 12 месяцев были статистически значимы ($p < 0,001$).

Пороговое значение CTGF не было определено, так как отсутствовали значения, при которых чувствительность равна специфичности, что является необходимым условием для определения пороговых значений. В данном же случае при высокой чувствительности наблюдалась низкая специфичность и наоборот.

Четвертой задачей исследования стало проанализировать итоги 12-месячного наблюдения за больными АГ и оценить динамику кардиоваскулярного риска.

Через 12 месяцев наблюдения признаки ГЛЖ на ЭКГ и/или эхокардиоскопии выявлены у 16 (17,8%) больных. Гипертоническая офтальмопатия развивалась у 12 (13,3%) человек. Появление ХБП (протеинурия и снижение СКФ) отмечена у 1 (1,1%) больного. Появление ИБС (стенокардия напряжения, ФК II) выявлена у 2 (2,2%) больных. Сочетание нескольких признаков прогрессирования АГ наблюдалось у 13 больных.

У 29 пациентов (32,22%) через 12 месяцев было зарегистрировано увеличение стадии ГБ.

Статистически значимая динамика наблюдалась у ряда клинико-анамнестических характеристик. Так к исходу 12-месячного наблюдения было отмечено: снижение количества курящих ($p=0,025$); неконтролируемая АГ, имевшая место у 100% пациентов с АГ на начальном этапе исследования, к концу 12-месячного периода наблюдалась у 29 (32,2%) человек; у 1 больного появилась ХБП; у 30 больных к концу 12-месячного периода ФВ уменьшилась ($p<0,001$); у 2 больных к концу 12-месячного периода ИМТ уменьшился; у 76 больных к концу 12-месячного периода САД снизилось, а у 4 человек увеличилось ($p<0,001$); у 62 больных к концу 12-месячного периода ДАД снизилось, а у 3 человек увеличилось ($p<0,001$); у 14 больных к концу 12-месячного периода ЧСС снизилась ($p<0,001$); у 12 больных к концу 12-месячного периода дислипидемия снизилась.

Статистически значимая динамика через 12 месяцев наблюдения отмечалась также у ряда показателей липидного спектра: у 8 больных уровень холестерина снизился и у 1 больного увеличился ($p=0,011$); у 7 больных АГ уровень ЛПНП снизился ($p=0,018$), у 6 больных АГ уровень триглицеридов снизился ($p=0,027$); у 10 больных коэффициент атерогенности снизился ($p=0,005$).

Через 12 месяцев наблюдалась статистически значимая динамика следующих показателей общего и биохимического анализа крови: у 3 больных к концу

12-месячного периода уровень гемоглобина снизился и у 25 больных повысился ($p<0,001$), у 11 больных к концу 12-месячного периода уровень глюкозы снизился и у 1 больного повысился ($p<0,005$); у 9 больных к концу 12-месячного периода уровень тромбоцитов снизился и у 1 больного повысился ($p<0,005$); у 14 больных к концу 12-месячного периода уровень креатинина снизился ($p<0,001$); у 5 больных к концу 12-месячного периода уровень СКФ снизился ($p<0,042$).

Среди больных АГ с прогрессированием КВР ФВ была статистически значимо ниже, чем у пациентов без прогрессирования КВР ($p=0,018$), статистически значимо выше были вес, ИМТ, САД, ДАД ($p<0,001$).

Шанс прогрессирования КВР при наличии факторов риска в анамнезе (избыточный вес, курение, наследственность, ранний климакс, гиподинамия) был выше в 1,702 раза (95% ДИ 1,417-2,045) по сравнению с пациентами с АГ, не имеющими факторов риска. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V=0,269$). Количество факторов риска между подгруппами без прогрессирования КВР и с прогрессированием КВР имели статистически значимые различия ($p<0,001$). Шанс прогрессирования КВР при наличии гиподинамии был выше в 3,055 раза (95% ДИ 1,151-8,111) по сравнению с пациентами с АГ без гиподинамии в анамнезе. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V=0,241$). Шанс прогрессирования КВР при наличии избыточного веса ($\text{ИМТ}>25 \text{ кг/м}^2$) был выше в 23,418 раза (95% ДИ 7,365-74,465) по сравнению с больными АГ без избыточного веса. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V=0,637$). При этом шанс прогрессирования КВР при наличии ИМТ 30 кг/м^2 и более был выше в 76,9 раза (95% ДИ 359-617,18) по сравнению с больными АГ без избыточного веса. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V=0,647$).

Шанс прогрессирования КВР при наличии коморбидности был выше в 49,214 раза (95% ДИ 13,212-183,321) по сравнению с больными АГ без коморбидности. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V=0,734$). Количество коморбидной патологии у больных АГ с прогрессированием КВР со-

ставило 1 [1; 2], что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше, чем в группе без прогрессирования КВР. При этом шанс прогрессирования КВР при наличии ожирения был выше в 76 раз (95% ДИ 9,359-617,18) по сравнению с больными АГ без ожирения. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V=0,647$). Шанс прогрессирования КВР при наличии хронической патологии ЖКТ был выше в 5,081 раз (95% ДИ 41,263-335,09) по сравнению с больными АГ без таковой. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,526$). Шанс прогрессирования КВР при наличии ХОБЛ был выше в 3,378 раз (95% ДИ 41,263-335,09) по сравнению с больными АГ без ХОБЛ. Между сопоставляемыми признаками отмечалась умеренная связь ($V=0,438$).

Стаж курения ($p < 0,001$), индекс курящего человека ($p < 0,001$), показатель $ОФВ_1$ ($p < 0,001$) у больных АГ с прогрессированием КВР были статистически значимо больше, чем у больных АГ без прогрессирования КВР.

Уровни холестерина ($p=0,005$), триглицеридов ($p < 0,001$) и индекс атерогенности ($p=0,001$) у больных АГ с прогрессированием КВР был статистически значимо выше, чем у больных АГ без прогрессирования КВР. Уровень ЛПВП у больных АГ с прогрессированием КВР был статистически значимо ниже, чем у больных АГ без прогрессирования КВР ($p=0,01$).

Из ряда показателей общего и биохимического анализа крови у больных АГ с прогрессированием КВР статистически значимо выше, по сравнению с больными АГ без прогрессирования КВР, были уровни мочевой кислоты ($p=0,039$), тромбоцитов ($p < 0,001$) и креатинина ($p < 0,001$).

