

На правах рукописи

ГОРЯЙНОВА

СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗЛИЧНОГО СЕРДЕЧНО -
СОСУДИСТОГО РИСКА У МУЖЧИН**

14.01.05 - Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии педиатрического факультета в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Орлова Наталья Васильевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, **Евдокимова Анна Григорьевна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, профессор

Доктор медицинских наук, профессор, **Кириченко Андрей Аполлонович**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и полиморбидной патологии, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2021 года в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://rsmu.ru> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний и основной причиной инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Donna, K. et al. 2019]. Усилия медицинского сообщества направлены на профилактику ССЗ [Williams, B. et al. 2018]. Особое внимание в международных рекомендациях по ведению пациентов с кардиальной патологией уделяется факторам риска их развития [Небиеридзе, Д.В. и др. 2016]. Подходы к профилактике и лечению ССЗ учитывают не только отдельные факторы риска, но и оценку суммарного кардиоваскулярного риска [Оганов, Р.Г. 2007].

Результаты многих клинических исследований подтверждают гендерные особенности развития ССЗ, в т.ч. АГ [Беленков, Ю.Н. 2011]. Мужской пол является независимым фактором риска ССЗ. Для мужской популяции характерны большая распространенность, более ранние клинические проявления и высокая смертность от ССЗ. У мужчин чаще отмечается развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) и инсульта, выше риск неблагоприятного исхода и инвалидизации [Juhani, Knuuti. et al. 2019]. Высокий риск ССЗ и их осложнений связывают с высокой распространенностью факторов риска среди мужчин: курение, работа в экстремальных профессиях, употребление жирной пищи, употребление алкоголя [Vitale, C. et al. 2006]. У мужчин с возрастом происходит снижение уровня тестостерона, что сопровождается метаболическими нарушениями и повышает риск ССЗ [Подзолков, В.И. и др. 2008].

Важным аспектом патогенеза ССЗ является внутрисосудистое воспаление [Кириченко, А.А. 2018]. Ведущую роль в развитии воспаления при АГ имеет висцеральная жировая ткань и инсулинорезистентность. Выявлено влияние факторов риска ССЗ на активность воспалительных показателей [Осадчук, М. А. и др. 2016]. В многочисленных исследованиях выявлена взаимосвязь воспалительных показателей, включая С-реактивный белок, фибриноген,

интерлейкины с риском развития сердечно-сосудистых событий и их прогнозом [Арутюнов, Г.П. и др. 2017].

Одним из основных факторов риска ССЗ является наследственная предрасположенность. АГ относится к мультифакториальным заболеваниям со сложным патогенетическим механизмом. В ранее проведенных исследованиях изучались полиморфизмы генов, ассоциированные с ССЗ, в т.ч. с АГ, атеросклерозом, нарушениями сердечного ритма. Выявлены особенности влияния факторов риска ССЗ на пациентов с различными генетическими полиморфизмами [Warren, H.R. et al. 2017]. Генетическая предрасположенность может определять индивидуальную реакцию организма на вредные факторы воздействия – солечувствительность, стрессоустойчивость и др. [Шевченко, О.В. и др. 2011].

Учитывая значимость факторов риска ССЗ, гендерные особенности их развития, высокие риски ССЗ у мужчин, целесообразно комплексное изучение роли интерлейкинов у пациентов с различным суммарным кардиоваскулярным риском. Изучение цитокиновой активности и анализ генетических полиморфизмов у мужчин с высоким и умеренным сердечно-сосудистым риском позволит оценить их прогностическую значимость.

Цель исследования. Определить дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин с артериальной гипертензией на основе изучения комплекса клинических, инструментальных, иммунологических и генетических параметров сердечно-сосудистого риска.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические, лабораторные и инструментальные параметры у мужчин с артериальной гипертензией и определить дополнительные модифицирующие факторы, увеличивающие риск развития сердечно-сосудистых событий.
2. У мужчин с артериальной гипертензией с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском изучить активность ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18, фактора некроза опухоли альфа.

3. Изучить взаимосвязь факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, параметров клинических, лабораторных и функциональных методов обследования у пациентов с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском с активностью цитокинов.
4. Провести математическое моделирование сердечно-сосудистого риска на основе метода «дерево решений», используя результаты клинических, лабораторных, функциональных методов обследования, результатов изучения цитокинового профиля, и определить дополнительные факторы, имеющие значение для прогноза развития сердечно-сосудистых событий.
5. У пациентов артериальной гипертензией с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском определить клиническое значение полиморфизмов генов *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (31230A), *REN* (I9-83G>A), *BKR2* (-58T>C), *ADRB2* (48A>G и 81C>G), *MTHFR* (677C>T).

Научная новизна. Впервые у мужчин с артериальной гипертензией проведено математическое моделирование и рассчитан риск влияния дополнительных модифицирующих факторов на основе клинических, лабораторных и инструментальных параметров на степень риска сердечно-сосудистых событий.

Впервые у мужчин с артериальной гипертензией с различными степенями сердечно-сосудистого риска проведен комплексный анализ уровней про- и противовоспалительных цитокинов, участвующих в различных звеньях внутрисосудистого воспаления, и выявлено статистически значимое снижение уровня ИЛ-10 у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

Впервые у пациентов мужского пола проведен анализ взаимосвязи активности интерлейкинов с клиническими показателями и выявлена разнонаправленная взаимосвязь ИЛ-10 с длительностью артериальной гипертензии у пациентов с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском: отрицательная корреляция у пациентов с высоким риском и

положительная корреляция у пациентов с умеренным риском. Выявлена взаимосвязь активности ИЛ-6 с толщиной комплекса интима–медиа общей сонной артерии.

Впервые для выявления дополнительных критериев сердечно-сосудистого риска использован метод математического моделирования с построением «дерева решений», что позволило установить прогностическую роль значений ИЛ-10, ИЛ-18 в степени риска развития сердечно-сосудистых событий.

Впервые у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими факторами риска изучены полиморфизмы генов, этиологически связанные с различными звеньями патогенеза артериальной гипертензии. Проведенная оценка влияния полиморфизмов генов на степень сердечно-сосудистого риска выявила ассоциацию генотипа Т гена *BKR2* с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий у мужчин с артериальной гипертензией.

