На правах рукописи

ГУБАРЕВА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

ЗНАЧЕНИЕ КАТЕСТАТИНА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2019

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Крюков Николай Николаевич**

Официальные оппоненты:
Максимов Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональных методов диагностики ФПК и ПП федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой.

Рузов Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра факультетской терапии Института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет», заведующий кафедрой.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург.

Защита диссертации состоится «29» мая 2019 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

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

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **Бабанов Сергей Анатольевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим фактором риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний и остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире [С.А. Бойцов и соавт., 2014; И.Е. Чазова, 2018; ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018; NCD Risk Factor Collaboration, 2017]. В России распространённость гипертонической болезни (ГБ) превышает 40% [С.А. Бойцов и соавт., 2014; И.Е. Чазова, 2018] и в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости соответствует первому месту.

Многочисленные работы, посвящённые изучению этиологии, патогенеза, стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных ГБ, не позволяют получить ответы на все вопросы. Величина большинства ФР АГ, таких как артериальное давление (АД), холестерин, масса тела непостоянна, а другие ФР: курение, употребление алкоголя, стресс и др. не поддаются точному расчёту. Оценка влияния большинства ФР на организм представляет существенную трудность, поэтому поиск маркеров ССР у больных ГБ имеет большой диагностический и прогностический потенциал. В связи с этим, постоянно ведется поиск новых биологических маркеров, рутинное определение которых способствовало бы улучшению стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ.

Степень разработанности темы. Одним из новых перспективных маркеров стратификации ССР считается пептид катестатин [E. Avolio et al., 2014; S. Mahata et al. 2018; T. Angelone et al., 2015; Y. Zhao et al., 2016], образующийся в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом гликопротеина хромогранина А и состоящий из 21 аминокислотного остатка. Некоторыми исследованиями он рассматривается в качестве части буферной системы «катехоламины-катестатин» [K.B. Helle et al., 2018; K.B. Helle et al., 2010; N.R. Mahapatra et al., 2005] из-за своего ингибиторного по отношению к избыточному выбросу катехоламинов действия [K.B. Helle et al., 2018; J. Troger et al., 2017; Z. Wu et al., 2014; Y. Zhao et al., 2016].

Концентрации катестатина понижены как у пациентов с ГБ, так и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей. У здоровых лиц со сходными цифрами АД наблюдалась зависимость концентраций катестатина и семейного по ГБ анамнеза: у лиц с отягощённым анамнезом катестатин был ниже, чем у лиц без особенностей анамнеза [D.T. O'Connor et al., 2002]. Таким образом, снижение концентраций катестатина может быть показателем риска развития АГ у лиц с нормальным АД в будущем.

Несмотря на физиологическое действие катестатина в механизмах, реализующих действие триггерных факторов и приводящих к формированию АГ [E. Avolio et al., 2014; M.A. D'amico et al., 2014; R. Liu et al, 2013; C. Penna et al., 2010; M. Kojima et al., 2018; G. Aung et al., 2011; K.B. Helle et al., 2018; A. Corti et al., 2018; X. Guo et al., 2011; B.K. Brar et al., 2010; S. Mahata et al., 2018; M.F. Rabbi et al., 2017; B.S. Sahu et al., 2010; M. Theurl et al., 2010; Z. Wu et al., 2014; Y. Zhao et al., 2016], его патогенетическая роль в развитии ГБ и участие в формировании риска ССО у больных остаются дискутабельными.

На 25.01.2019 в международной базе цитирования Scopus по поиску «катестатин» зарегистрирована 241 публикация, из которых 4 − исследовали, как изменяются концентрации плазменного катестатина у пациентов с ГБ [D.T. O'Connor et al, 2002; L. Meng et al., 2011; W. Ronghua, 2013; M.E. Durakoglugil et al., 2015].

Изложенные положения обуславливают несомненную актуальность и инновационность выполненной работы, в которой впервые реализован комплексный подход определения катестатина у больных ГБ разного ССР, определивший цель и задачи исследования.

Цель исследования. Выявить значение катестатина у больных гипертонической болезнью разного сердечно-сосудистого риска для оптимизации их стратификации по риску развития сердечно-сосудистых осложнений.

Задачи исследования:

1. Оценить уровень катестатина у больных гипертонической болезнью разного сердечно-сосудистого риска.
2. Изучить взаимосвязи уровня катестатина с традиционными факторами риска артериальной гипертонии у больных гипертонической болезнью.
3. Определить взаимосвязь уровня катестатина и поражения органов-мишеней, опосредованного гипертонией, у больных гипертонической болезнью высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.
4. Разработать модель для прогнозирования потенциального риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью.

Научная новизна. Получены новые данные изменения уровней катестатина у больных гипертонической болезнью разного сердечно-сосудистого риска и определены его взаимосвязи с традиционными факторами риска артериальной гипертонии.

Впервые на основании многофакторного анализа определена взаимосвязь уровня катестатина и поражения органов-мишеней, опосредованного гипертонией, у больных гипертонической болезнью высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Разработана математическая модель для прогнозирования потенциального риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью, позволяющая оптимизировать стратификацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Теоретическая и практическая значимость. В работе установлено, что катестатин взаимосвязан с традиционными факторами риска артериальной гипертонии, а снижение его концентраций у больных гипертонической болезнью высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска ассоциировано с сердечно-сосудистым ремоделированием.

Определение катестатина у пациентов с гипертонической болезнью персонифицирует диагностику заболевания и прогноз сердечно-сосудистых осложнений, поэтому разработанная математическая модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска с помощью оценки плазменного уровня катестатина может быть использована для оценки риска развития сердечно-сосудистых событий у больных гипертонической болезнью.

Методология и методы исследования. Научные работы отечественных и зарубежных исследователей, посвящённые аспектам стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью, а также возможности использования катестатина в качестве нового биомаркера для её оптимизации и в диагностике поражения органов-мишеней, опосредованного гипертонией, у больных гипертонической болезнью являются теоретической основой настоящей работы. Изучение и обобщение данных литературы, оценка степени разработанности и актуальности темы позволили сформулировать цель и задачи исследования, в соответствии с которым был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объект и комплекс современных методов

исследования. Принципы доказательной медицины стали руководящими при планировании дизайна и составили его методологическую основу.

В ходе выполнения работы и анализе данных применялись общенаучные (метод анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные (физикальные, инструментальные, лабораторные и статистические) методы. Математическая обработка результатов проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Взаимосвязи катестатина с традиционными факторами риска артериальной гипертонии персонифицируют стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью.

2. Снижение концентраций катестатина у больных гипертонической болезнью высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска ассоциировано с сердечно-сосудистым ремоделированием, опосредованным гипертонией.

3. Разработанная математическая модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина может быть использована для оценки риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью.

Степень достоверности. Достоверность диссертационной работы подтверждена достаточным по количеству клиническим материалом, современными методами исследования и статистической обработкой данных. Традиционные методы описательной статистики с использованием дискриминантного анализа и применением критериев доказательной медицины использовались для анализа полученных результатов исследования.

Комиссия по проверке первичной документации (председатель – д.м.н., профессор В.Ф. Пятин, члены комиссии – к.м.н, доцент А.В. Германов, д.м.н., профессор В.И. Купаев, д.м.н., доцент О.В. Фатенков) пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие во всех этапах выполненного исследования. Текст диссертации написан лично автором.

Апробация результатов. Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на международном конгрессе «Frontiers in Cardiovascular Biology» (Вена, 2018), VI международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2017, 2018), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы (Самара, 2017, 2018), 48 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Самара, 2018), Региональном форуме терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов Средней Волги» (Самара, 2017, 2018).

Апробация работы состоялась 14.02.2019 г. на совместном заседании профессорско-преподавательского состава кафедр внутренних болезней, кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов диссертационной работы разработана и внедрена в лечебную работу кардиологического

отделения с Центром артериальной гипертонии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО «РЖД» программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина.

Личный вклад автора. Автором сформулирована тема диссертации, разработан дизайн исследования, сформированы группы пациентов. Результаты исследования легли в основу разработанной автором прогностической модели, согласно которой в соавторстве была подготовлена программа для ЭВМ. Автором подготовлены статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus. В работах, выполненных в соавторстве, лично проведены аналитический и статистический анализы, научное обоснование и обобщение результатов работы. Вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации, обсуждения результатов в научных публикациях и докладах до внедрения в практику. Главы диссертационной работы написаны автором лично.

