

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

*На правах рукописи*

**ГУБАРЕВА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА**

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

**14.01.05 – Кардиология**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
заслуженный деятель науки РФ  
доктор медицинских наук, профессор  
Николай Николаевич Крюков**

**Самара 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Артериальная гипертония, гипертоническая болезнь и общий сердечно-сосудистый риск. Современное состояние проблемы.....	11
1.2. Современные представления о катестатине и его роли в регуляции артериального давления.....	14
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование.....	28
2.2. Методы исследования.....	32
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	32
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	33
2.2.3. Методы статистического анализа.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
3.1. Плазменный уровень катестатина в исследуемых группах.....	40
3.2. Особенности СМАД в изучаемых группах и участие катестатина в регуляции суточного профиля АД.....	46
3.3. Особенности ХМ ЭКГ в изучаемых группах и участие катестатина в формировании variability сердечного ритма.....	54
3.4. Взаимосвязь уровня катестатина и поражения органов-мишеней, опосредованного гипертонией, в изучаемых группах.....	60
3.4.1. Оценка сосудистого поражения.....	61
3.4.2. Эхокардиографическое исследование.....	65
3.4.3. Оценка функционального состояния почек.....	67
3.5.1. Математическое моделирование прогноза сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью.....	69
3.5.2 Программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина.....	75

3.5.3 Клинические примеры.....	76
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	80
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **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 [3, 25, 30, 32, 87, 88, 106, 114, 116]. В России распространённость гипертонической болезни (ГБ) превышает 40% [3, 25] 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 ведётся 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 [39, 101, 128, 137], 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» [62, 82, 86] из-за своего ингибиторного по отношению к избыточному выбросу катехоламинов действия [62, 78, 134, 137].

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 сотягощённым анамнезом катестатин был ниже, чем у лиц без особенностей анамнеза [68]. 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 [39, 41, 54, 56, 58, 59, 62, 64, 81, 84, 101, 115, 124, 127, 134, 137], его патогенетическая роль в развитии ГБ и участие в формировании риска ССО у больных остаются дискуссионными.

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 [68, 108, 123, 130].

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 гипертензии 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.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Артериальная гипертония, гипертоническая болезнь и общий сердечно-сосудистый риск. Современное состояние проблемы

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим модифицируемым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире [3, 25, 30, 32, 87, 88, 106, 114, 116].

В 2015 году по данным измерения офисного артериального давления (АД) у 1,13 млрд взрослого населения планеты зарегистрирована АГ [32, 106]. АГ диагностируется у 30-45% населения [114] и у мужчин в сравнении с женщинами чаще (24% и 20% соответственно) [106]. К 2025 году ожидается увеличение числа лиц, больных АГ, до 1,5 млрд [26, 32]. По данным российского исследования ЭССЕ распространённость гипертонической болезни (ГБ) соответствует первому месту в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости: диагностируется у 44% населения и у мужчин в сравнении с женщинами чаще (48,2% и 40,8% соответственно) [3, 25].

10 млн смертей и свыше 200 млн случаев инвалидизаций в 2015 году, неотъемлемо связанных с повышением АД, подтверждают наличие прямой закономерности между АД и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [32, 77, 116]. Как офисные, так и внеофисные значения АД имеют независимую и непрерывную взаимосвязь с частотой некоторых сердечно-сосудистых событий (геморрагического и ишемического инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и заболеваний периферических артерий), а также терминальной почечной недостаточности [32].

Систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. ассоциировано с развитием смертности и инвалидности в  $\sim 70\%$  случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникает вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) (4,9 млн), геморрагических (2,0 млн) и ишемических инсультов (1,5 млн) [32, 77]. Новые данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи АГ с увеличением частоты развития фибрилляции предсердий [16, 32, 85], растёт число сведений, подтверждающих, что повышение АД ассоциируется с когнитивной дисфункцией и деменцией [32, 40, 50].