Теоретическая и практическая значимость работы. Моделирование высокого риска ССС методом «дерево решений» с включением факторов риска и уровней интерлейкинов в практической медицине позволит индивидуализировать и динамически оценивать программу лечения и реабилитации мужчин с АГ с учетом имеющегося риска неблагоприятного течения. Выявленные изменения цитокиновой активности и полиморфизма гена *BKR2* (–58Т>С) у мужчин с АГ являются маркерами риска развития осложнений ССЗ и неблагоприятного прогноза, что позволяет формировать группы риска с проведением профилактических мероприятий у пациентов в доклиническом периоде.

Методология и методы диссертационного исследования.

Диссертационная работа включает обследование мужчин с АГ с различным суммарным ССР. Объект исследования – пациенты поликлинического отделения ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы». В исследовании

использованы иммунологические методы изучения уровней ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- α , методы генетического анализа полиморфизмов генов *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (31230A), *REN* (I9-83G>A), *BKR2* (–58T>C), *ADRB2* (48A>G и 81C>G), *MTHFR* (677C>T), функциональные методы: суточное мониторирование уровня АД, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), а также статистическая обработка полученных результатов, в том числе методы построения «дерева решений» для оценки значения изучаемых показателей в прогнозировании высокого риска развития ССС.

Положения, выносимые на защиту

1. У мужчин с артериальной гипертензией выявлена различная степень влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий дополнительных модифицирующих факторов риска, включающих длительность артериальной гипертензии, индекс массы тела, окружность талии, уровень мочевой кислоты, глюкозы сыворотки крови, триглицериды, ЛПОНП, ЛПВП, гипертрофию левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию, ангиопатию сетчатки. Полученные результаты позволяют проводить мониторинг риска сердечно-сосудистых событий на фоне лечения и коррекции факторов риска.
2. У мужчин с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий выявлено статистически значимое снижение уровня ИЛ-10 (4,92 [2,96; 6,36] пг/мл) по сравнению с группой здоровых (6,63 [5,90; 9,07] пг/мл, $p=0,0178$), что может быть использовано в оценке рисков и прогноза заболевания.
3. У мужчин с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий уровень ИЛ-10 отрицательно коррелирует с длительностью заболевания, у пациентов группы с умеренным риском развития сердечно-сосудистых событий уровень ИЛ-10 положительно коррелирует с длительностью заболевания. Выявленная разнонаправленная взаимосвязь может иметь большое значение в патогенезе и прогнозе

заболевания. У пациентов группы высокого риска уровень ИЛ-6 положительно коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, что свидетельствует о роли ИЛ-6 в развитии эндотелиальной дисфункции.

4. Повышение уровня ИЛ-18 $\geq 326,2$ пг/мл значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий, повышение уровня ИЛ-10 $\geq 5,7$ пг/мл имеет протективное значение для развития сердечно-сосудистых событий.

5. Выявлена ассоциация аллели Т гена *BKR2* (–58Т>С) с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, что может быть использовано в оценке рисков и прогнозировании осложнений на ранних стадиях заболевания.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты внедрены в клиническую практику поликлинического отделения ГБУЗ ГКБ №13 ДЗ г. Москвы, ООО «Центр сосудистой патологии» г. Москвы, а также используются в научно-педагогическом процессе на кафедре факультетской терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту специальности. По своей структуре и содержанию диссертация полностью соответствует научной специальности 14.01.05 – кардиология.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается всесторонней проработкой ранее выполненных отечественными и зарубежными учеными исследований по изучаемой проблеме, достаточностью объема изучаемой выборки, соблюдением дизайна, объемом проведенных клинических обследований с использованием в работе ранее апробированных современных лабораторных и инструментальных методов исследования на сертифицированных приборах, применением положений доказательной

медицины. Особое значение имеют иммунологические и генетические методы исследования.

Полученные данные статистически обработаны с применением современных компьютерных программ, параметрических и непараметрических методов, однофакторного анализа и адекватны для решения поставленных задач. Проведенная проверка первичной документации подтверждает высокую степень достоверности материала, включенного в диссертационную работу.

Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации, выносимые на защиту, аргументированы и логически вытекают из цели, задач и полученных результатов исследований.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры факультетской терапии педиатрического факультета и кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 22 июня 2020 года (протокол заседания № 14).

Основные положения и материалы диссертации представлены на III Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2014 г.), на межвузовской конференции молодых ученых «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2016, 2018, 2020 гг.), на Всероссийском Конгрессе «Артериальная гипертензия» (Москва, 2018, Ярославль, 2020 гг.) на Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2018, 2020 гг.)

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 7 статей в изданиях, выпускаемых в Российской Федерации и рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, включает разделы: введение, обзор

литературы, материал и методы исследования, результаты исследований, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 234 ссылки, в том числе 46 отечественных и 188 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 28 рисунками.

Личный вклад автора. Диссертантом самостоятельно определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы о результатах исследований по изучаемой проблеме, самостоятельно проведены набор и клиническое обследование пациентов в соответствии с задачами исследования, подготовлены образцы для проведения иммунологических и генетических исследований. Полученные результаты исследований автором статистически обработаны, проанализированы, обобщены, сформулированы выводы. Подготовлены научные статьи и тезисы по теме работы, а также доклады, с которыми автор выступал на научных конференциях. Самостоятельно написана и оформлена рукопись диссертации.

Благодарность. Автор выражает благодарность своему Учителю, инициатору диссертационного исследования профессору, д.м.н., Заслуженному врачу Российской Федерации Ирине Ивановне Чукаевой за предоставленную тему и за профессиональную помощь при проведении диссертационного исследования; научному руководителю профессору Н.В. Орловой за помощь в подготовке диссертации; профессору Л.В. Ганковской и профессору Хоревой М.В. за консультации и помощь в проведении иммунологических анализов; д.б.н., руководителю группы анализа генома человека Т.В. Наседкиной за консультации и помощь в проведении генетических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В поликлиническом отделении ГБУЗ ГКБ №13 ДЗ г. Москвы нами было

обследовано 180 пациентов с АГ. В соответствии с критериями включения и исключения в исследование были включены 60 пациентов с АГ.