Соответствие паспорту специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа на соискание учёной степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 − Кардиология и выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы − 012.012.63.184.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них − 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, в том числе 2 – в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018613817 от 22.03.2018 г «Программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина».

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Библиографический указатель включает 137 источников, из них 29 − отечественных, 108 − зарубежных. Работа содержит 12 таблиц и 22 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и дизайн исследования

Серия открытых одномоментных сравнительных исследований выполнена на кафедре внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе кардиологического отделения с Центром артериальной гипертонии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО «РЖД».

Исследованы 400 мужчин, поступивших в кардиологическое отделение с Центром артериальной гипертонии в период с 01.03.2017 по 30.04.2018 гг. 180 пациентов включены в исследование. По результатам клинического обследования согласно Рекомендациям ESC/ESH по лечению больных с АГ соответствующего периода рассчитан риск ССО и сформированы группы: 1 группа (n=28) – пациенты с ГБ, отнесённые к группе среднего риска развития ССО; 2 группа (n=76) − пациенты с ГБ, отнесённые к группе высокого риска

развития ССО; 3 группа (n=31) – пациенты с ГБ, отнесённые к группе очень высокого риска развития ССО. В группу контроля включили репрезентативных по возрасту практически здоровых мужчин с оптимальным и нормальным АД (n=45).

Характеристика ГБ у пациентов исследуемых групп представлена Таблицей 1.

Таблица 1. Характеристика ГБ у пациентов исследуемых групп

Группы / Показатель	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
Длительность АГ, годы	3,5±1,5	4,5±1,2	5,6±1,3
Степень АГ, %			
1 степень	50	29	6,45
2 степень	50	60,5	9,68
3 степень	–	10,5	83,87
Стадия АГ, %			
1 стадия	100	11,84	–
2 стадия	–	88,16	25,8
3 стадия	–	–	74,2

Применяемые препараты в терапии ГБ у больных исследуемых групп представлены Таблицей 2, все пациенты получали сопоставимое лечение.

Таблица 2. Применяемые препараты в терапии гипертонической болезни у больных исследуемых групп, %

Группы / Препараты	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
иАПФ (периндоприл)	74,99	73,71	74,2
БРА (лозартан, валсартан)	14,3	10,5	12,9
β-адреноблокаторы (небиволол)	3,57	5,26	6,45
Не получали терапию	7,14	10,53	6,45

Всем исследуемым выполнялось медицинское обследование: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), нагрузочные пробы (велоэргометрия или тредмил-тест) с целью исключения ИБС. Пациентам с сомнительными результатами нагрузочных проб выполнялась коронароангиография. Пациенты, которым по результатам коронароангиографии диагностирована ИБС, исключались из исследования.

Исследовался биохимический анализ крови (глюкоза, общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды, креатинин). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по

формуле CKD-Epidemiology Collaboration 2009. Катестатин (нг/мл) определялся методом ИФА с помощью наборов «RayBiotech» (США).

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в Таблице 3. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего (M±m).

Таблица 3. Клиническая характеристика групп обследованных

Группы / Показатель	Группа контроля	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество пациентов, n	45	28	76	31
Возраст, годы	38,7±6,09	35,7±5,43	43,1±6,05*,**	44,1±5,36$^{*,\#}$
Табакокурение (в настоящем или прошлом), %	42,2	38,8	47,4	45,2
Отягощенная наследственность, %	35,6	27,8	40,8	41,9
ИМТ, кг/м^2	25,39±3,71	27,75±3,89*	28,70±3,94*	30,06±5,65*
Избыточная масса тела или ожирение, %	51,1	77,8	78,9	90,3
САД за сутки, мм рт. ст.	113,82±3,71	123,64±4,23*	123,01±7,33*	134,26±11,13$^{*,\#,\#\#}$
ДАД за сутки, мм рт. ст.	73,41±7,29	75,86±6,44	79,15±6,28	85,41±6,87$^{\#,\#\#}$
ПАД, мм рт.ст.	40,41±3,58	47,78±2,21*	43,86±1,05**	48,85±4,26$^{*,\#\#}$
ЧСС, уд/мин	68,49±10,09	68,76±10,24	71,97±12,09	73,69±10,55*
ЧСС в покое > 80 уд/мин, %	8,89	5,88	21,1	24,1
ИММЛЖ, г/м^2	89,80±19,41	92,59±18,04	117,06±31,86*,**	123,25±30,86$^{*,\#}$
ИОТ ЛЖ	0,35±0,05	0,35±0,05	0,40±0,07*,**	0,44±0,07$^{*,\#,\#\#}$
ТКИМ ОСА справа, мм	0,88±0,21	0,76±0,10*	0,96±0,21*,**	1,01±0,20$^{*,\#}$
ТКИМ ОСА слева, мм	0,88±0,21	0,78±0,11	1,00±0,23*,**	1,01±0,24$^{*,\#}$
Наличие атеросклеротических бляшек при визуализации, %				
стеноз 20-49%	–	–	71,1	19,4
стеноз >50%	–	–	–	74,2
ХС общий, ммоль/л	5,33±1,26	4,72±1,13	5,36±1,06**	5,23±1,14
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,62±1,14	3,12±1,39	3,69±1,12	3,53±1,10
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,35	1,06±0,28	1,15±0,37	1,12±0,35
Триглицериды, ммоль/л	1,57±0,90	1,56±0,72	1,92±1,03	1,83±0,92
Глюкоза, ммоль/л	5,43±0,50	5,44±0,48	5,60±0,62	5,98±1,61*
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	102,56±11,25	102,47±12,38	98,88±13,53	102,35±9,80
Креатинин, мкмоль/л	81,33±10,71	83,59±10,45	82,41±12,57	78,32±8,90
МАУ, мг/мл	3,75±0,76	6,00±2,49	46,33±30,87	39,00±21,34
Катестатин, нг/мл	8,29±5,37	10,17±5,88	8,54±4,26	8,39±3,79

Примечание: * − статистически значимые различия ($p<0,05$) между группой контроля и группами больных, ** − статистически значимые различия ($p<0,05$) между 1 и 2 группами пациентов, $^{\#}$ − статистически значимые различия ($p<0,05$) между 1 и 3 группами, $^{\#\#}$ − статистически значимые различия ($p<0,05$) между 2 и 3 группами пациентов.

Для создания базы данных использовался персональный компьютер с операционной системой Microsoft Windows 10, редактор электронных таблиц MS Excel 2010, статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3) и Statistica 7.0. Обработка результатов осуществлялась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Проверка вариационных рядов на нормальность распределения осуществлялась с помощью гистограмм, показателей ассиметрии и эксцесса распределения, критерия Шапиро-Уилка. При соответствии данных нормальному закону распределения применялись методы параметрической статистики, при выявлении отклонений от нормального закона распределения – ранговые методы анализа.

Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проведено с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни-Вилкоксона. Взаимосвязи количественных признаков исследовали с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена, анализ качественных признаков проводился по таблицам сопряжённости с расчетом критериев $\chi 2$ и Фишера.

Для получения решающего правила прогнозирования использовался дискриминантный анализ, выполняемый в три этапа: формирование матрицы наблюдений, выработка линейного уравнения прогнозирования и оценка его информативности.

Критическим значением уровня значимости принимали p=0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализируя концентрации катестатина в исследуемых группах, выявлено, что у пациентов 1 группы (10,17±5,88 нг/мл) в сравнении с пациентами 2 и 3 групп (8,54±4,26 и 8,39±3,79 нг/мл соответственно) концентрации катестатина имели наибольшие значения (Рисунок 1). Концентрации катестатина в исследуемых группах в сравнении с группой контроля (8,29±5,37 нг/мл) были выше, однако статистически значимых различий между группами не получено (p>0,05).