В 2003 году Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по гипертонии (ESH) по лечению больных с АГ введено понятие общего сердечно-сосудистого риска (ССР) и отмечена его значимость в диагностике и лечении ГБ [79]. Стратификация риска ССО основана на том факте, что большая часть популяции лиц с ГБ имеет помимо повышения АД и другие сердечно-сосудистые ФР [32, 93, 120].

Данные Фремингемского исследования [94] и проекта SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation [32, 73] позволили рассчитать 10-летний риск фатальных ССО, определение которого учитывает клиничко-лабораторные маркеры, включающие ФР, поражение органов-мишеней, опосредованное гипертонией (ПООГ) и ассоциированные клинические состояния. Алгоритм стратификации риска ССО представлен в Рекомендациях ESC и ESH по лечению больных с АГ 2018 года [10, 16, 32, 69]. Опасность развития ССО в течение 10 лет выражается в процентах и соответствует следующим критериям:

- низкий риск –  $< 3\%$  (риск фатального исхода  $< 1\%$ );
- умеренный риск – 3-15% (риск фатального исхода 1-5%);
- высокий риск – 15-30% (риск фатального исхода 5-10%);
- очень высокий риск –  $\geq 30\%$  (риск фатального исхода  $\geq 10\%$ ).

Оценка риска ССО определяет тактику ведения пациента и целесообразность медикаментозной терапии, однако его стратификация представляет существенные трудности.

Во-первых, риск ССО определяется возрастом: пожилые люди всегда имеют высокий абсолютный ССР. У молодых людей даже с явными отклонениями по ФР и повышенным относительным риском ССО, абсолютный риск ССО, наоборот, низкий. Поэтому при расчёте риска ССО необходима поправка на «сердечно-сосудистый возраст риска», используемый HeartScore [31, 32].

Во-вторых, наличие сопутствующего заболевания в шкалах оценки риска ССО часто описывается двоичным способом (например, наличие сахарного диабета – «да/нет»), что не отражает его тяжести и продолжительности. Очевидно, что сахарный диабет в течение длительного периода времени ассоциирован с высоким риском ССО, в то время как риск у пациента с диабетом недавнего начала клинических проявлений является менее очевидным [32, 63].

Третья «головоломка» в оценке риска ССО – цифры АД у пациента, получающего антигипертензивную терапию. При недавно назначенном лечении целесообразно оценивать риск ССО по цифрам АД, которые были зарегистрированы у пациента до того, как была назначена медикаментозная терапия. Если пациент получает длительное лечение, то использование текущих цифр АД неизбежно занижает риск ССО, т.к. они не отражают предыдущих данных риска ССО с более высокими цифрами АД, зарегистрированными у пациента. Кроме того, антигипертензивная терапия не способна полностью обратить ССР вспять, даже при условии хорошего контроля цифр АД [32].

В-четвёртых, как рассчитывать цифры, полученные вне данных измерения офисного АД, по калькуляторам риска, откалиброванным по данным последних?

И, в-пятых, необходимо учитывать, что величина других ФР АГ, как показатели липидного обмена и масса тела, непостоянна, а другие ФР: курение, употребление алкоголя, стресс и др. не поддаются точному расчёту.

Поэтому поиск новых диагностических методик, применение которых способствовало бы улучшению стратификации риска развития ССО у больных ГБ, не теряет своей актуальности. Одним из новых методов определения ССР у пациентов с ГБ является использование биологических маркеров, определение

наличия и/или содержания которых позволило бы с большей долей вероятности прогнозировать риск развития ССО.

Исследования демонстрируют обратную корреляцию плазменных уровней пептида катестатина с фенотипом АГ [39, 101, 128, 137]. Обсуждается его патогенетическая роль в развитии ГБ и возможное использование в качестве маркера стратификации ССР.