Критерии включения: мужской пол, возраст 40-65 лет, наличие АГ, наличие факторов риска, добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: острые нарушения коронарного и/или мозгового кровообращения в анамнезе; положительный ЭКГ-тест с дозированной физической нагрузкой; симптоматическая АГ; злокачественные новообразования; системные заболевания; заболевания почек, ХБП; вторичное (эндокринное, гипоталамическое, ятрогенное) ОЖ, СД, обострение хронических заболеваний на момент обследования. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Были сформированы 2 группы: 1 группа - 30 мужчин с АГ с умеренным сердечно - сосудистым риском и 2 группа: 30 мужчин с АГ с высоким сердечно - сосудистым риском. Стратификация сердечно - сосудистого риска у пациентов проводилась в соответствии с Рекомендациями по лечению АГ ESH/ESC 2013. Для лечения применяли комбинированный препарат Периндоприла аргинин 5 мг+Индапамид 1,25 мг (Нолипрел® А форте, «Les Laboratoires Servier», Франция). В контрольную группу вошли 15 мужчин, средний возраст 57,7 (45-62) лет, не страдающих хроническими заболеваниями и АГ. Клиническая характеристика групп (возраст, анамнез, антропометрические показатели, факторы риска) представлена в таблице 1. По полу и возрасту группы были сопоставимы. В группе пациентов с высоким риском выявлен более длительный анамнез АГ, выраженное абдоминальное ОЖ и более высокий ИМТ, пациенты чаще курили.

Таблица 1 - Общая характеристика групп

Показатель	Группы риска		<i>p</i>
	Умеренный (<i>n</i> =30)	Высокий(<i>n</i> =30)	
Возраст, годы	51,5 [49,0; 55,8]	56,0 [49,0; 58,0]	N/S
Пол, мужчины	30	30	N/S

Офисное САД, мм рт. ст.	140,00 [135,00; 40,00]	150,00 [150,00; 160,00]	<0,0001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,00 [80,00; 90,00]	90,00 [90,00; 100,00]	<0,0001
Длительность АГ, лет	2,0 [2,0; 4,0]	5,0 [4,0; 7,0]	<0,0001
Окружность талии, см	91,5 [89,2; 98,0]	100,5 [92,5; 106,2]	0,0116
Масса тела, кг	85,5 [78,5; 90,0]	90,0 [82,2; 94,8]	0,1802
Рост, см	180,5 [174,0; 184,0]	179,0 [174,0; 182,8]	0,3617
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2 [24,5; 28,0]	27,3 [26,1; 29,0]	0,0451
Ангиопатия сетчатки, %	10,0	76,7	<0,0001
Курение, %	20,0	46,7	0,0285
Наследственность, %	90,9	84,6	0,6088

Методы исследования. У больных проведен сбор анамнеза, изучение факторов риска ССЗ, общий осмотр, измерение АД, антропометрическое исследование.

Биохимический анализ проводился на автоматических биохимических анализаторах Hitachi-902, 912 (Roche Diagnostics , Япония).

Определение концентрации интерлейкинов в сыворотке крови проводилось совместно с кафедрой иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. У пациентов, включенных в исследование, определялся уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Для определения применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов для ИФА фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Результаты анализа учитывались спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Оптическая плотность определялась на аппарате Anthos 2020 («Biohrom Ltd.», Великобритания).

Генетическое исследование проводилось в лаборатории биологических микрочипов института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгарда РАН. У пациентов, включенных в исследование, определялись генотипы и аллели генов AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (31230A), REN (I9-83G>A), BKR2 (-58T>C), ADRB2 (48A>G и 81C>G), MTHFR (677C>T),

патогенетически потенциально связанных с риском ССЗ. Для сравнительного анализа частоты встречаемости аллелей полиморфных генов в исследуемых группах пациентов использовали базу данных лаборатории биологических микрочипов.

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате ACUSON-128XP (Acuson, США).

Цветовое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий проводили для оценки сонных артерий. Использовали ультразвуковой аппарат ACUSON-128XP/10 (США) линейным датчиком с частотным диапазоном 5,5-7,5 МГц. Проводили измерение толщины комплекса интима-медиа по методике R.Pignolli (1986).

Больным выполнено для определения критериев исключения: ЭКГ, УЗИ почек, Тредмил-тест.

Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Для описания структуры показателя использовались медиана и квартили в формате « $Me [LQ; UQ]$ » и минимум и максимум для оценки диапазона колебания показателя в формате «(Min; Max)». Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона в случае независимых выборок. И с использованием критерия МакНеймера в случае зависимых выборок. Проведено статистическое однофакторное прогнозирование целевых показателей для количественных и бинарных факторов. Статистическая значимость влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для

моделирования некоторых качественных целевых переменных использовались деревья классификации. Для оценки качества построенных деревьев применялся ROC-анализ. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11[Реброва,О. 2002].

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий (ССС) выявлен достоверно значимо более продолжительный анамнез АГ в сравнении с группой умеренного риска ($p < 0,0001$) (Рисунок 1).

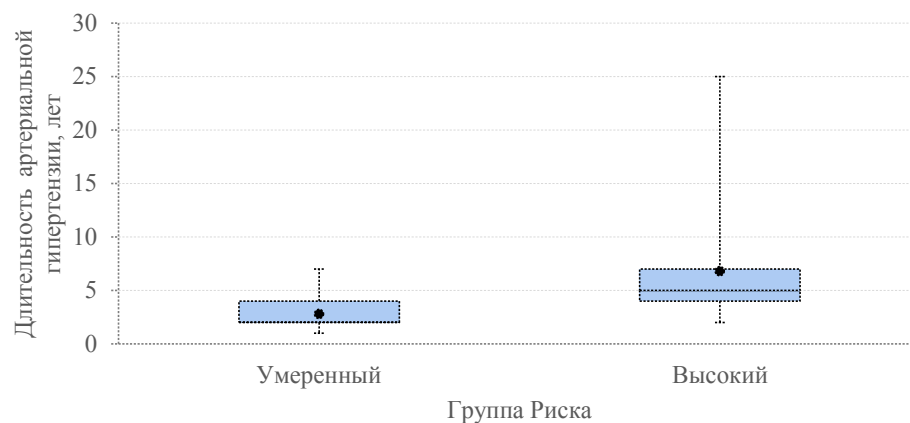


Рисунок 1 - Длительность АГ у пациентов двух групп.