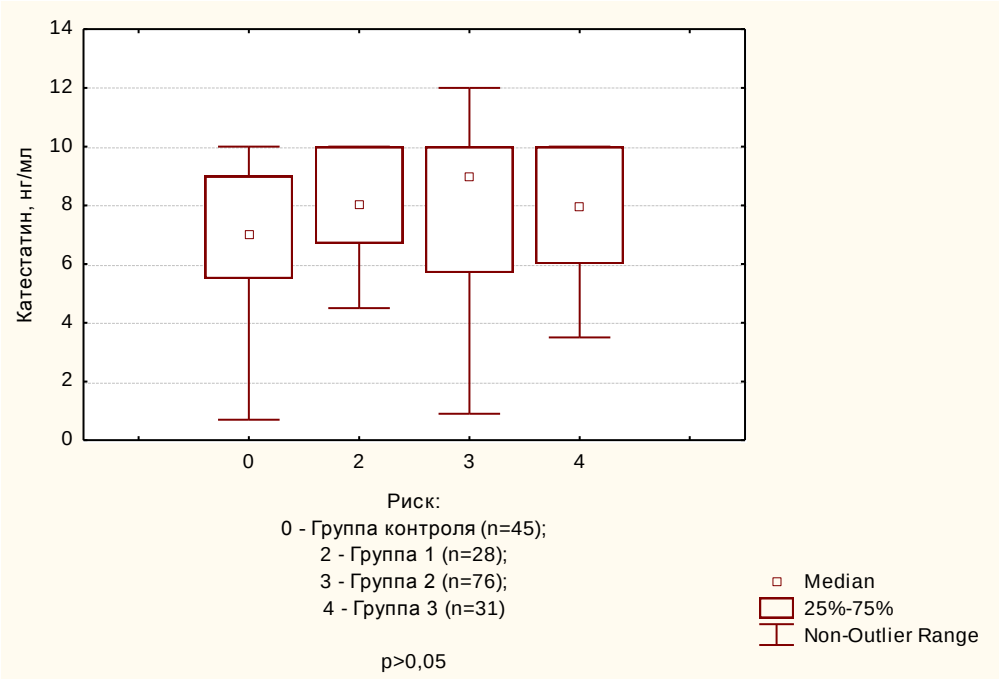

Рисунок 1. Концентрации катестатина (нг/мл) в исследуемых группах

Пациенты с отягощённым по ГБ наследственным анамнезом в группах 1 и группе 3 имели статистически значимо большие ($p<0,05$) концентрации катестатина в сравнении с группой контроля с отягощённым по ГБ наследственным анамнезом (Рисунок 2). Пациенты 1 группы с отягощённым по ГБ анамнезом имели большие концентрации катестатина ($p<0,05$) в сравнении с пациентами 2 группы с такими же особенностями анамнеза. Выявлены взаимосвязи концентраций катестатина с отягощённым по ГБ анамнезом внутри группы 1 ($r=0,555$; $p=0,049$) и группы 2 ($r=-0,285$; $p=0,027$).

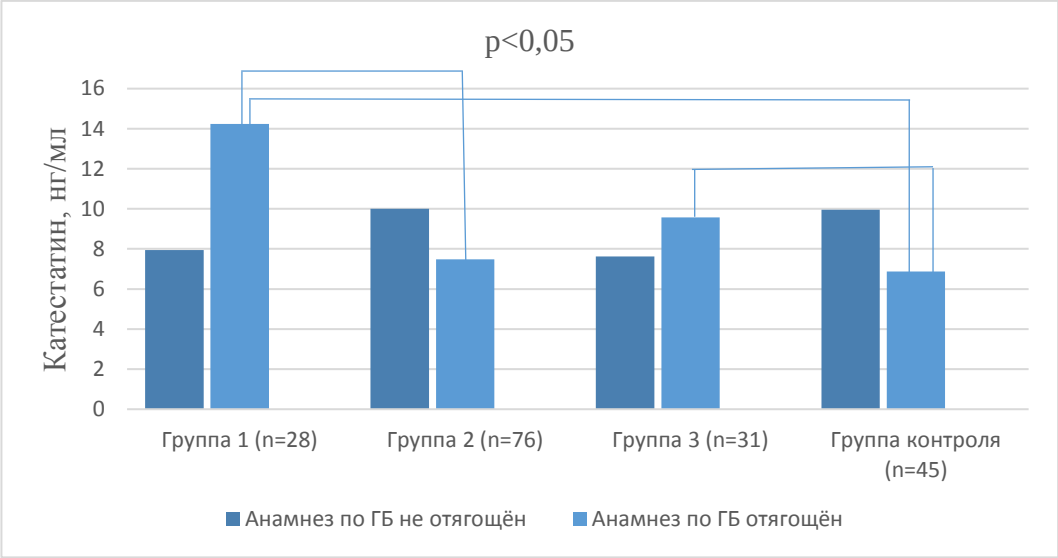

Рисунок 2. Концентрации катестатина (нг/мл) в исследуемых группах в зависимости от особенностей наследственного по ГБ анамнеза

У табакокурящих в настоящем или прошлом пациентов 1 группы концентрации катестатина были статистически значимо больше (Рисунок 3) в сравнении с пациентами 2, 3 групп и исследуемыми группы контроля ($p<0,05$).

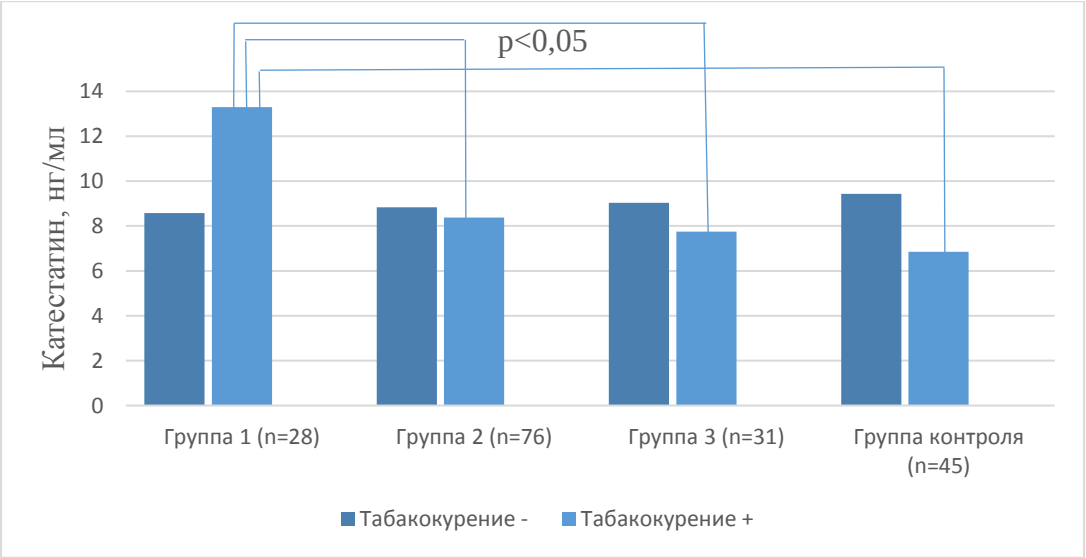

Рисунок 3. Концентрации катестатина (нг/мл) в исследуемых группах в зависимости от табакокурения

Пациенты 3 группы имели статистически значимо большие значения среднего САД днём и ночью (Таблица 4), среднего ДАД днём в сравнении с исследуемыми группами и группой контроля ($p<0,05$); корреляционных взаимосвязей с катестатином не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 4. Данные СМАД пациентов

Группы / Показатель	Группа контроля (n=45)	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
САД ср. день, мм рт.ст.	116,93±6,71	126,67±7,35*	126,03±10,36*	137,29±14,13$^{*,\#,\#\#}$
САД ср. ночь, мм рт.ст.	104,67±9,79	113,11±12,73*	112,55±10,31*	124,57±14,09$^{*,\#,\#\#}$
ДАД ср. день, мм рт.ст.	76,44±7,32	78,89±8,46	82,15±8,31*	87,43±8,99$^{*,\#,\#\#}$
ДАД ср. ночь, мм рт.ст.	66,02±7,99	68,89±9,22	72,00±8,05	74,71±20,55
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	9,27±2,37	11,59±4,94*	11,26±3,17*	13,00±3,45$^{*,\#\#}$
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	9,45±2,20	9,59±3,02	9,88±2,58	10,04±3,39
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	8,70±2,06	10,18±2,19*	9,65±2,21*	11,48±3,04$^{*,\#\#}$
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	7,73±1,97	8,29±2,82	8,28±2,35	8,89±3,08
Степень ночного снижения САД, мм рт. ст.	10,62±5,92	11,00±8,52	10,53±6,23	10,04±6,64
Степень ночного снижения ДАД, мм рт. ст	13,09±7,35	12,44±8,72	12,05±7,80	10,67±6,34
ВУП, мм рт. ст	7,04±10,52	8,00±10,51	11,18±11,70	4,93±10,75

Примечание: * − статистически значимые различия ($p<0,05$) между группой контроля и группами больных, ** − статистически значимые различия ($p<0,05$) между 1 и 2 группами пациентов, $^{\#}$ − статистически значимые различия ($p<0,05$) между 1 и 3 группами, $^{\#\#}$ − статистически значимые различия ($p<0,05$) между 2 и 3 группами пациентов.