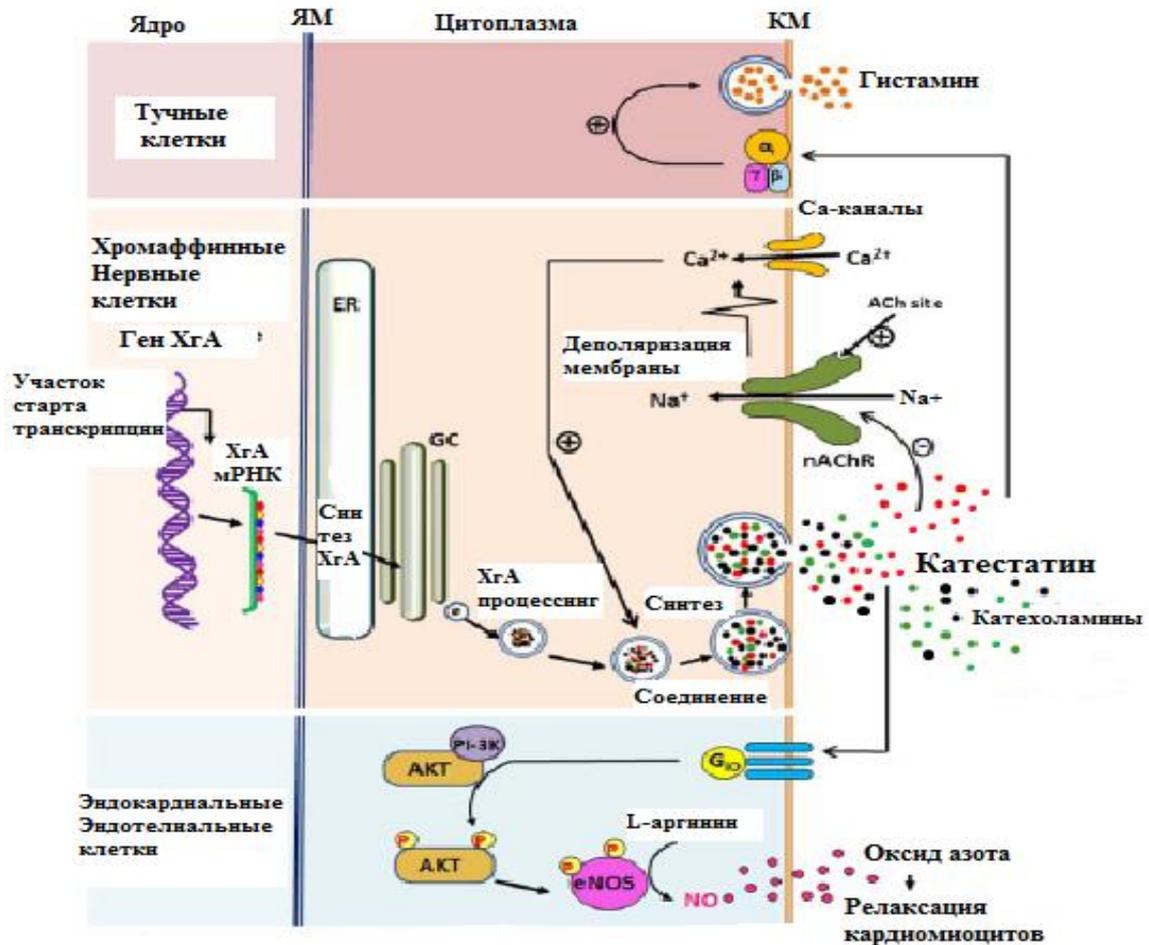
## **1.2. Современные представления о катестатине и его роли в регуляции артериального давления**

В 1997 году в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников был идентифицирован пептид, обладающий ингибиторным по отношению к катехоламинам действием, в честь которого был назван катестатином [62, 78, 134, 137]. Позднее он был обнаружен в секреторных гранулах диффузной нейроэндокринной системы, клетках нервной и слуховой систем, полиморфноядерных нейтрофилах, эпидермальных кератиноцитах и кардиомиоцитах [58, 61, 76, 78].