Также выявлено, что больные АГ (I стадия ГБ) с прогрессированием КВР по сравнению с больными без прогрессирования КВР через 12 месяцев наблюдения принимали статистически значимо меньше препаратов, β -адреноблокаторов и мочегонных.

Пятой задачей исследования стало – разработать алгоритм, определяющий вероятность увеличения кардиоваскулярного риска у больных АГ за 12 месяцев наблюдения, с помощью метода «дерево решений».

Был разработан персонализированный алгоритм вероятности увеличения кардиоваскулярного риска у больных эссенциальной АГ за 12 месяцев наблюдения на основе метода «дерево решений». Через 12 месяцев было выявлено увеличение кардиоваскулярного риска у 33 (36,67%) пациентов. У 12 человек наблюдалось увеличение кардиоваскулярного риска с умеренного (риск 2) до высокого (риск 3), у 5 человек – с умеренного (риск 2) до высокого и у 16 человек – с высокого (риск 3) до очень высокого (риск 4).

Наиболее значимыми факторами, влияющими на увеличение кардиоваскулярного риска у больных АГ через 12 месяцев наблюдения, в нашем исследовании оказались: наличие коморбидной патологии (ожирение, ХОБЛ, хроническая патология ЖКТ) и уровень белка Клото. В полученном дереве классификации наблюдалось 3 уровня, 10 узлов, из которых 6 – терминальных. Диагностическая эффективность модели составила 97,8%.

На основе полученного дерева классификации нами был создан алгоритм, позволяющий выделить пациентов с АГ (I стадией ГБ) с высокой вероятностью прогрессирования кардиоваскулярного риска через 12 месяцев наблюдения.

Разработанный персонализированный алгоритм является перспективным и простым для использования в практическом здравоохранении для определения пациентов с высоким риском прогрессирования КВР при АГ с I стадией ГБ.

Далее с целью оценки качества предложенного алгоритма была произведена его валидация на выборке из 48 пациентов (контрольная выборка) с АГ (I стадия ГБ). Валидация разработанного алгоритма на независимой выборке показала хорошие результаты – верный прогноз был определен у 89,6% пациентов.

Многочисленные исследования международного уровня, посвященные изучению вопроса ГБ, свидетельствуют о перспективности поиска и разработки многофакторных прогностических панелей с выделением наиболее высокочувстви-

тельных предикторов, вносящих вклад в развитие и прогрессирование АГ [1; 18; 102; 128] и стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ [35; 65; 66].

В доступной литературе представлены исследования по изучению совместной прогностической значимости биохимических показателей с клинико-анамнестическими и инструментальными данными в стратификации риска сердечно-сосудистых событий (прогрессирования ФП, развития ХСН) при АГ [75] и посвященные определению факторов (предикторов) риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий, гипертрофии левого желудочка при АГ [26; 46].

Также ведется активное изучение уровня белка Клото в качестве прогностического маркера как развития, так и прогрессирования АГ через различные патогенетические звенья.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о совместной прогностической ценности исследования белка Клото и показателей клинико-анамнестических данных (наличие коморбидной патологии) при поступлении в стационар. Выявление вклада различных предикторов прогрессирования АГ, развития осложнений при АГ и предикторов, влияющих на течение, развитие сосудистых катастроф, безусловно, является актуальным направлением и может быть полезным как при выборе тактики лечения, так и при определении целевого уровня АД.

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 был 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 (CTGF) 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 (CTGF) 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 (CTGF) 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 раза) и ХОБЛ (в 3,378 раза).

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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КВР	кардиоваскулярный риск
ККС	калликреин-кининовая система
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
НУП	натрийуретические пептиды
ОФВ1	объём форсированного выдоха за одну секунду
ОШ	отношение шансов
ПНС	парасимпатическая нервная система
ПЦ	прогностическая ценность
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации

СН	сердечная недостаточность
СНС	симпатическая нервная система
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистая система
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	факторы риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	Электрокардиограмма
angII	ангиотензин 2
CTGF/ CNN2	фактор роста соединительной ткани
ET-1	эндотелин-1
NT-proCNP	N-концевой предшественник натрийуретического пептида С типа
ROC	receiver operating characteristic
TyG	триглицериды глюкозы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агзамова, Ш. А. Факторы воспаления, как прогностические маркеры формирования эссенциальной артериальной гипертензии у детей / Ш. А. Агзамова, Ф. М. Ахмедова // *Children's Medicine of the North-West*. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 31-32.
2. Артеменко, Г. С. Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов с артериальной гипертензией / Г. С. Артеменко, И. Е. Черных // *Forcipe*. – 2021. – Т. 4, № S1. – С. 812-813.
3. Алиева, А. М. Белок Klotho и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания: продлевая нить жизни / А. М. Алиева, Е. В. Резник, Н. В. Теплова [и др.] // *Российский медицинский журнал*. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 365-380.
4. Ахминеева, А. Х. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени бронхообструкции и длительности хронической обструктивной болезни легких / А. Х. Ахминеева, Э. В. Кеспери, О. С. Полунина [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 5-9.
5. Ахминеева, А. Х. Взаимосвязь между стажем табакокурения и уровнем белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Х. Ахминеева, Э. В. Кеспери, О. С. Полунина [и др.] // *Астраханский медицинский журнал*. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 60-66.
6. Ахминеева, А. Х. Натрийуретический пептид типа с и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2012. – Т. 131, № 2. – С. 19-21.
7. Ахминеева, А. Х. Функциональные, генетические и биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия при гипертонической болезни / А. Х.

Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 40-43.

8. Бакулин, Д. А. ГАМК и белок Клото в регуляции углеводного обмена / Д. А. Бакулин, И. Н. Тюренков // В книге: Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 555.

9. Баланова, Ю. А. 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.

10. Брехова, А. С. Экспрессия белка Клото в почечной ткани при экспериментальном сахарном диабете / А. С. Брехова, К. С. Кучерявенко, О. С. Луковкина // Сборник статей международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной медицины». – Волгоград, 2022. – С. 57-59.

11. Бонцевич, Р. А. Этиопатогенез, диагностика и подходы к лечению артериальной гипертонии: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. финальные результаты проекта RHYSTARH / Р. А. Бонцевич, Я. Р. Вовк, А. А. Гаврилова [и др.] // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 25-30.