Пациенты всех исследуемых групп имели статистически значимо большие значения ($p<0,05$) вариабельности САД и ДАД днём в сравнении с группой контроля, и пациенты 3 группы имели статистически значимо большие значения ($p<0,05$) вариабельности САД и ДАД днём в сравнении с пациентами 2 группы. По показателям вариабельности САД и ДАД ночью статистически значимых различий между исследуемыми группами и в сравнении с группой контроля не получено ($p>0,05$). У больных ГБ выявлены статистически значимые взаимосвязи катестатина с вариабельностью ДАД днём ($r=0,218$; $p=0,022$). Внутригрупповой анализ данный выявил статистически высокозначимые корреляционные взаимосвязи катестатина с вариабельностью ДАД днём ($r=0,326$; $p=0,006$) в группе 2 (Рисунок 4).

Пациенты с ГБ высокого риска ССО и типом циркадного профиля ДАД «non-dipper» (Рисунок 5) в сравнении с группой контроля (6,28±1,36 vs 8,50±1,86 нг/мл) имели статистически значимо более высокие концентрации катестатина ($p<0,05$), что может объясняться компенсаторной нейрогуморальной гиперактивацией в ответ на избыточный выброс катехоламинов.

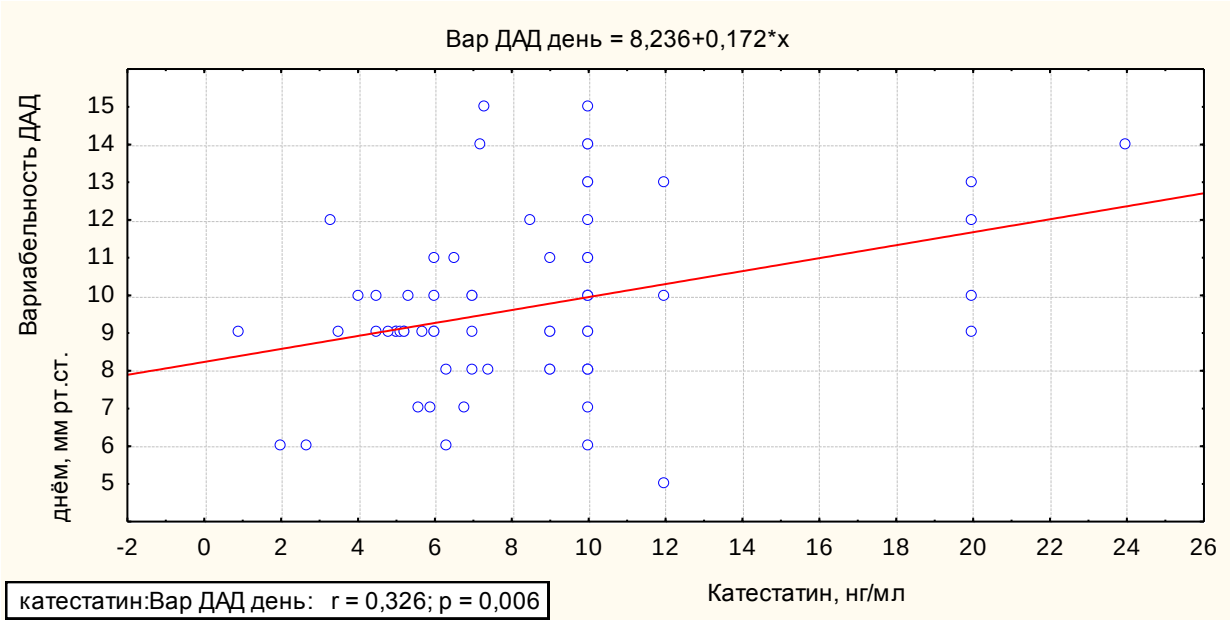

Рисунок 4. Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) с вариабельностью ДАД днём (мм рт.ст.) в группе 2

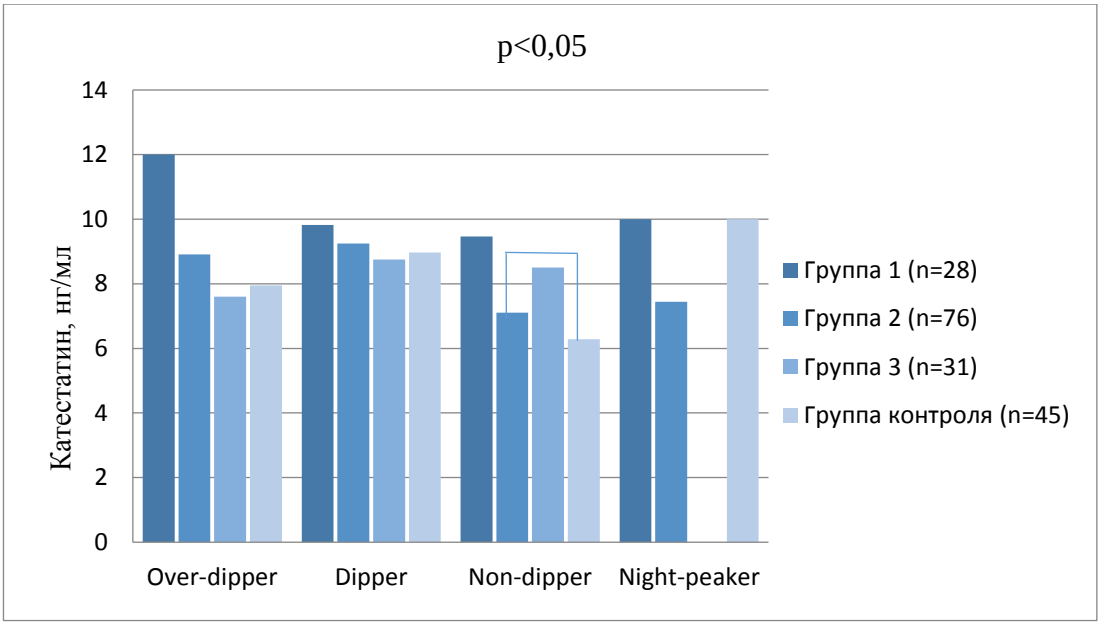

Рисунок 5. Катестатин (нг/мл) пациентов с одноимённым типом циркадного профиля ДАД

Пациенты групп 1 и 2 имели большие значения ВУП в сравнении с группой контроля (Таблица 4), а пациенты 3 группы имели наименьшие значения этого показателя в сравнении с другими группами и группой контроля, хотя статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$). Во всех группах показатели ВУП не превышали нормативного значения. В группе 3 выявлены взаимосвязи плазменного катестатина и ВУП ($r=-0,745$; $p=0,002$).

Данные ХМ ЭКГ пациентов представлены Таблицей 5.