Катестатин состоит из 21 аминокислотного остатка, образуется в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом гликопротеина хромогранина А (ХГА) и выбрасывается везикулами хромоаффинных клеток совместно с ХГА, АТФ, катехоламинами и нейропептидом Y в результате экзоцитоза, стимулированного эфферентными влияниями [41, 58, 62, 64, 78, 82, 137]. Он рассматривается в качестве буферной системы «катехоламины-катестатин», действие которой направлено против повреждения органов сердечно-сосудистой системы до начала заболевания [33, 41, 54, 62, 78, 82].

Взаимодействуя с разными подтипами н-холинорецепторов (Рисунок 1), катестатин играет роль аутокринного регулятора экзоцитотического выброса катехоламинов, блокируя за счет обратной отрицательной связи оба клеточных

ответа: передачу сигнала (опосредованный н-холинорецепторами вход  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  из внеклеточного пространства в клетку) и секрецию. Он ингибирует внутренний ток реверсивно, неконкурентноспособно, дозо- и вольтажзависимо, предполагая целью открытое состояние канала и образуя комплекс «рецептор-лиганд» [124, 134, 137].



**Рисунок 1.** Механизм образования катестатина и реализуемые им физиологические эффекты [124]

ЯМ – ядерная мембрана, КМ – клеточная мембрана, ХгА – хромогранин А, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, ER – эндоплазматический ретикулум, GC – комплекс Гольджи, АКТ – протеинкиназа В, PI-3K – фосфоинозитид-3-киназа, NO – оксид азота, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, G<sub>q</sub> – белок семейства G-белков, nAChR – н-холинорецепторы, ACh site – локация ацетилхолина

За счет центральных никотин-холинергических синапсов в ядре одиночного пути, в котором заканчиваются афферентные пути барорецепторов сердечно-сосудистой системы, катестатин участвует в механизмах средне-срочной регуляции АД [39, 128, 137]. Возбуждая ГАМК-ергические и глутаматэргические нейроны каудальной и ростральной частей вентролатеральной области продолговатого мозга, пирамидных нейронов центральной амигдалы, он может как увеличивать, так и уменьшать барорецепторную чувствительность [39, 101].

В тучных клетках (Рисунок 1) пептидэргическим сигнальным путем катестатин стимулирует выброс гистамина, который снижает общее периферическое сопротивление сосудов, вызывая их дилатацию, и за счет H1-гистаминовых рецепторов обладает преходящим положительным инотропным действием. Индуцированный катестатином гистаминовый выброс может быть блокирован коклюшным токсином [35, 62, 128, 137].

За счет NO-сигнальных путей (Рисунок 1) миокарда и эндотелия [35, 62, 124, 128, 137] катестатин обладает отрицательным лизитропным и инотропным действием. Ингибируя фосфоламбан и дозозависимо снижая ударный объем и систолический индекс, он снижает силу сердечных сокращений, опосредованно взаимодействуя с  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ -адренорецепторами [62, 128, 137]. Катестатин блокирует положительный инотропизм, вызванный прямой  $\beta$ -адренергической стимуляцией изопреналином. Отрицательный инотропный эффект катестатина может быть отменен агонистами  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ -адренорецепторов, ингибиторами эндотелина, фосфоинозитид-3-киназы, NO-синтазы и цГМФ [35, 62].

У грызунов катестатин подавляет макрофагальный воспалительный ответ, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, выработку коллагена и защищает сердце от повреждения в результате ишемии/реперфузии [54, 56, 58, 84, 115, 137]. У человека катестатин стимулирует миграцию моноцитов и тучных клеток [41, 58, 59, 137] и пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [58, 81, 127, 137].

Таким образом, катестатин обладает антигипертензивным, вазодилататорным, ангиогенным и анти-апоптотическим действием [35, 39, 41, 54, 56, 58, 59, 62, 64,

81, 84, 101, 115, 124, 127, 128, 134, 137]. Учитывая физиологическое действие катестатина в механизмах, реализующих действие триггерных факторов и приводящих к формированию АГ, было предположено, что он участвует в патогенезе АГ, что позволяет рассматривать его в качестве патогенетического фактора ГБ и потенциального маркера риска ССО.