Сравнение антропометрических показателей в группах выявил, что у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска достоверно более высокие значения ИМТ и ОТ ($p = 0,0451/0,0116$) (Рисунок 2, 3).

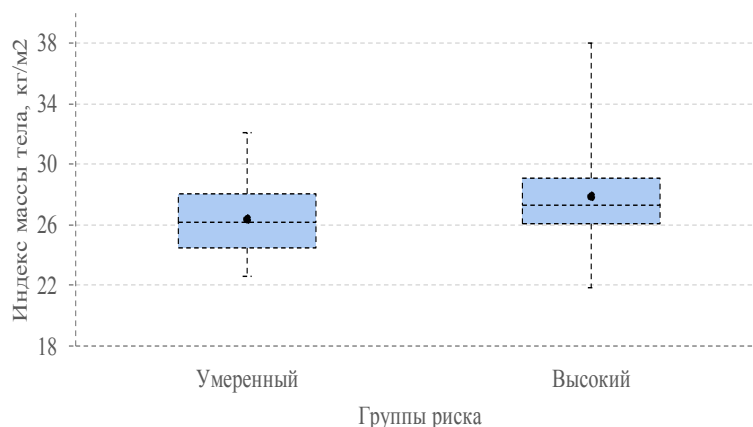


Рисунок 2 - Индекс массы тела и ОТ у пациентов двух групп.

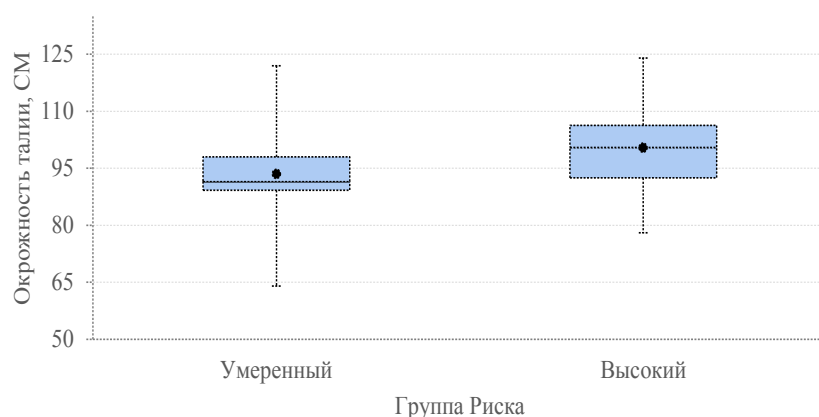


Рисунок 3 - Индекс массы тела и ОТ у пациентов двух групп.

Изучение лабораторных показателей выявило достоверно значимое повышение в группе высокого риска уровня глюкозы, мочевой кислоты, снижение СКФ.

Таблица 2 - Лабораторные показатели у пациентов двух групп

Показатель	Группа риска		Уровень <i>p</i>
	Умеренный (<i>n</i> =30)	Высокий (<i>n</i> =30)	
Глюкоза в сыворотке крови, ммоль/л	5,0 [4,7; 5,7]	5,5 [5,1; 6,0]	0,0498
ОХС, ммоль/л	5,1 [4,7; 6,1]	5,8 [5,0; 6,6]	0,0635
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,6]	1,8 [1,0; 2,5]	0,0527
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,2; 1,7]	1,4 [1,0; 1,5]	0,2034
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,7; 3,9]	3,7 [2,9; 4,3]	0,1558
ЛПОНП, ммоль/л	0,6 [0,4; 0,8]	0,8 [0,5; 1,1]	0,0667
Мочевина, ммоль/л	5,4 [4,6; 6,4]	6,2 [5,4; 6,9]	0,0442
Креатинин, мкмоль/л	81,0 [74,2; 88,0]	83,5 [75,2; 93,8]	0,2900
СКФ, мл/литр/1,73 м ²	95,0 [87,0; 101,0]	88,0 [78,2; 95,5]	0,0088
Мочевая кислота, мкмоль/л	307,0 [248,5; 358,8]	363,0 [314,2; 405,0]	0,0019
Креатининкиназа, ед/л	101,5 [87,0; 158,2]	100,0 [89,2; 166,5]	0,9469
СРБ, мг/л	1,0 [0,2; 2,5]	1,5 [0,8; 3,2]	0,1111
СОЭ, мм/ч	5,5 [4,0; 7,8]	8,5 [6,2; 12,0]	0,0008

При анализе результатов исследования в группе высокого риска в сравнении с группой умеренного риска выявлено: УЗИ БЦА - достоверно значимое увеличение толщины КИМ общей сонной артерии ($P < 0,0001$); ЭХО

КТ - увеличение ИММЛЖ ($p=0,0420$); более высокое распространение ангиопатии сетчатки ($P<0,0001$).

Однофакторное прогнозирование показателя «высокий риск» выявило достоверно значимое влияние клинических параметров на модификацию сердечно-сосудистого риска (Рисунок 4).

Степень риска показателей составила: длительность АГ (ОШ 2,85, 95% ДИ 1,58–5,16; $p<0,0001$), индекс массы тела (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,05–6,26; $p=0,01$), окружность талии (ОШ 2,14, 95% ДИ 1,21–3,76; $p=0,0045$), моченая кислота (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,21–5,99; $p=0,003$), глюкоза сыворотки крови (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,14–6,83; $p=0,005$), триглицериды (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,25–3,53; $p=0,004$), ЛПОНП (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,16–3,31; $p=0,01$), ЛПВП (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,25–2,93; $p=0,02$), гипертрофия левого желудочка (ОШ 2,33, 95% ДИ 1,48–3,68; $p=0,0007$), эндотелиальная дисфункция (ОШ 6, 95% ДИ 2,05–17,58; $p<0,0001$), ангиопатия сетчатки (ОШ 4,3, 95% ДИ 2,19–8,44; $p<0,0001$).