Таблица 5. Данные ХМ ЭКГ пациентов

Показатель	Группа контроля (n=45)	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
SDNN все время, мс	142,93±38,69	170,33±55,24*	147,88±41,92	136,85±35,51#
SDNN день, мс	112,35±27,25	136,33±42,34*	118,89±32,77	113,37±29,87#
SDNN ночь, мс	111,02±36,85	130,81±32,08	112,56±37,98	100,85±23,70#
SDANN все время, мс	124,93±37,24	145,61±54,22	127,86±38,58	118,48±32,23#
SDANN день, мс	89,42±22,47	109,72±39,12*	96,91±28,79	93,63±26,29
SDANN ночь, мс	73,65±31,40	79,25±21,68	71,70±28,15	64,23±16,39#
rMSSD все время, мс	35,14±15,76	45,67±19,08*	34,82±16,99**	30,56±12,55#
rMSSD день, мс	29,51±12,63	38,72±16,74*	29,86±15,23**	26,85±11,74#
rMSSD ночь, мс	46,33±24,32	60,50±28,65	45,06±23,24**	37,38±16,11#
pNN50 все время, %	11,91±10,26	18,44±11,71*	11,35±10,70**	9,59±8,42#
pNN50 день, %	8,35±8,14	13,83±10,51*	8,00±9,01**	7,04±7,35#
pNN50 ночь, %	21,49±17,77	31,13±17,81	20,33±16,57**	15,77±12,93#
LF все время, мс²	1930,12±1122,43	2871,72±1650,03*	1783,00±1202,67**	1557,70±945,33#
LF день, мс²	1730,21±1071,79	2586,89±1701,00*	1512,74±1057,29**	1368,04±890,22#
LF ночь, мс²	2401,00±1618,00	3480,38±1947,13*	2360,18±1807,77**	1958,08±1213,00#
HF все время, мс²	528,28±482,21	805,00±687,60	437,43±369,07**	387,22±372,58#
HF день, мс²	370,93±354,56	618,28±597,57*	308,62±262,65**	304,00±317,34#
HF ночь, мс²	845,79±849,39	1224,63±986,36	715,16±649,64**	546,85±565,13#
nHF все время, %	19,67±8,39	20,61±6,32	18,63±6,78	18,44±8,72
nHF день, %	16,44±5,79	17,61±4,80	16,12±6,33	16,70±8,56
nHF ночь, %	23,47±12,61	24,44±7,97	22,28±8,86	19,46±8,45
LF/HF все время	5,24±3,12	4,26±1,52	5,20±2,82	5,80±3,57
LF/HF день	6,07±3,02	5,05±1,68	6,20±3,15	6,65±4,31
LF/HF ночь	4,87±3,79	3,50±1,45	4,42±2,96	5,23±3,03#

Примечание: * − статистически значимые различия (p<0,05) между группой контроля и группами больных, ** − статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 2 группами пациентов, # − статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 3 группами, ## − статистически значимые различия (p<0,05) между 2 и 3 группами пациентов.

У больных ГБ выявлены взаимосвязи концентраций катестатина с показателем парасимпатического тонуса nHF (Рисунок 6) в течение всего времени наблюдения (r=-0,202; p=0,040) и днём (r=-0,215; p=0,028).

В группе 2 выявлены взаимосвязи концентраций катестатина с показателем вагосимпатического баланса LF/HF (Рисунок 7) в течение всего времени наблюдения (r=0,301; p=0,020) и днём (r=0,311; p=0,015).

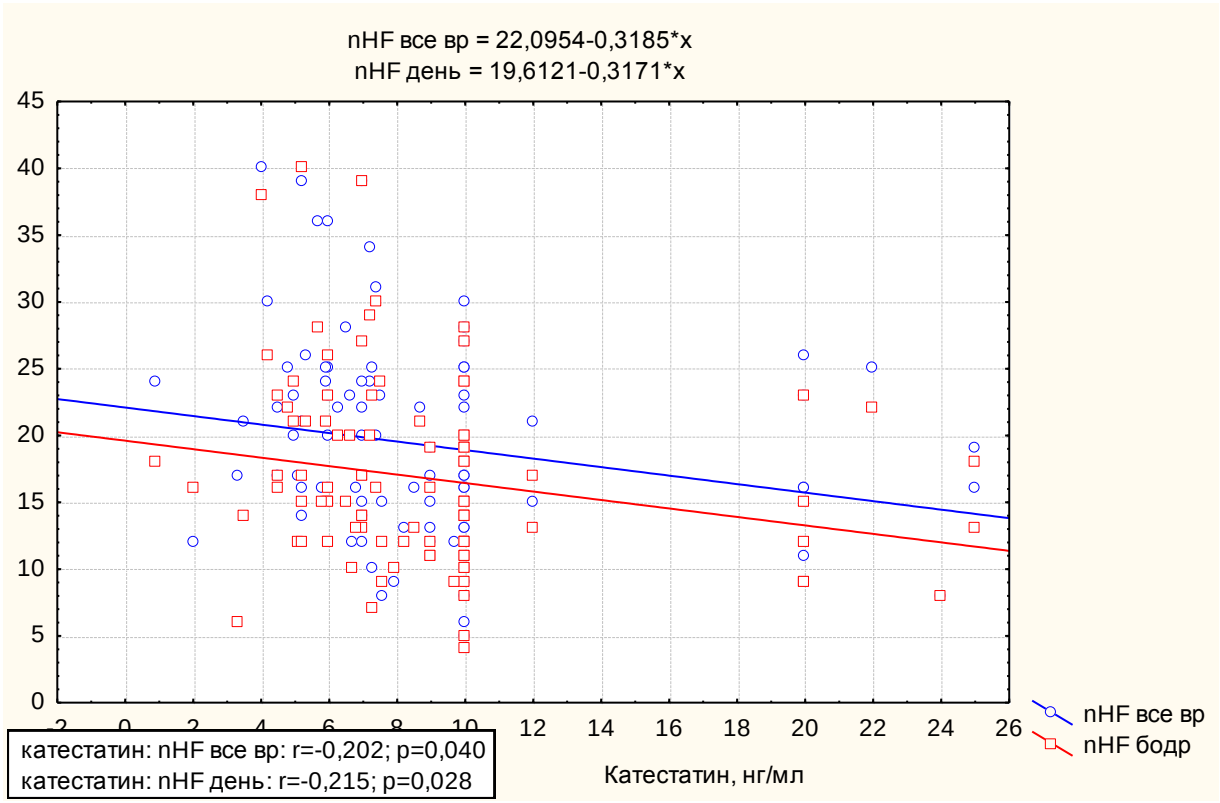

Рисунок 6. Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) и nHF (%) в течение всего времени наблюдения и днём у больных ГБ

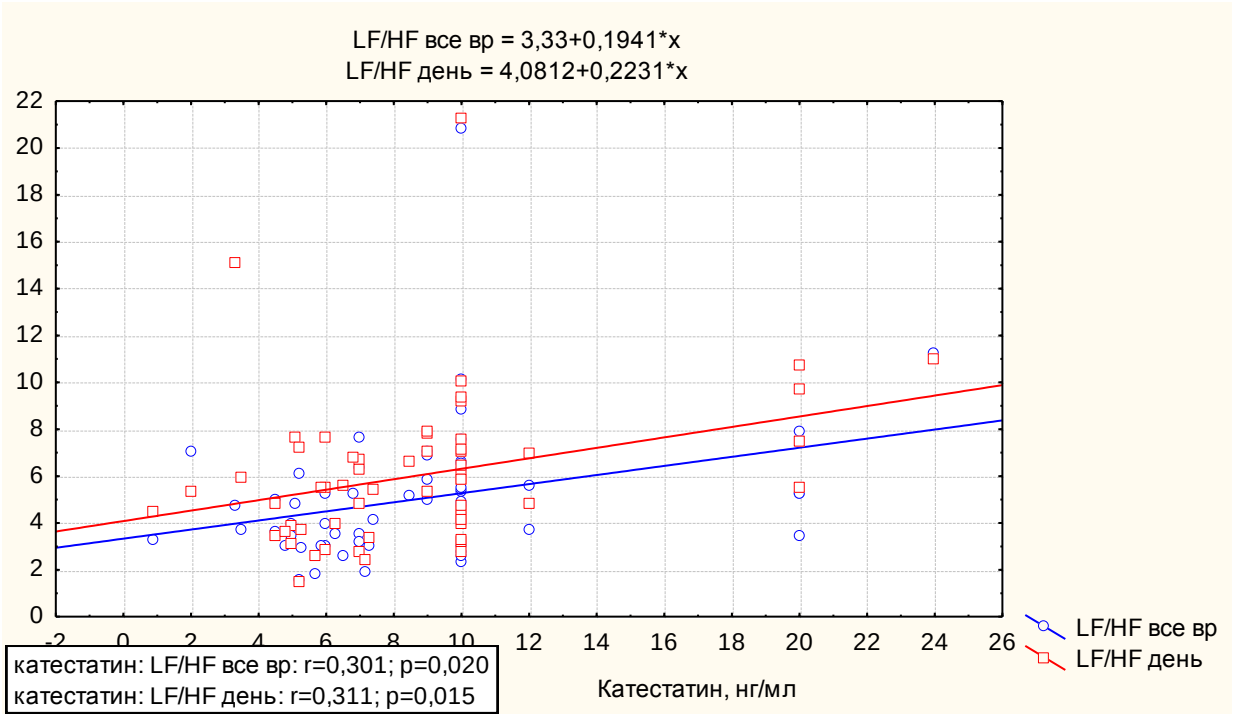

Рисунок 7. Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) и LF/HF в течение всего времени наблюдения и днём в группе 2

Катестатин и показатели парасимпатического тонуса: nHF в течение всего времени наблюдения (r=-0,318; p=0,013) и в дневное время (r=-0,342; p=0,008), pNN50 днём (r=-0,270; p=0,037) обратно взаимосвязаны (Рисунки 8, 9).