12. Бунова, С. С. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью / С. С. Бунова, Н. И. Жернакова, М. М. Федорин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 259-266.

13. Бывальцева, Е. П. Взаимосвязь факторов роста фибробластов fgf 19, fgf 21, fgf 23 и белка Клото с конституциональными особенностями и метаболическими параметрами у женщин с ожирением / Е. П. Бывальцева, С. Г. Шулькина, Е. Н. Смирнова, Д. Д. Марченко // В книге: Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике. Сборник тезисов III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – Москва, 2023. – С. 20.

14. Воронина, Л. П. Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от рас-

пространенности поражения коронарных артерий / Л. П. Воронина, Э. В. Кеспле-ри, А. Х. Ахминеева [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 54-60.

15. Вялова, М. О. Артериальная гипертензия, показатели сердечно-сосудистого риска и занятия спортом у лиц среднего и пожилого возраста: описательный обзор / М.О. Вялова, Ю.Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S4. – С. 81-87.

16. Галявич, А. С. Артериальная гипертензия как причина развития хронической сердечной недостаточности / А. С. Галявич, З. М. Галеева, Л. В. Балеева, [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 211-217.

17. Гараев, А. Т. Факторы риска, влияющие на развитие эссенциальной артериальной гипертензии, и её клинические проявления на ЭХО-КГ / А. Т. Гараев, М. А. Сахипов, Е. С. Жданова // Прорывные научные исследования: проблемы, закономерности, перспективы. – 2020. – С. 248-251.

18. Гизингер, О. А. Оксидативный стресс гипертоническая болезнь: патогенетический механизм и лабораторная диагностика / О. А. Гизингер // Терапевт. – 2020. – № 4. – С. 51-58.

19. Голодников, И. И. Кальций-чувствительный рецептор, α -Клото и fgf21 в развитии нефролитиаза / И. И. Голодников, З. Ш. Павлова, А. А. Камалов, А. В. Савилов // Технологии живых систем. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 32-40.

20. Горбунов, В. М. Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT) / В. М. Горбунов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14 (1). – С. 122-130.

21. Гуревич, М. А. Поражение сердца при артериальной гипертензии. Методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию / М. А. Гуревич, Н. А. Кузьменко // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 88-92.

22. Дубровская, И. И. Артериальная гипертензия как причина хронической сердечной недостаточности у больных COVID-19 / И. И. Дубровская, В. В. Стрельцова, Е. П. Антипова // Материалы конференции с международным уча-

ствием, посвященной 100-летию «Пермского медицинского журнала». – Пермь, 2023. – С. 128-131.

23. Елькина, А. Ю. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии / А. Ю. Елькина, Н. С. Акимова, Ю. Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S1. – С. 35-40.

24. Ефремова, Е. В. Личностные особенности и механизмы адаптации больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, Е. В. Петрова // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 1 (57). – С. 34-42.

25. Жукова, Л. А. Биологическая роль белка Клото / Л. А. Жукова, А. А. Чудненко // Материалы Международной научной конференции «Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и сопутствующая патология». – Курск, 2023. – С. 24-27.

26. Жлоба, А.А. Оценка гомоаргинина и фолиевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией / А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 8. – С. 474-481.

27. Канорский, С. Г. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / С. Г. Канорский, В. Г. Трегубов, В. М. Покровский // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 31-37.

28. Кесплери, Э. В. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями / Э. В. Кесплери, О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 27-32.

29. Кесплери, Э. В. Влияние стажа табакокурения на уровень белка Клото у пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью / Э. В. Кесплери, А. Х.

Ахминеева, О. С. Полунина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 26-29.

30. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», год утверждения 2022, с. 161. и 2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/62_3

31. Комилович, Э. Б. Артериальная Гипертония: Современный Взгляд На Проблему / Э. Б. Комилович // Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2023. – Т. 2, № 11. – С. 250-261.

32. Кондакова, Л. И. Белок Клото: роль при преждевременном старении мужской репродуктивной системы / Л. И. Кондакова // Материалы региональной научно-практической конференции «Здоровое долголетие – 2023». – Волгоград, 2023. – С. 79-82.

33. Корбут, А. И. Белок Клото: мочевая экскреция при альбуминурических и неальбуминурических вариантах хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / А. И. Корбут, В. В. Романов, В. В. Климонтов // Материалы V Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2023: от мониторинга к управлению». – Новосибирск, 2023. – С. 56-60.

34. Котралева, К. В. Исследование уровня белка теплового шока 70 при артериальной гипертензии на фоне астраханской риккетсиозной лихорадки / К. В. Котралева, Е. А. Попов, О. С. Полунина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2024. – № 4. – С. 49-53.

35. Лебедева И. А. Оценка прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у лиц с артериальной гипертензией и воспалительными процессами ротовой полости / И. А. Лебедева // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 1 (26). – С. 49-58.

36. Левченко, В. А. Взаимосвязи уровня белка Клото и показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией / В. А. Левченко, Е. А. Полунина, Т. В. Прокофьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – С. 122.

37. Майлян, Д. Э. Влияние дефицита магния на жесткость артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией / Д. Э. Майлян, В. В. Коломиец // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15, № 5. – С. 65-66.
38. Манойлов, А. Е. Диагностика, прогноз, мониторинг кардиальных осложнений артериальной гипертензии. Гипертоническая болезнь сердца / А. Е. Манойлов // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 11. – С. 38-42.
39. Мареева, В. А. Легочная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: альтернативные индексы правожелудочково-артериального сопряжения / В. А. Мареева, А. А. Клименко, Н. А. Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 4. – С. 398-402.
40. Милованова, Л. Ю. Влияние активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у пациентов с хронической болезнью почек: проспективное рандомизированное исследование / Л. Ю. Милованова, В. Д. Бекетов, С. Ю. Милованова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 6. – С. 679-684.
41. Митрохина, Д. С. Ремоделирование размеров левых отделов сердца при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и при их сочетании / Д. С. Митрохина, Е. А. Полунина, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 31-38.
42. Мулерова, Т. А. Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, Д. П. Цыганкова [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 17. – С. 145-152.
43. Нестерова, К. И. Антивозрастной белок Клото как новый потенциальный супрессор опухолевого роста / К. И. Нестерова, Е. Ю. Глинка, В. Н. Перфилова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 1. – С. 24-44.

44. Осипова, О. А. Сравнительный анализ показателей мониторингирования суточного артериального давления у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, С. Б. Суязова, М. А. Власенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-1. – С. 146-150.