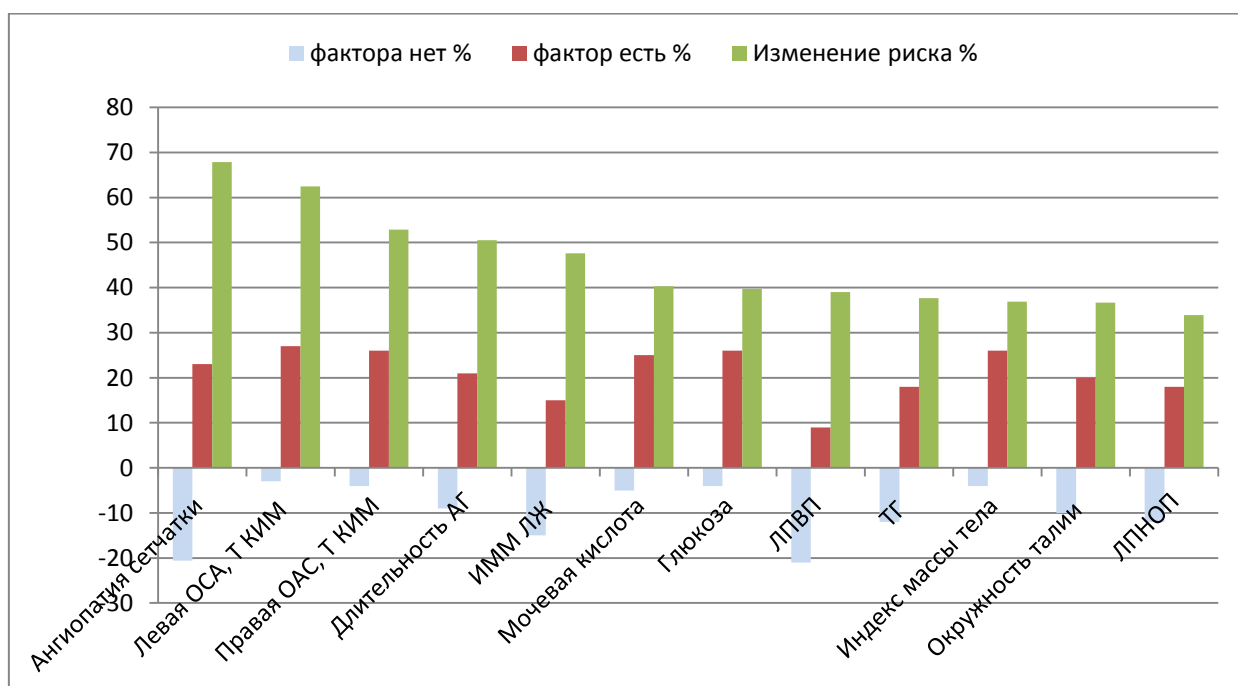


Рисунок 4 - Влияние факторов на целевой показатель «высокий риск».

Анализ активности интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α в исследуемых группах и сравнении с контрольной группой выявил статистически значимое снижение ИЛ-10 в группе высокого риска ($p<0,05$).

(Таблица 3). Уровень ИЛ-17 находился ниже чувствительности применяемой методики.

Таблица 3 - Уровни интерлейкинов в трех группах сравнения

Показатель	Группы риска			Уровень p ($df=2$)
	Умеренный ($n=30$)	Высокий ($n=30$)	Контрольная ($n=15$)	
ИЛ-6, пг/мл	1,55 [0,75; 2,68]	1,16 [0,48; 2,41]	0,00 [0,00; 9,83]	0,4828
ИЛ-10, пг/мл	5,18 [3,74; 7,03]	4,92 [2,96; 6,36]	6,63 [5,90; 9,07]	0,0175
ИЛ-18, пг/мл	205,14 [77,71; 299,27]	211,11 [73,58; 332,71]	167,35 [151,73; 256,80]	0,9972
ФНО- α , пг/мл	3,33 [1,67; 9,86]	4,44 [1,39; 9,30]	1,67 [0,70; 2,92]	0,1730

Корреляционный анализ выявил разнонаправленную взаимосвязь активности ИЛ-10 с длительностью артериальной гипертензии в двух группах: с высоким риском – отрицательная корреляция ($R = -0,5$, $p \leq 0,01$), с умеренным риском – положительная корреляция ($R = 0,46$, $p \leq 0,05$). У мужчин с умеренным сердечно-сосудистым риском активность ИЛ-6 положительно коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии ($R = 0,41$, $p \leq 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Корреляционный анализ функциональных показателей

Показатель	СРБ мг/л	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл	ИЛ-17 пг/мл	ИЛ-18 пг/мл
Умеренный риск					
ФВ ЛЖ	0,13	0,33	-0,11	-	-0,49**
ИММ ЛЖ	0,47**	0,32	0,15	-	0,31
Левая ОСА, толщина КИМ, мм	0,15	0,41*	0,01	-	-0,21
Высокий риск					
ФВ ЛЖ	-0,06	0,23	-0,22	0,25	-0,32
ИММ ЛЖ	0,1	0,08	-0,26	-0,15	-0,12
Левая ОСА, толщина КИМ, мм	0,03	-0,25	0,37	0,15	0,32

* - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$.