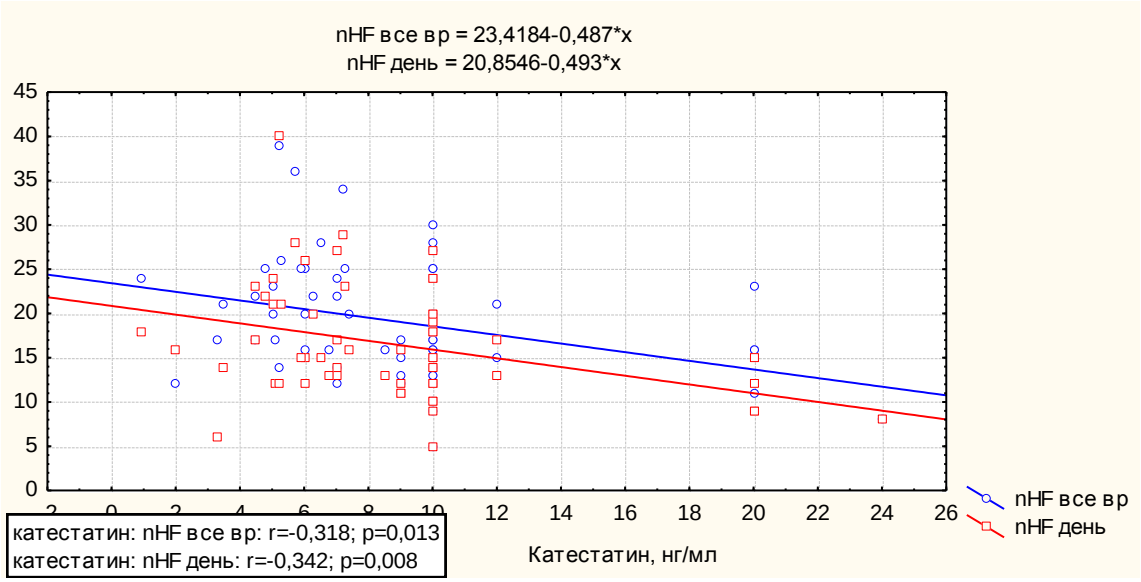

Рисунок 8. Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) и nHF (%) в течение всего времени наблюдения и днём в группе 2

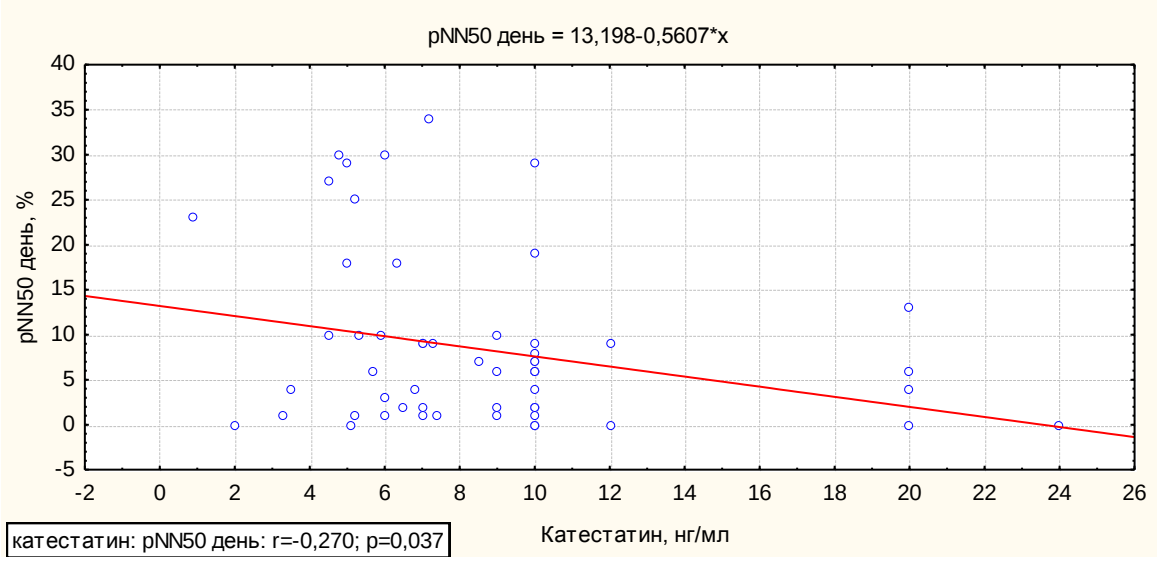

Рисунок 9. Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) и pNN50 (%) в дневное время в группе 2

Полученные результаты объясняются физиологическими эффектами: в ответ на нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС катестатин компенсаторно выделяется избыточно, пытаясь его восстановить, поэтому в группе 1 наблюдаются наименьшие значения отношения LF/HF, характеризующего вагосимпатический баланс ($p>0,05$), наибольшие значения pNN50 ($p<0,05$), характеризующего парасимпатический отдел ВНС. Компенсаторным избыточным выбросом катестатина в ответ на избыточный выброс катехоламинов за счет преобладания симпатического тонуса объясняются и полученные положительные корреляционные взаимосвязи катестатина с показателем вагосимпатического баланса LF/HF и отрицательные – с показателями парасимпатического тонуса nHF и pNN50.

Далее по мере прогрессирования ГБ, происходит срыв компенсаторных механизмов: катестатин не оказывает буферного действия на ингибирование избыточного выброса катехоламинов в полной мере, поэтому у пациентов 2 и 3 групп ВСР снижена.

Корреляционный анализ данных выявил взаимосвязи концентраций катестатина и ТКИМ ОСА слева (Рисунок 10) в группе 2 (r=-0,246; p=0,040).

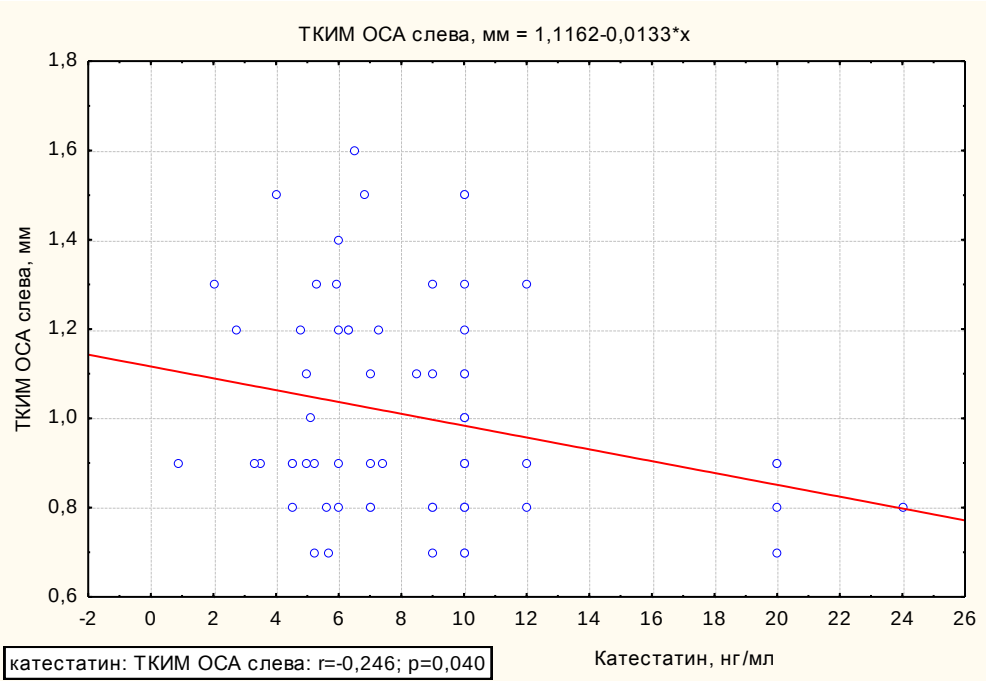

Рисунок 10. Корреляционные взаимосвязи концентраций катестатина (нг/мл) с ТКИМ ОСА слева (мм) в группе 2

Данные ЭхоКГ пациентов представлены Таблицей 6. У пациентов с ГБ выявлены корреляционные взаимосвязи концентраций катестатина с КДО ЛЖ (r=0,827; p=0,011). Внутригрупповой корреляционный анализ выявил взаимосвязи концентраций катестатина и ТЗСЛЖ (r=-0,523; p=0,045), ТМЖП (r=-0,523, p=0,045) в группе 2 в диастолу.