45. Павлова, О. С. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Т. Л. Денисевич [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 354-368.

46. Павлова, О. С. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, И. Ю. Коробко, Т. А. Нечесова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 32-38.

47. Пасиэшвили, Т. М. Белок Клото как медиатор антиоксидантной защиты при коморбидности гастрорезофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита у лиц молодого возраста / Т. М. Пасиэшвили // Вестник клуба панкреатологов. – 2020. – № 4 (49). – С. 70-76.

48. Перегедова, Д. В. Зависимость между экспрессией белка Клото, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и хронической болезнью почек / Д. В. Перегедова, С. В. Емельянов // Международная научно-практическая конференция: «Актуальные проблемы патофизиологии»: сборник научных статей. Под общей ред. Н. В. Ларёвой; Читинская государственная медицинская академия. – Чита: РИЦ ЧГМА. – 2022. – С. 121-125.

49. Полунина Е. А. Исследование уровня плазменного фракталкина при артериальной гипертензии и стенокардии напряжения / Е. А. Полунина, Д. С. Митрохина, Л. П. Воронина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 170.

50. Полунина, Е. А. Варианты гипертрофии левого желудочка при сочетании артериальной гипертензии и стенокардии напряжения / Е. А. Полунина, Д. С.

Тарасочкина, И. В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 79-85.

51. Полунина, О. С. Биохимические и генетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии / О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, А. Х. Ахминеева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 136-139.

52. Прокофьева, Т. В. Дерево решений, определяющее вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2 / Т. В. Прокофьева, А. С. Шувалова, О. С. Полунина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2024. Т. 17, № 1. – С. 87-93.

53. Сафроненко, В. А. Особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении / В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова // В книге: Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева. – Москва, 2021. – С. 61-62.

54. Сафроненко, В. А. Особенности сосудистой ригидности у пациентов с артериальной гипертензией при сочетании с хронической сердечной недостаточностью и синдромом старческой астении / В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова, Н. А. Семенцова // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 6. – С. 659-668.

55. Свеклина, Т. С. Связь полиморфизмов генов фолатного цикла с развитием хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / Т. С. Свеклина, С. Н. Колюбаева, С. Б. Шустов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 3. – С. 299-305.

56. Селина, П. И. Фактор роста соединительной ткани и белок активации фибробластов как прогностические маркеры онкогенеза / П. И. Селина // Вестник Военного инновационного технополиса «Эра». – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 233-239.

57. Сиротина, М. А. Взаимосвязь гуморальных факторов с формированием артериальной гипертензии у крыс различных возрастных групп при индуциро-

ванном метаболическом синдроме / М. А. Сиротина, Б. К. Курбатов // Материалы VI Дальневосточного медицинского молодежного форума «Актуальные вопросы современной медицины». – Хабаровск, 2022. – С. 92-95.

58. Смирнова, М. П. Клинико-лабораторные показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью и латентным дефицитом железа на фоне артериальной гипертензии / М. П. Смирнова, П. А. Чижов // Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2021. – С. 67.

59. Тажимуратова, Э. Эффективность применения торасемида при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии / Э. Тажимуратова // Мировая наука. – 2020. – № 12 (45). – С. 281-283.

60. Тарасочкина, Д. С. Взаимосвязи уровня фракталкина и показателей эхокардиоскопии при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и их сочетании / Д. С. Тарасочкина, Е. А. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 4 (153). – С. 119-123.

61. Тимощенко, О. В. Ассоциации нового сывороточного белка Клото и липидных показателей с атеросклерозом брахиоцефальных артерий у мужчин / О. В. Тимощенко, Ю. В. Щепина, Ю. И. Рагино [и др.] // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S7. – С. 288.

62. Тимощенко, О. В. Белок Клото в крови у мужчин с ишемической болезнью сердца и его ассоциации с липидным профилем / О. В. Тимощенко, Ю. И. Рагино, Е. М. Стахнёва [и др.] // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 5-8.

63. Тимощенко, О. В. Особенности содержания белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертонией и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска / О. В. Тимощенко., Е. М. Стахнева, Ю. И. Рагино [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 21-31.

64. Токарев, С. А. Закономерности нарушений фаз дыхания и сна при синдроме обструктивного апноэ сна у больных с артериальной гипертензией раз-

ного сердечно-сосудистого риска / С. А.Токарев, И. В. Губарева // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S9. – С. 13.

65. Токарев, С. А. Катестатин и маркеры вегетативной дисфункции в стратификации сердечно-сосудистого риска больных с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна / С. А. Токарев, И. В. Губарева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 10.

66. Токарев, С. А. Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ сна и COVID-19 в анамнезе / С. А.Токарев, И. В. Губарева // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S7 (59). – С. 136.

67. Тополянская, С. В. Фактор роста соединительной ткани в норме и патологии / С. В. Тополянская // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 254-261.

68. Тополянская, С. В. Фактор роста соединительной ткани у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте: пилотное исследование / С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, О. И. Турна, О. Н. Вакуленко // Вестник восстановительной медицины. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 42-51.

69. Трофимова, Е. А. Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском / Е. А. Трофимова, В. В. Киреева, Ю. К. Усольцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 4709.

70. Тюренков И. Н. Белок Клото и сердечно-сосудистая система / И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, А. А. Нестерова [и др.] // Биохимия. – 2021. – Т. 86, № 2. – С. 158-174.

71. Уклистая, Т. А. Особенности полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и провоспалительных цитокинов у коморбидных больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией / Т. А. Уклистая, О. С. Полунина, Е. А. Уклистая // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3(65). – С. 413-414.

72. Умуров, Э. У. Современные Подходы К Механизму Возникновения Артериальной Гипертензии / Э. У. Умуров // SCIENTIFIC JOURNAL OF APPLIED AND MEDICAL SCIENCES. – 2023. – Т. 2, № 5. – С. 306-309.

73. Усков, В. В. Оценка эффективности применения дибикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией, протекающей на фоне сахарного диабета 2-го типа / В. В. Усков // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3 (65). – С. 417-418.

74. Хидирова, Л. Д. Математическая программа прогнозирования риска прогрессирования фибрилляции предсердий и ее возможных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими экстракардиальными заболеваниями / Л. Д. Хидирова, З. М. Осмиева, В. Л. Лукинов // Врач. – 2022. – Т. 33, № 8. – С. 32–36.