Математическое моделирование сердечно-сосудистого риска на основе метода «дерева решений» выявило значимую комбинацию трёх факторов:

«глюкоза сыворотки крови», «ИЛ-10» и «ИЛ-18» (Рисунок 5)

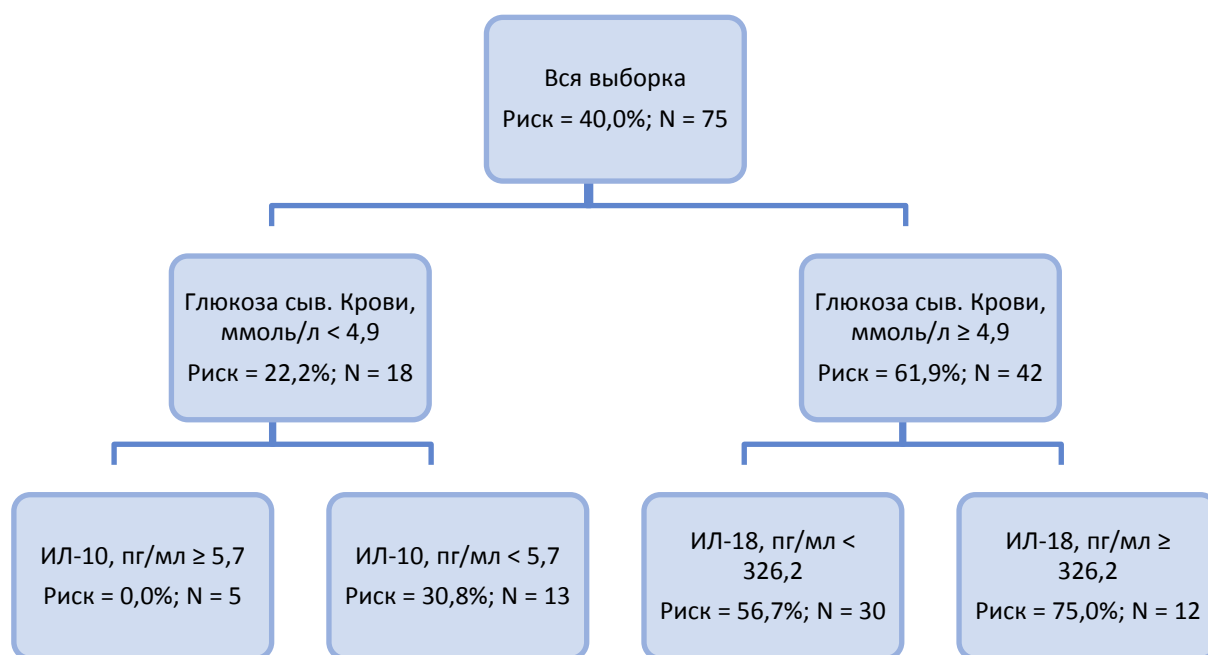


Рисунок 5 - Дерево классификации для показателя «высокий риск»

С помощью дерева-решений было выделено 4 рискованных класса (Таблица 5). Наиболее высокий риск (75,0 %) развития показателя «высокий риск» наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «Глюкоза сыв. крови, ммоль/л $\geq 4,9$ » и «ИЛ-18, пг/мл $\geq 326,2$ ». При факторах «Глюкоза сыв. крови, ммоль/л $\geq 4,9$ » и «ИЛ-18, пг/мл $\geq 326,2$ ». При факторах «Глюкоза сыв. крови, ммоль/л $< 4,9$ » и «ИЛ-10, пг/мл $\geq 5,7$ » риск отсутствует (0%).

Таблица 5 - Характеристика рискованных классов пациентов

№	Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Глюкоза крови, ммоль/л $\geq 4,9$ и ИЛ-18, пг/мл $\geq 326,2$	12	20,0%	75,0%
2	Глюкоза крови, ммоль/л $\geq 4,9$ и ИЛ-18, пг/мл $< 326,2$	30	50,0%	56,7%
3	Глюкоза крови, ммоль/л $< 4,9$ и ИЛ-10, пг/мл $< 5,7$	13	21,7%	30,8%
4	Глюкоза крови, ммоль/л $< 4,9$ и ИЛ-10, пг/мл $\geq 5,7$	5	8,3%	0,0%

ROC-анализ представлен графически на рисунке 6. Прогнозное качество построенного дерева-решений для целевого показателя «высокий риск» имеет высокий уровень (индекс AuROC 0,89).

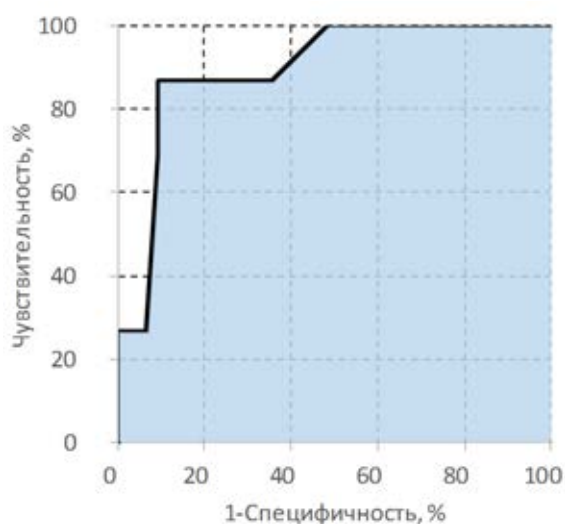


Рисунок 6 – ROC-кривая для целевого показателя «высокий риск».

Положительный результат правильно идентифицируется в 86,7% случаях, отрицательный результат – в 90,6% случаях (Таблица 6).

Таблица 6 – Прогнозные показатели модели «дерево решений», построенной для показателя «высокий риск»

Точка отсечения	56,7%
AuROC	0,89
Чувствительность	86,7%
Специфичность	90,6%
Эффективность	88,6%

Генетическое тестирование 2 групп по генам AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (31230A), REN (I9-83G>A), ADRB2 (48A>G и 81C>G), MTHFR (677C>T) не выявило достоверно значимого относительного риска полиморфизма генов. Анализ распределения частот встречаемости генотипов и аллелей гена BKR2 (-58T>C) в 2 группах умеренного и высокого риска ССС выявил достоверно значимый относительный риск аллели Т для высокого риска ССС (1,62, RR = 1,06 - 2,46, p=0,049) (Таблица 7).

Таблица 7 - Результаты частотного анализа для гена BKR2 (-58T>C)

Генотипы, аллели	Высокий		Умеренный		p-уровень сравнения групп	RR	Интервал (RR)	p – уровень рисков
	n	Частота	n	Частота				
Размер выборки	28	—	25	—	—	—	—	—

Аллель С	24	0,48	31	0,65	0,049	0,74	(0,51–1,08)	0,049
Аллель Т	32	0,64	19	0,40		1,62	(1,06–2,46)	0,049
Всего	56	–	50	–	–	–	–	–
Генотип ТТ	10	0,4	4	0,17	0,178	2,40	(0,86–6,7)	0,109
Генотип ТС	12	0,48	11	0,46		1,05	(0,57–1,94)	0,933
Генотип СС	6	0,24	10	0,42		0,58	(0,24–1,36)	0,142
Всего	28	–	25	–	–	–	–	–

Примечание. RR – относительный риск.