По формуле ASE: ММЛЖ=0,8×[1,04×(КДР+ТМЖПд+ТЗСЛЖд)^3-КДР^3]+0,6 грамм вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г). По формуле D. DuBois, E.F. DuBois 1916 определяли площадь поверхности тела (ППТ, м^2), по формуле ИММЛЖ=ММЛЖ/ППТ − индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м^2). Для оценки функциональных особенностей и прогноза определяли тип геометрии ЛЖ и по формулам ИОТ=(ТМЖПд+ТЗСЛЖд)/КДР рассчитывали относительную толщину его стенок (ИОТ) [М.Н. Алехин, 2018; C. Mitchell et al., 2018]. Типы геометрии ЛЖ во всех исследуемых группах представлены Таблицей 7.

У пациентов с нормальной геометрией сердца были получены статистически значимо большие (p=0,04) концентрации катестатина в сравнении с пациентами с ремоделированием ЛЖ (9,05±5,12 vs 7,49±3,62 нг/мл соответственно). Корреляционный анализ данных выявил взаимосвязь концентраций катестатина и ремоделирования ЛЖ (r=-0,171, p=0,042).

Статистически значимых различий между исследуемыми группами и в сравнении с группой контроля по показателям СКФ, креатинина и МАУ не выявлено (p>0,05); статистически значимых взаимосвязей с катестатином не выявлено (p>0,05).

Таблица 6. Данные ЭхоКГ пациентов

Показатель	Группа контроля (n=45)	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
ЛП, мм	35,56±3,17	37,17±3,40	37,80±3,28*	38,80±4,99*
КСР ЛЖ, мм	32,36±2,57	33,39±3,66	33,78±3,08*	33,07±3,57
КДР ЛЖ, мм	50,18±3,74	51,89±3,94	51,88±4,25*	50,77±3,97
КСО ЛЖ, мл	42,26±7,81	47,13±11,77	47,07±10,16*	45,85±11,62
КДО ЛЖ, мл	119,58±20,45	130,50±24,19	129,53±24,38*	125,63±22,51
ТМЖПс, мм	12,86±1,06	13,00±1,50	13,95±1,46*,**	14,40±1,63*,#
ТМЖПд, мм	8,73±1,16	8,94±0,94	10,12±2,17*,**	10,98±1,92*,#
ТЗСЛЖс, мм	12,78±0,97	12,89±1,49	13,86±1,38*,**	14,47±1,50*,#,##
ТЗСЛЖд, мм	8,73±1,12	8,78±0,88	10,17±1,74*,**	11,00±1,80*,#,##
ММЛЖ, г	177,30±43,00	188,24±45,72	240,53±75,87*,**	258,47±81,66*,#
ППТ, м^2	1,97±0,17	2,07±0,13*	2,04±0,16*	2,07±0,20*
ИММЛЖ, г/м^2	89,80±19,41	92,59±18,04	117,06±31,86*,**	123,25±30,86*,#
ИОТ ЛЖ	0,35±0,05	0,35±0,05	0,40±0,07*,**	0,44±0,07*,#,##

Примечание: * − статистически значимые различия (p<0,05) между группой контроля и группами больных, ** − статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 2 группами пациентов, # − статистически значимые различия (p<0,05) между 1 и 3 группами, ## – статистически значимые различия (p<0,05) между 2 и 3 группами пациентов.

Таблица 7. Типы геометрии ЛЖ во всех исследуемых группах, %

Группы / Тип геометрии ЛЖ	Группа контроля (n=45)	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
Нормальная геометрия	77,8	77,8	50	29
Концентрическое ремоделирование	11,2	11,1	6,5	9,7
Концентрическая гипертрофия	4,4	–	29	48,4
Эксцентрическая гипертрофия	6,6	11,1	14,5	12,9

Одним из достоинств математических методов статистического анализа с помощью ЭВМ является возможность получения решающих правил диагностики прогнозирования течения болезни, ее исходов, осуществляемая математической моделью. Для получения решающего правила прогнозирования использовался дискриминантный анализ, выполняемый в три этапа: формирование матрицы наблюдений, выработка линейного уравнения прогнозирования и оценка его информативности.

Для прогноза ССР у больных ГБ нами было проанализированы данные обследований 80 пациентов, на основании которых пациенты были отнесены к группам среднего, высокого и очень высокого риска ССО. Всего в решающее уравнение вошло 12 признаков.

Уравнения прогнозирования ССР у больных ГБ согласно линейным классификационным функциям Фишера представляло собой следующее три равенства (по одному на каждую классифицируемую группу):

$G(x)=b_0+b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+b_3x_3+b_4x_4+b_5x_5+b_6x_6+b_7x_7+b_8x_8+b_9x_9+b_{10}x_{10}+b_{11}x_{11}+b_{12}x_{12}$, где:

x_1 – концентрация катестатина, нг/мл;

x_2 – диаметр (d) ОСА справа, мм;

x_3 – ТКИМ ОСА справа, мм;

x_4 – максимальная скорость в ОСА справа (V_{max}), м/с;

x_5 –диаметр ОСА слева, мм;

x_6 – максимальная скорость в ОСА слева, м/с;

x_7 – вариабельность САД днём, мм рт.ст.;

x_8 – вариабельность ДАД днём, мм рт.ст.;

x_9 – вариабельность САД ночью, мм рт.ст.;

x_{10} – вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.;

x_{11} – ИММЛЖ, г/м^2;

x_{12} – ИОТ ЛЖ.

При этом коэффициенты b_0–b_n для каждой из k групп риска ССО различные (Таблица 8). На основании этих коэффициентов в дальнейшем был разработан калькулятор для оценки риска ССО.

Таблица 8 Коэффициенты линейных классификационных функций Фишера для расчета сердечно-сосудистого риска

Показатель	Риск		
	Норма	Средний риск	Высокий риск
Катестатин, нг/мл	1,07	1,02	0,99
d ОСА справа, мм	14,77	14,25	14,82
ТКИМ ОСА справа, мм	49,08	46,53	53,91
V_{max} ОСА справа, м/с	38,92	21,04	27,39
d ОСА слева, мм	11,57	10,76	10,36
V_{max} ОСА слева, м/с	165,91	180,55	177,67
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	0,32	0,39	0,67
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	0,98	1,30	0,89
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	1,91	1,80	1,75
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	-0,35	-0,25	-0,16
ИММЛЖ, г/м^2	-0,18	-0,18	-0,15
ИОТ ЛЖ	0,81	0,87	0,95
Константа	-223,33	-214,06	-229,32

Суммарная прогностическая корректность классификации составила 66,7%. Качество прогнозирования высокого риска ССО по сравнению со средним (с нормой) согласно

разработанной дискриминантной модели имело чувствительность 72,7% и специфичность 62,6%. Прогнозирование очень высокого риска ССО по сравнению с объединённой группой среднего и высокого риска имело лучшие характеристики, а именно: чувствительность 71,4% и специфичность 88%.