75. Хидирова, Л. Д. Роль биохимических показателей в стратификации риска прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ХСН у пациентов с артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 125.

76. Шувалова, А. С. Уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией / А. С. Шувалова, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 1. – С. 14-18.

77. Шувалова, А. С. Уровень прокальцитонина у больных с COVID-19 на фоне артериальной гипертензии / А. С. Шувалова, О. С. Полунина, Т. В. Прокофьева // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S7 (59). – С. 106.

78. Шувалова, А. С. Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 в динамике / А. С. Шувалова, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 2. – С. 82.

79. Элламонов С. Н. Факторы прогрессирования артериальной гипертензии у больных в коморбидности с сахарным диабетом 2 типа / С. Н. Элламонов // *Journal of cardiorespiratory research*. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 16-21.
80. Эргашева Г. Т. Новые аспекты течение артериальной гипертензии у взрослого население // *Лучшие интеллектуальные исследования*. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 224-233.
81. Abraham, C. R. Aging-suppressor Klotho: Prospects in diagnostics and therapeutics / C. R. Abraham, A. Li // *Ageing Res Rev*. – 2022. – Vol. 82. – P. 101766.
82. Alkalbani, M. Serum Klotho and pulse pressure; insight from NHANES / G. Prabhu, J. Lagbo, R. Qayyum // *Int J Cardiol*. – 2022. – P. 15:355:54-58.
83. Anda-Duran, D. I. Hypertension and cognitive function: a review of life-course factors and disparities / D. I. Anda-Duran, S. G. Woltz, C. N. Bell [et al.] // *Curr OpinCardiol*. – 2022. – Vol. 37, № 4. – P. 326-333.
84. Arbel Rubinstein, T. A Transgenic Model Reveals the Role of Klotho in Pancreatic Cancer Development and Paves the Way for New Klotho-Based Therapy / T. Arbel Rubinstein, I. Reuveni, A. Hesin[et al.] // *Cancers*. – Vol. 13, № 24. – P. 6297.
85. Arroyo, E. Relationship between klotho and physical function in healthy aging / E. Arroyo, C. A. Leber, H. N. Burney [et al.] // *Sci Rep*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 21158.
86. Barati, A. Eplerenone reduces renal ischaemia/reperfusion injury by modulating Klotho, NF- κ B and SIRT1/SIRT3/PGC-1 α signalling pathways / A.Barati, Y. R. Saadat, S. M.Meybodi[et al.] // *J Pharm Pharmacol*. – 2023. – Vol. 75, № 6. – P. 819-827.
87. Bayés-Genís, A. Transition to heart failure in hypertension: going to the heart of the matter / A. Bayés-Genís, J. Díez [et al.] // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43, № 35. – P. 3332-3334.
88. Boksha, I. S. Klotho Protein: Its Role in Aging and Central Nervous System Pathology / I. S. Boksha, T. A. Prokhorova, O. K. Savushkina [et al.] // *Biochemistry (Mosc)*. – 2017. – Vol. 82, № 9. – P. 990-1005.

89. Boutouyrie, P. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. D. Humphrey // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, № 7. – P. 864-886.
90. Buchanan, S. Klotho, Aging, and the Failing Kidney / S. Buchanan, E. Combet, P. Stenvinkel [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 560.
91. Burnier, M. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease / M. Burnier, A. Damianaki // *Circ Res.* – 2023. – Vol. 132, № 8. – P. 1050-1063.
92. Camafort, M. Hypertension, heart failure, and frailty in older people: A common but unclear situation / M. Camafort, K. Kario // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 1763-1768.
93. Chen, K. Prognostic Value of Time in Blood Pressure Target Range Among Patients With Heart Failure / K. Chen, C. Li, V. Cornelius [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 369-379.
94. Chen, Z. Connective Tissue Growth Factor: From Molecular Understandings to Drug Discovery / Z. Chen, N. Zhang, H. Y. Chu [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 593269.
95. Cho, S. J. Glucose transporter 1-dependent glycolysis is increased during aging-related lung fibrosis, and phloretin inhibits lung fibrosis / S. J. Cho, J. S. Moon, C. M. Lee[et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2017, Vol. 56. – P. 521-531.
96. Cicha, I. Connective tissue growth factor is overexpressed in complicated atherosclerotic plaques and induces mononuclear cell chemotaxis in vitro / I. Cicha, A. Yilmaz, M. Klein [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 1008-13.
97. Citterio, L. Klotho Gene in Human Salt-Sensitive Hypertension / L. Citterio, S. DelliCarpini, S. Lupoli [et al.] // *Clin J Am SocNephrol.* – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. 375-383.

98. Copur, S. A new immune disease: systemic hypertension / S. Copur, I. B. Peltek, A. Mutlu [et al.] // Clin Kidney J. – 2023. – Vol. 16, № 9. – P. 1403-1419.
99. Cozzolino, M. CCN2 (CTGF) gene polymorphism is a novel prognostic risk factor for cardiovascular outcomes in hemodialysis patients / M. Cozzolino, M. L. Biondi, E. Banfi [et al.] // Blood Purif. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 272-276.
100. Cui, J. A cross-sectional analysis of association between visceral adiposity index and serum anti-aging protein Klotho in adults / J. Cui, Z. Yang, J. Wang [et al.] // Front Endocrinol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1082504.
101. Daniels A. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis / A. Daniels, M. van Bilsen, R. Goldschmeding [et al.] // Acta Physiol (Oxf). – 2009. – Vol. 195, № 3. – P. 321-38.
102. Deng, Y. Identification of biomarkers for essential hypertension based on metabolomics / Y. Deng, C. Huang, J. Su [et al.] // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 382-395.
103. Díez, J. Growing Heart Failure Burden of Hypertensive Heart Disease: A Call to Action / J. Díez, J. Butler // Hypertension. – 2023. – Vol. 80, № 1. – P. 13-21.
104. Dorn, L. E. CTGF/CCN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis / L. E. Dorn, J. M. Petrosino, P. Wright [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2018. – Vol. 121. – P. 205-211.
105. Drew, D. A. Soluble Klotho and Incident Hypertension / D. A. Drew, R. Katz, S. Kritchevsky // Clin J Am SocNephrol. – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. 1502-1511.
106. Effendi, W. I. Connective Tissue Growth Factor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Breaking the Bridge / W. I. Effendi, T. Nagano // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 11. – P. 6064.
107. Eisinger, K. Adipose tissue depot specific expression and regulation of fibrosis-related genes and proteins in experimental obesity / K. Eisinger, P. Girke, C. Buechler [et al.] // Mamm Genome. – 2024. – Vol. 35, № 1. – P. 13-30.