Корреляционный анализ взаимосвязи полиморфизмов исследуемых генов с интерлейкинами выявил отрицательную корреляцию средней силы ИЛ-10 и аллели Т гена ВКР2 (-58Т>С) индекс R= -0,45 (p≤0,05).

Заключение

Изучение клинических параметров в группах с умеренным и высоким риском ССС выявило достоверно значимые различия. Пациенты в группе с высоким риском имели более длительный анамнез АГ, у пациентов значимо преобладали высокие значения ИМТ и высокие значения ОТ, биохимические изменения характеризовались более высокими значениями уровня глюкозы, мочевины, мочевой кислоты (в пределах референсных значений), имелись значимые различия, выявленные функциональными методами обследования: увеличение толщины КИМ общей сонной артерии и увеличение ИММ ЛЖ, также значительно чаще выявлялась ангиопатия сетчатки (76,7% против 10%). Суммарный сосудистый риск, обусловленный большим количеством факторов риска, способствует достоверно значимому поражению органов мишеней: сердца, сосудов, органов зрения. Изучение воспалительной активности в группах сравнения выявила участие СРБ и цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 в патогенезе АГ у мужчин. Корреляционный анализ выявил роль СРБ в развитии гипертрофии ЛЖ, ИЛ-18 в снижении ФВ левого желудочка, ИЛ-6 в развитии эндотелиальной дисфункции. Выраженные различия активности цитокинов в группах выявлены для ИЛ-10: достоверно значимо более низкие значения ИЛ-10 в группе высокого риска в сравнении с группой контроля, что по данным других исследователей ассоциировано с неблагоприятным прогнозом ССЗ. Выявлена обратная зависимость уровня

ИЛ-10 с длительностью АГ в группе высокого риска, в то время, как в группе умеренного риска корреляция ИЛ-10 и продолжительности заболевания - положительная. Данная разнонаправленная взаимосвязь также отражает неблагоприятное развитие риска ССС в группе высокого риска у мужчин с АГ. Применение метода «дерева решений» позволило выявить факторы, взаимосвязанные с высоким риском и позволяющие моделировать прогноз. В число этих факторов вошли ИЛ-18, ИЛ-10, гипергликемия, избыточный вес. Моделирование рисков выявило также протективную роль повышения ИЛ-10 для прогноза риска ССС. Модели дерева решений могут иметь практическое применение для прогноза риска и его моделирования путем влияния на негативные факторы. Генетический анализ 8 генов, по данным литературы ассоциированных с различными звеньями патогенеза ССЗ, выявил значимую роль аллели Т гена ВКР (-58Т>С). Выявленная ассоциация с высоким риском ССС может быть использована в качестве прогностического критерия у мужчин с АГ и позволит проводить профилактические мероприятия в доклиническом периоде.

ВЫВОДЫ

1. На основе изучения клинических, лабораторных и инструментальных параметров и математического моделирования выявлено влияние дополнительных модифицирующих факторов на степень риска развития сердечно-сосудистых событий: длительность артериальной гипертензии (ОШ 2,85, 95% ДИ 1,58–5,16; $p<0,0001$), индекс массы тела (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,05–6,26; $p=0,01$), окружность талии (ОШ 2,14, 95% ДИ 1,21–3,76; $p=0,0045$), мочева кислота (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,21–5,99; $p=0,003$), глюкоза сыворотки крови (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,14–6,83; $p=0,005$), триглицериды (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,25–3,53; $p=0,004$), ЛПОНП (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,16–3,31; $p=0,01$), ЛПВП (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,25–2,93; $p=0,02$), гипертрофия левого желудочка (ОШ 2,33, 95% ДИ 1,48–3,68; $p=0,0007$), эндотелиальная дисфункция (ОШ 6, 95% ДИ 2,05–17,58; $p<0,0001$), ангиопатия сетчатки (ОШ 4,3, 95% ДИ 2,19–8,44; $p<0,0001$).

2. У мужчин с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий изучение активности цитокинов выявило статистически значимо более низкие значения ИЛ-10 (4,92 [2,96; 6,36] пг/мл) по сравнению с группой здоровых – ИЛ-10 (6,63 [5,90; 9,07] пг/мл, $p < 0,05$).
3. У мужчин с умеренным и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий выявлена разнонаправленная взаимосвязь длительности артериальной гипертензии с уровнем ИЛ-10: с высоким риском – отрицательная корреляция (индекс корреляции $-0,5$, $p \leq 0,01$), с умеренным риском – положительная корреляция (индекс корреляции $0,46$, $p \leq 0,05$). У мужчин с умеренным сердечно-сосудистым риском толщина комплекса интима–медиа сонной артерии положительно коррелирует с активностью ИЛ-6 (индекс корреляции $0,41$, $p \leq 0,05$).
4. Математическое моделирование высокого риска развития сердечно-сосудистых событий на основе метода «дерево решений» выявило повышение риска развития сердечно-сосудистых событий до 75% при уровне глюкозы в сыворотке крови $\geq 4,9$ ммоль/л и ИЛ-18 $\geq 326,2$ пг/мл; снижение риска сердечно-сосудистых событий при уровне глюкозы в сыворотке крови $< 4,9$ ммоль/л и ИЛ-10 $\geq 5,7$ пг/мл.
5. У пациентов артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском выявлено носительство аллели Т гена VKR2 ($-58T > C$) $= 1,62$ ($1,06-2,46$) $p = 0,049$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У мужчин с артериальной гипертензией выявление низких значений ИЛ-10 может быть использовано в качестве дополнительного критерия высокого риска сердечно-сосудистых событий, что позволяет начать проведение профилактических мероприятий в доклиническом периоде и на ранних стадиях заболевания.
2. У мужчин с артериальной гипертензией выявление высоких значений ИЛ-6 свидетельствует о риске развития эндотелиальной дисфункции, что

может быть использовано для более раннего проведения превентивной профилактики.