Полученные нами в ходе исследования данные легли в основу разработанной компьютерной программы прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018613817 «Программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина»). Данная программа представляет собой компьютерный анализатор. В автоматическом режиме проводится анализ совокупности параметров и прогнозируется риск ССО. Предложенная программа предназначена для использования в клинической практике врачей терапевтов и кардиологов.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с гипертонической болезнью среднего и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и отягощённым по гипертонической болезни наследственным анамнезом имели статистически значимо большие ($p<0,05$) концентрации катестатина в сравнении с лицами группы контроля, чей наследственный по гипертонической болезни анамнез также был отягощён. Выявлены взаимосвязи концентраций катестатина с отягощённым по гипертонической болезни анамнезом внутри групп пациентов с гипертонической болезнью среднего ($r=0,555$; $p=0,049$) и высокого ($r=-0,285$; $p=0,027$) сердечно-сосудистого риска.

2. Доказано участие катестатина в сердечно-сосудистом ремоделировании, опосредованном артериальной гипертонией: в группе пациентов с гипертонической болезнью высокого сердечно-сосудистого риска получены отрицательные корреляции концентраций катестатина и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии слева ($r=-0,246$; $p=0,040$). Внутригрупповой корреляционный анализ выявил взаимосвязи концентраций катестатина и толщиной задней стенки левого желудочка ($r=-0,523$; $p=0,045$) и толщиной межжелудочковой перегородки ($r=-0,523$, $p=0,045$) в группе 2 в диастолу. У пациентов с нормальной геометрией сердца были получены статистически значимо большие ($p=0,04$) концентрации катестатина в сравнении с пациентами с ремоделированием левого желудочка (9,05±5,12 vs 7,49±3,62 нг/мл соответственно).

3. Выявлены статистически значимые взаимосвязи концентраций катестатина с показателями, характеризующими риск сердечно-сосудистых осложнений: вариабельностью диастолического артериального давления днём у пациентов с гипертонической болезнью ($r=0,218$; $p=0,022$) и в группе 2 ($r=0,326$; $p=0,006$) и величиной утреннего подъёма ($r=-0,745$; $p=0,002$).

4. Разработанная математическая модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина в качестве независимых предикторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью включает 12 признаков: концентрацию катестатина, диаметр общей сонной артерии и максимальную скорость в ней с обеих сторон, толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии справа, вариабельность систолического и диастолического артериального давления днём и ночью, индексированную массу миокарда

левого желудочка, индекс относительной толщины левого желудочка. Суммарная прогностическая корректность классификации составила 66,7%, что демонстрирует хорошее качество модели и возможность ее применения для стратификации риска больных гипертонической болезнью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с гипертонической болезнью рекомендовано определение плазменного катестатина для выявления группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений с целью профилактики возможных осложнений и интенсификации мониторинга.

2. К предикторам риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью относятся концентрация катестатина, нг/мл; диаметр общей сонной артерии справа, мм; толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии справа, мм; максимальная скорость в общей сонной артерии справа и слева, м/с; диаметр общей сонной артерии слева, мм; вариабельность систолического и диастолического артериального давления днём и ночью, мм рт.ст.; индексированная масса миокарда левого желудочка, г/м^2; индекс относительной толщины стенок левого желудочка, - которые необходимо учитывать в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью.

3. Для оценки сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью целесообразно применение разработанного калькулятора (программа для ЭВМ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования в данной области призваны определить место катестатина как маркера стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью, а также необходимость его серийного измерения. Требуется дальнейшее изучение ассоциации маркеров поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью с биомаркерами других патогенетических классов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Губарева, Е.Ю. Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров вариабельности сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью [Текст] / Е.Ю. Губарева, Н.Н. Крюков, И.В. Губарева // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24(1). – С. 12–17.

2. Хромогранин А как потенциальный маркер сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью [Текст] / Е.Ю. Губарева, Н.Н. Крюков, И.В. Губарева, О.В. Желтякова, И.Д. Мартыненко // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5–6. – С. 108–113.

3. Роль катестатина в формировании суточного профиля артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью [Текст] / Е.Ю. Губарева, Н.Н. Крюков, И.В. Губарева, О.В. Желтякова, И.Д. Мартыненко // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 3(18). – С. 41–50.

4. Губарева, Е.Ю. Катестатин как новый маркер сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью [Текст] / Е.Ю. Губарева, Н.Н. Крюков, И.В. Губарева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 4(156). – С. 111–116.

5. **Губарева, Е.Ю.** Катестатин и VEGF-A в качестве предикторов поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью [Текст] /

Е.Ю. Губарева // Аспирантские чтения – 2018. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» / Ред. кол.: Г.П. Котельников, Ю.В. Щукин, И.Л. Давыдкин и др. – Самара: ООО «Офорт» : ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, 2018. – С. 28.

6. Крюков, Н.Н. Роль катестатина и VEGF-A в формировании суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью [Текст] / Н.Н. Крюков, И.В. Губарева, **Е.Ю. Губарева**, С.М. Стуров, А.Ю. Кибардин // Материалы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2018. – С. 34.

7. **Губарева, Е.Ю.** Плазменный уровень катестатина у пациентов с гипертонической болезнью и различным риском сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / **Е.Ю. Губарева,** И.В. Губарева, Е.В. Добычина, Н.Н. Крюков, А.Н. Щепалина // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (с международным участием). Новые технологии – в практику здравоохранения. – Москва, 2018. – С. 445.

8. **Губарева, Е.Ю.** Плазменный уровень катестатина и циркадный профиль артериального давления пациентов с гипертонической болезнью [Текст] / **Е.Ю. Губарева**, Н.Н. Крюков, И.В. Губарева, О.В. Желтякова, Ю.В. Ундерович, Т.Э. Слепова // Материалы VI международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 207.

9. **Gubareva, E.** Features of catestatin in patients with essential hypertension [Text] / **E. Gubareva,** I. Gubareva, N. Kryukov // Cardiovascular Research. – 2018. – Vol. 114(Suppl. 1). – P. S77–S77.

10. **Губарева, Е.Ю.** Новые возможности стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью [Текст] / **Е.Ю. Губарева**, Н.Н. Крюков, И.В. Губарева, И.А. Тюрина, С.Н. Горбачевская // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы материалы VI Всероссийской конференции. – Самара, 2017. – С. 17.

11. Крюков, Н.Н. Вклад катестатина в формирование сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью [Текст] / Н.Н. Крюков, И.В. Губарева, **Е.Ю. Губарева**, О.В. Желтякова, И.А. Тюрина, Ю.В. Ундерович // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы материалы VI Всероссийской конференции. – Самара, 2017. – С. 32.

12. **Губарева, Е.Ю.** Плазменный уровень катестатина у пациентов с гипертонической болезнью разного сердечно-сосудистого риска [Текст] / **Е.Ю. Губарева** // Аспирантские чтения – 2017. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны». – Самара: Издательство ООО «Офорт»,2017. – С. 53.

13. Крюков, Н.Н. Хромогранин А и его производные как маркеры сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью [Текст] / Н.Н. Крюков, **Е.Ю. Губарева**, И.В. Губарева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Кардиология 2017: профессиональное образование, наука, инновации. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 348.

ПАТЕНТЫ РФ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, ПРОГРАММА ДЛЯ ЭВМ И РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018613817 Программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина / Губарева Е.Ю. (РФ), Крюков Н.Н. (РФ), Губарева И.В. (РФ), Мартыненко И.Д. (РФ). – Заявка №2018610801, дата поступления 30 января 2018 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 22 марта 2018 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ − артериальная гипертония
АД – артериальное давление
ВНС – вегетативная нервная система
ВСР – вариабельность сердечного ритма
ВУП – величина утреннего подъёма
ГБ – гипертоническая болезнь
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИОТ ЛЖ – индекс относительной толщины стенок левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
МАУ – микроальбуминурия
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПООГ – поражение органов-мишеней, опосредованное гипертонией
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ФР – факторы риска
ХгА – хромогранин А
ХС – холестерин
ХС ЛПВП − липопротеины высокой плотности
ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЭКГ − электрокардиограмма
ЭхоКГ − эхокардиография
ASE – Американское эхокардиографическое общество
ESC – Европейское общество кардиологов
ESH – Европейское общество по гипертонии
SCORE − Systematic Coronary Risk Evaluation