108. Ekström, M. The transition from hypertension to hypertensive heart disease and heart failure: the PREFERS Hypertension study / M. Ekström, A. Hellman, J. Hasselström // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, № 2. – P. 737-746.
109. Enzo, E. Aerobic glycolysis tunes YAP/TAZ transcriptional activity / E. Enzo, G. Santinon, A. Pocaterra [et al.] // EMBO J. – 2015. – Vol. 34, № 10. – P. 1349-1370.
110. Escaned, J. Coronary microcirculation and hypertensive heart failure / J. Escaned, L. O. Lerman [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 25. – P. 2376-2378.
111. Ewendt, F. Role of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and α Klotho in Cancer / F. Ewendt, M. Feger, M. Föller [et al.] // Front. Cell. Dev. Biol. – 2021. – Vol. 8. – P. 601006.
112. Faulkner, J. L. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure / J. L. Faulkner // Clin Sci (Lond). – 2021. – Vol. 135, № 12. – P. 1523-1544.
113. Flores-Vergara, R. Communication Between Cardiomyocytes and Fibroblasts During Cardiac Ischemia/Reperfusion and Remodeling: Roles of TGF- β , CTGF, the Renin Angiotensin Axis, and Non-coding RNA Molecules / R. Flores-Vergara, I. Olmedo, P. Aránguiz [et al.] // Front Physiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 716721.
114. Franco, M. L. Klotho and Mesenchymal Stem Cells: A Review on Cell and Gene Therapy for Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Disease / M. L. Franco, S. Beyerstedt, É. B. Rangel [et al.] // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 11. 10.3390/pharmaceutics14010011.
115. Franklin, A. Decreased Alpha Klotho Expression in Placentas Exposed to Severe Maternal Vascular Malperfusion / A. Franklin, A. Freedman, A. Borders [et al.] // Pediatr Dev Pathol. – 2024. – Vol. 27, № 6. – P. 559-568.
116. Freundlich, M. Fibroblast growth factor 23-Klotho and hypertension: experimental and clinical mechanisms / M. Freundlich, G. Gamba, B. Rodriguez-Iturbe [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2021. – Vol. 36, № 10. – P. 3007-3022.

117. Fu, M. Multifunctional regulatory protein connective tissue growth factor (CTGF): A potential therapeutic target for diverse diseases / M. Fu, D. Peng, T. Lan p[et al.] // *Acta Pharm Sin B*. – 2022. – Vol. 12, № p4. – P. 1740-1760.

118. Fujita, T. Recent Advances in Hypertension: Epigenetic Mechanism Involved in Development of Salt-Sensitive Hypertension / T. Fujita // *Hypertension*. – 2023. – Vol. 80, № 4. – P. 711-718.

119. Fung, T. Y. Klotho an Autophagy Stimulator as a Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease: A Review / T. Y. Fung, A. Iyaswamy, S. G. Sreenivasamurthy [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 705.

120. Garth, J. The effects of the anti-aging protein klotho on mucociliary clearance // J. Garth, M. Easter, Harris E. Skylar, [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 24, № 6. – P. 339.

121. Gerritsen, K.G. Plasma CTGF is independently related to an increased risk of cardiovascular events and mortality in patients with atherosclerotic disease: the SMART study / K. G. Gerritsen, L. L. Falke, S.H. van Vuuren [et al.] // *Growth Factors*. – 2016. – Vol. 34, № 3-4. – P. 149-158.

122. Giakoumis, M. Readmission and mortality among heart failure patients with history of hypertension in a statewide database / M. Giakoumis, D. Sargsyan, J. B. Kostis [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2020. – Vol. 22, № 7. – P. 1263-1274.

123. Gupta, S. KL1 domain of longevity factor klotho mimics the metabolome of cognitive stimulation and enhances cognition in young and aging mice / S. Gupta, A. J. Moreno, D. Wang [et al.] // *Pubmed*. – 2022. – JN-RM-2458-21.

124. Hanson, K. Exploiting the neuroprotective effects of α -klotho to tackle ageing- and neurodegeneration-related cognitive dysfunction / K. Hanson, K. Fisher, N. M. Hooper // *Neuronal Signal*. – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. NS20200101.

125. Hassan, M. D. Sh. Connective tissue growth factor: Role in trabecular meshwork remodeling and intraocular pressure lowering / M. D. Sh. Hassan, N. Razali, S. A. Bakar [et al.] // *ExpBiol Med (Maywood)*. – 2023. – Vol. 24. – P. 15353702231199466.

126. Hicklin, H. E. Hypertension as a Road to Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / H. E. Hicklin, O. N. Gilbert, F. Ye [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 82.

127. Higgins, D. F. Hypoxic induction of Ctgf is directly mediated by Hif-1 / D. F. Higgins, M. P. Biju, Y. Akai[et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 6. – P. F1223-32.

128. Holzgreve H. Biomarkers and hypertension / H. Holzgreve // *MMW Fortschr Med.* – 2009. – Vol. 151, № 51-52. – P. 46-47.

129. Huang, Q. Klotho antagonizes pulmonary fibrosis through suppressing pulmonary fibroblasts activation, migration, and extracellular matrix production: a therapeutic implication for idiopathic pulmonary fibrosis / Q. Huang, Y. Chen, S. Shen [et al.] // *Aging.* – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 5812-5831.

130. Iñiguez, G. Klotho Gene and Protein in Human Placentas According to Birth Weight and Gestational Age / G. Iñiguez, P. Gallardo, J. J. Castro [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – Vol. 9. – P. 797.

131. Jiang, Y. Evaluation of Klotho gene expression and NGAL levels following acute kidney injury during pregnancy hypertensive disorders / Y. Jiang, W. Jiang, Y. Li [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2022. – Vol. 30. – P. 161-170.

132. Johansson, J. S. M. Prediabetes and incident heart failure in hypertensive patients: Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database / J. S. M. Johansson, K. B. Boström, P. Hjerpe [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2022. – Vol. 32, № 12. – P. 2803-2810.