3. У мужчин с артериальной гипертензией выявлена ассоциация аллеля Т гена *BKR2* с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, что может быть использовано в оценке рисков и прогнозировании на ранних стадиях заболевания с персонифицированной программой профилактики.

4. Для определения прогноза и динамического наблюдения мужчин с артериальной гипертензией может быть использовано математическое моделирование высокого риска развития сердечно-сосудистых событий на основе метода «дерево решений», включающее показатели: «глюкоза крови $\geq 4,9$ ммоль/л», «ИЛ-18 $\geq 326,2$ пг/мл», «ИЛ-10 $< 5,7$ пг/мл».

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Горяйнова, С.В. Гендерные отличия жесткости стенки артерий у больных артериальной гипертензией и высоким суммарным сердечно-сосудистым риском./ Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хачирова А.И. и др.// Вестник современной клинической медицины. - 2014. – Т. № 7. - №3. - С. 35-38.

2. Горяйнова, С.В. Гендерный фактор в развитии жесткости стенки артерии у пациентов с артериальной гипертензией и высоким суммарным сердечно-сосудистым риском./ Чукаева И. И., Орлова Н. В., Хачирова А. И. и др.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. - №13. - С.126.

3. Горяйнова, С.В. Изучение системного воспаления у мужчин с артериальной гипертензией./ Чукаева И. И., Горяйнова С. В., Спирыкина Я. Г. и др. // Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия. – 2016. - №1. - С.51.

4. Горяйнова, С. В. Оценка факторов риска у сотрудников ГКБ № 13 г. Москвы/ Горяйнова С. В., Ахматова Ф. Д., Чукаева И. И.//Лечебное дело. - 2013. - № 4. - С.98-99.

5. Горяйнова, С.В. Изучение генетических полиморфизмов у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний./ Чукаева И.И., Орлова Н.В., Горяйнова С.В. и др.// Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия серии. - 2018. - №1 - С. 6 - 11.

6. Горяйнова, С.В. Изучение цитокинового профиля у мужчин с артериальной гипертензией с высоким и низким сердечно - сосудистым

- риском. / Чукаева И.И., Орлова Н.В., Горяйнова С.В. и др. // Тезисы XIV Всероссийского Конгресса «Артериальная гипертензия 2018». – 2018. - С. 36.
7. Горяйнова, С.В. Изучение генетической детерминированности артериальной гипертензии у мужчин с различным сердечно-сосудистым риском./ Чукаева И.И., Спирякина Я.Г., Орлова Н.В. и др. // Тезисы XIV Всероссийского Конгресса «Артериальная гипертензия 2018». - 2018 – С. 35.
8. Горяйнова, С.В. Изучение генетических полиморфизмов генов системы воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями/ Орлова Н.В. Горяйнова С.В., Спирякина Я.Г. // Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов. - 2018. - С.51.
9. Горяйнова, С.В. Цитокиновый профиль пациентов с высоким сердечно - сосудистым риском./ Горяйнова С.В., Чукаева И.И., Орлова Н.В. и др.// Медицинский алфавит. Современная поликлиника. – 2018.- Т. №1 – С. 49.
- 10. Горяйнова, С.В. Анализ скрининга артериальной гипертензии и факторов риска ее развития среди населения г. Москвы./ Орлова Н.В., Спирякина Я.Г., Аляутдинова И.А. и др. // Медицинский алфавит. Современная поликлиника. - 2018. - № 2 - С. 39 – 45.**
11. Горяйнова, С.В. Изучение цитокинового профиля у мужчин с артериальной гипертензией./ Чукаева И.И., Ганковская Л.В., Орлова Н.В. и др.// Клиническая лабораторная диагностика. - 2018. - № 7. - С. 439 – 445.
12. Горяйнова, С.В. Изучение цитокиновых реакций у мужчин с высоким суммарным риском сердечно-сосудистых событий.// «Актуальные исследования». – 2020. - №5 (8). - С. 15-17.
13. Горяйнова, С.В. Генетический статус пациентов артериальной гипертензией с сопутствующими ожирением, сахарным диабетом 2 типа, перенесенным инфарктом миокарда.// «Молодой ученый». – 2020. - № 12 (302) - С.92-94.
14. Горяйнова, С.В. Изучение генетических полиморфизмов генов REN, AGT, AGTR1, AGTR2, MTHFR, ADRB2, BDKRB2 (BKR) у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском./ Орлова Н.В., Чукаева И.И., Горяйнова С.В. // Тезисы: XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» 11-12 марта 2020 года г. Ярославль. С.41.
- 15. Горяйнова, С.В. Новые подходы к ведению пациента с высоким суммарным риском (обзор рекомендаций 2019 года) /Орлова Н. В., Пинчук Т. В., Лаперишвили М. А., Горяйнова С. В.// Медицинский алфавит. Т.1.Современная поликлиника. - 2020. - № 2 - С.24-28.**

16. Горяйнова, С. В. Изучение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у населения// «Молодой ученый» 2020 - №. 17(307) - С.314-316.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ИЛ-6 – интерлейкин -6
ИЛ-10 - интерлейкин -10
ИЛ-17 - интерлейкин - 17
ИЛ-18 - интерлейкин - 18
ИММ ЛЖ –индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ - индекс массы тела
ДИ - доверительный интервал
КИМ - комплекс интим-медиа
ЛПИ - лодыжечно - плечевой индекс
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ОСА – общая сонная артерия
ОТ – окружность талии
ОХС - общий холестерин крови
СМАД - суточное мониторирование артериального давления
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ - сердечно - сосудистые заболевания
ССС - сердечно – сосудистые события
УЗДГ БЦА - ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиография
ЭХОКГ - эхокардиография
AGT - ангиотензиноген
AGTR1 - рецептор 1 - го типа для ангиотензина II
AGTR2 - рецептор 2 - го типа для ангиотензина II
ADRB – бета-2-адренергический рецептор
BKR 2 - рецептор брадикинина 2
CYP11B2 - цитохром 11b2 - альдостерон синтаза
GNB3 - бета 3 субъединица G белка - гуанинсвязывающий белок
MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза
NOS3 - синтаза окиси азота
OR - отношение шансов
REN - ренин