133. Kamel, S. S. Astaxanthin extenuates the inhibition of aldehyde dehydrogenase and Klotho protein expression in cyclophosphamide-induced acute cardiomyopathic rat model / S. S. Kamel, N. A. A. Baky, R. M. Karkeet [et al.] // *Clin. Exp. Pharma Physio.* – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 291-301.

134. Kanbay, M. Role of Klotho in the Development of Essential Hypertension / M. Kanbay, A. Demiray, B. Afsar [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77, № 3. – P. 740-750.

135. Kawarazaki, W. Kidney and epigenetic mechanisms of salt-sensitive hypertension / W. Kawarazaki, T. Fujita [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. 350-363.
136. Kawarazaki, W. Salt causes aging-associated hypertension via vascular Wnt5a under Klotho deficiency / W. Kawarazaki, R. Mizuno, M. Nishimoto // *J Clin Inves.* – 2020. – Vol. 130, № 8. – P. 4152-4166.
137. King, K. E. Serum klotho concentrations in older men with hypertension or type 2 diabetes during prolonged exercise in temperate and hot conditions / K. E. King, J. J. McCormick, S. R. Notley [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* – 2023. – Vol. 123, № 7. – P. 1519-1527.
138. Koitabashi, N. Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure / N. Koitabashi, M. Arai, K. Niwano [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – Vol. 10, № 4. – P. 373-379.
139. Kućmierz, J. Molecular Interactions of Arterial Hypertension in Its Target Organs / J. Kućmierz, W. Frąk, E. Młynarska // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 18. – P. 9669.
140. Kuro-o, M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing / M. Kuro-o // *Clin. Sci. (Lond).* – 2021. – Vol. 135, № 15. – P. 1915-1927.
141. Landry, T. Centrally circulating α -klotho inversely correlates with human obesity and modulates arcuate cell populations in mice / T. Landry, P. Li, D. Shookster [et al.] // *Mol. Metab.* – 2021. – Vol. 44. – P. 101136.
142. Landry, T. Circulating α -klotho regulates metabolism via distinct central and peripheral mechanisms / T. Landry, D. Shookster, H. Huang // *Metabolism.* – 2021. – Vol. 121. – P. 154819.
143. Li, H. The association of plasma connective tissue growth factor levels with left ventricular diastolic dysfunction in patients with overt hyperthyroidism / H. Li, Y. Ren, L. Wang [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2024. – Vol. 15. – P. 1333001.

144. Liang, W.Y. No significant association of serum Klotho concentration with blood pressure and pulse wave velocity in a Chinese population / W. Y. Liang, L. H. Wang, J. H. Wei [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 2374.
145. Liang, W-Y. No significant association of serum klotho concentration with blood pressure and pulse wave velocity in a Chinese population / W-Y. Liang, Li-H. Wang, H. Wei [et al.] // 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 2374.
146. Liao, L. P. Correlation analysis of the triglyceride glucose index and heart failure with preserved ejection fraction in essential hypertensive patients / L. P. Liao, Y. Yang, Y. Wu [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2022. – Vol. 45, № 9. – P. 936-942.
147. Lin, W. Nicotinamide retains Klotho expression and ameliorates rhabdomyolysis-induced acute kidney injury / W. Lin, X. Wu, J. Wen [et al.] // *Nutrition.* – 2021. – Vol. 91-92. – P. 111376.
148. Li-Zhen, L. Klotho deficiency causes cardiac ageing by impairing autophagic and activating apoptotic activity / L. Li-Zhen, Z. C. Chen, S. S. Wang [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2021. – Vol. 911. – P. 174559.
149. Maeda, D. Blood pressure in heart failure management and prevention / D. Maeda, T. Dotare, Y. Matsue [et al.] // *Hypertens Res.* – 2023. – Vol. 46, № 4. – P. 817-833.
150. Martín-Núñez, E. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease / E. Martín-Núñez, A. Pérez-Castro, V. G. Tagua // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 8422.
151. Mills, K. T. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries / K. T. Mills, J. D. Bundy, T. N. Kelly [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134, № 6. – P. 441-450.
152. Moon, S. A CTGF-YAP Regulatory Pathway Is Essential for Angiogenesis and Barrierogenesis in the Retina / S. Moon, S. Lee, J. A. Caesar [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 23, № 6. – P. 101184.

153. Morales, M. G. Inhibition of the angiotensin-converting enzyme decreases skeletal muscle fibrosis in dystrophic mice by a diminution in the expression and activity of connective tissue growth factor (CTGF/CCN-2) / M. G. Morales, D. Cabrera, C. Céspedes[et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2013. – Vol. 353, № 1. – P. 173-187.
154. Nadar, S. K. The heart in hypertension / S. K. Nadar, G. Y. H. Lip // *J Hum Hypertens.* – 2021. – Vol. 35, № 5. – P. 383-386.
155. Onmaz, M. Effect of cigarette smoking on serum methylarginine and α -klotho levels / N. Demirbas, D. Eryavuz Onmaz, R. Kutlu [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2023. – Vol. 33, № 3. – P. 602-609.
156. Palo, K. E. D. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment / K. E. D. Palo, N. J. Barone // *Heart Fail Clin.* – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 99-106.
157. Ponticos, M. Connective tissue growth factor (CCN2) in blood vessels. *Vascul* / M. Ponticos // *Pharmacol.* – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 189-93.
158. Portales-Castillo, I. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond / I. Portales-Castillo, P. Simic // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 992666.
159. Prud'homme, G. J. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations / G. J. Prud'homme, M. Kurt, Q. Wang // *Front Aging.* – 2022. – Vol. 3. – P. 931331.
160. Rai, A. Adaptive immune disorders in hypertension and heart failure: focusing on T-cell subset activation and clinical implications / A. Rai, M. Narisawa, P. Li [et al.] // *J Hypertens.* – Vol. 38, № 10. – P. 1878-1889.
161. Rebolledo, D. L. Role of Matricellular CCN Proteins in Skeletal Muscle: Focus on CCN2/CTGF and Its Regulation by Vasoactive Peptides / D. L. Rebolledo, M. J. Acuña, E. Brandan [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5234.
162. Richeldi, L. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, pla-

cebo-controlled trial / L. Richeldi, E. R. Fernández Pérez, U. Costabel[et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 25-33.

163. Rizzoni, D. State of the Art Review: Vascular Remodeling in Hypertension / D. Rizzoni, C. Agabiti-Rosei, C. De Ciuceis [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2023. – Vol. 36, № 1. – P. 1-13.

164. Rossi, G. P. 'Essential' arterial hypertension: time for a paradigm change / G. P. Rossi, D. Bagordo, F. B. Rossi [et al.] // *J Hypertens.* – 2024. – Vol. 42, № 8. – P. 1298-1304.

165. Rupérez, M. Angiotensin II increases connective tissue growth factor in the kidney / M. Rupérez, M. Ruiz-Ortega, V. Esteban [et al.] // *Am J Pathol.* – 2003. – Vol. 163, № 5. – P. 1937-47.

166. Savvoulidis, P. Calcification of coronary arteries and aortic valve and circulating a-klotho levels in patients with chronic kidney disease / P. Savvoulidis, A. P. Kalogeropoulos, V. Raptis // *J Thorac Dis.* – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 431-437.

167. Soenarta, A. A. An overview of hypertension and cardiac involvement in Asia: Focus on heart failure / A. A. Soenarta, P. Buranakitjaroen [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 423-430.

168. South, A. M. Lower urinary α -Klotho is associated with lower angiotensin-(1-7) and higher blood pressure in young adults born preterm with very low birthweight / A. M. South, H. A. Shaltout, T. M. Gwathmey [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2020. – Vol. 22, № 6. – P. 1033-1040.

169. Spoladore, R. Cardiac fibrosis: emerging agents in preclinical and clinical development / R. Spoladore, G. Falasconi, G. Fiore [et al.] // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2021. – Vol. 30, № 2. – P. 153-166.

170. Su, X. M. Klotho protein lowered in elderly hypertension / X. M. Su, W. Yang // *Int J Clin Exp Med.* – 2014. – Vol. 7, № 8. – P. 2347-50.

171. Sygitowicz, G. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Fibrosis and Atrial Fibrillation / G. Sygitowicz, A. Maciejak-Jastrzębska, D. Sitkiewicz // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 19. – P. 4430.

172. Tam, A. Y. Y. Selective deletion of connective tissue growth factor attenuates experimentally-induced pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension / A. Y. Y. Tam, A. L. Horwell, S. L. Trinder [et al.] // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2021. – Vol. 134. – P. 105961.
173. Turgunova, L. Biochemical markers of hypertension, prehypertension / L. Turgunova, B. Koichubekov, A. Turmuhambetova [et al.] // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* – 2018. – Vol. 151, № 51-52. – P. 161-166.
174. Twigg, S. M. Regulation and bioactivity of the CCN family of genes and proteins in obesity and diabetes / S. M. Twigg // *J Cell Commun Signal.* – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 359-368.
175. Ungvari, Z. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies / Z. Ungvari, M. N. Valcarcel-Ares, S. Tarantini [et al.] // *Geroscience.* – 2017. – Vol. 39, № 5-6. – P. 491-498.
176. Wright, J. T. Jr. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control / The SPRINT Research Group // *New England Journal of Medicine.* – 2015. – Vol. 373, № 22. – P. 2103-16.
177. Wu, Z. CTGF facilitates cell-cell communication in chondrocytes via PI3K/Aktsignalling pathway / Z. Wu, C. Zhou, Q. Yuan [et al.] // *Cell Prolif.* – 2021. – Vol. 54, № 3. – P. e13001.
178. Xiao, Y. Association between Serum Klotho and Kidney Stones in US Middle-Aged and Older Individuals with Diabetes Mellitus: Results from 2007 to 2016 National Health and Nutrition Survey / Y. Xiao, Z. Xiao // *Am J Nephrol.* – 2023. – Vol. 54, № 5-6. – P. 224-233.
179. Yanagihara, T. Connective-Tissue Growth Factor Contributes to TGF- β 1-induced Lung Fibrosis / T. Yanagihara, K. Tsubouchi, M. Gholiof [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2022. – Vol. 66, № 3. – P. 260-270.
180. Yao, Y. Anti-connective tissue growth factor detects and reduces plaque inflammation in early-stage carotid atherosclerotic lesions / Y. Yao, B. Li, C. Fu [et al.] // *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* – 2017. – Vol. 13, № 8. – P. 2385-2394.

181. Yeganeh-Hajahmadi, M. Klotho and SIRT1 changes from pre-diabetes to diabetes and pre-hypertension to hypertension / M. Yeganeh-Hajahmad, H. Najafipour, F. Rostamzadeh [et al.] // *Diabetol Metab pSyndr.* – Vol. 13, № 1. – P. 115.
182. Yeganeh-Hajahmadi, M. SIRT1 and Klotho expression in the heart and kidneys of rats with acute and chronic renovascular hypertension / M. Yeganeh-Hajahmadi, H. Najafipour, F. Rostamzadeh // 2021. – Vol. 62, № 5. – P. 504-512.
183. Yeager, H. CCN proteins: opportunities for clinical studies-a personal perspective / H. Yeager // *J Cell Commun Signal.* – 2023. – Vol. 17, № 2. – P. 333-352.
184. Yin, R. Hypertension in China: burdens, guidelines and policy responses: a state-of-the-art review / R. Yin, L. Yin, L. Li [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2022. – Vol. 36, № 2. – P. 126-134.
185. Yu, J. Association between serum Klotho concentration and hypertension in postmenopausal women, a cross-sectional study from NHANES 2013-2016 / J. Yu, J. Li, M. Li [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 466.
186. Yuan, Q. A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- β signaling / Q. Yuan, Q. Ren, L. Li [et al.] // *Nat Commun.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 438.
187. Zanchi, C. Renal expression of FGF23 in progressive renal disease of diabetes and the effect of ACE inhibitor / C. Zanchi, M. Locatelli, A. Benigni [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e70775.
188. Zaykov, V. The CCN2/CTGF interactome: an approach to understanding the versatility of CCN2/CTGF molecular activities / V. Zaykov // *J Cell Commun Signal.* – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 567-580.
189. Zhang, F. Bibliometric study and review of Klotho research: global characteristics and trends from 2000 to 2023 / F. F. Zhang, Y. Q. Xu, J. H. Xiong [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2023. – doi: 10.1007/s11255-023-03792-x
190. Zhao, F. Connective Tissue Growth Factor in Digestive System Cancers: A Review and Meta-Analysis / F. Zhao, C. Li, Y. Wu [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2020. – P. 8489093.