Классическим аргументом в пользу участия катестатина в патогенезе ГБ являются работы N.R Mahapatra и соавторов [86] и R. Liu и соавторов [54].

У мышей с дефицитом экспрессии ХГА (нокаутных) N.R. Mahapatra и соавторами был обнаружен ряд фенотипических изменений, соответствующий ГБ. Было снижено число и размеры хромаффинных гранул, повышено АД и потеряна его суточная вариабельность, увеличена полость и масса левого желудочка (ЛЖ), снижены концентрации катехоламинов, нейропептида Y и АТФ надпочечников, повышены плазменные концентрации катехоламинов и нейропептида Y и соотношение катехоламинов к АТФ в хромаффинных гранулах. Только введение экзогенного катестатина могло вернуть животным нормальное АД [86].

R. Liu и соавторами высказано предположение о том, что катестатин является фактором защиты ПООГ и влияет на их пролиферативные изменения, в особенности на интерстициальное отложение коллагена. В опытах на спонтанно гипертензивных крысах экзогенное введение катестатина снижало АД, индекс массы миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ, объемные доли коллагена на 30% в сердце, 25% в сосудах и 10% в почках, значимое снижение толщины комплекса интима-медиа и экспрессии пролиферативных генов, включая циклин А, ki67, ядерный антиген клеточной пролиферации, в брюшной аорте [54].

Исследованиями продемонстрировано наследование плазменных концентраций катестатина и генетический вклад в общую межиндивидуальную вариабельность экспрессии, секреции и его ферментативного формирования [38, 46, 52, 55, 68, 105, 137], что позволяет рассматривать катестатин в качестве промежуточного фенотипа в анализе генетического риска ССЗ.

Из-за огромной разницы генетической структуры разных этнических групп во всем мире иррационально обобщать эффект аллеля в популяции, однако совершенно очевидна взаимосвязь Gly364Ser аллеля катестатина, одного из встречающихся в естественных условиях вариантов одиночного нуклеотидного полиморфизма, с риском развития АГ и патогенезом ГБ [33, 38, 52, 55, 105, 137].

По данным F. Rao и соавторов, у южно-американской популяции в сравнении с основным аллелем катестатина носительство Gly364Ser аллеля повышает барорецепторную чувствительность, увеличивает сердечный парасимпатический индекс и снижает симпатический сердечный индекс [52].

A. Mir Saiful с соавторами, смоделировав человеческий генотип Gly364Ser аллеля катестатина на мышах, выявили аналогичный фенотип: снижение концентрации катехоламинов крови, повышенный уровень ХС ЛПВП, ослабленный стрессорный ответ и повышенную барорецепторную чувствительность, что подтверждало возможную роль Gly364Ser аллеля катестатина в качестве фактора, снижающего риск развития АГ в южно-американской популяции [38].

В индийской и японской популяциях носительство аллеля Gly364Ser, наоборот, было фактором, увеличивающим риск развития АГ. В обеих популяциях у носителей Gly364Ser аллеля отмечено повышение САД в сравнении с основным аллелем [33, 55, 105].

В индийской популяции риск развития ГБ объясняется снижением эндотелиальной продукции оксида азота у носителей аллеля за счет нарушения взаимодействия с  $\beta$ 2-адренорецепторами в сравнении с основным аллелем [55], другое исследование продемонстрировало снижение плазменных концентраций эпинефрина и норэпинефрина и десенсбилизацию блокирования н-холинорецепторов в сравнении с основным аллелем [105].

В японской популяции Gly364Ser аллель взаимосвязан с пульсовым давлением и увеличением индекса артериальной жесткости сосудистой стенки, что предполагает инициацию и/или прогрессирование атерогенеза и АГ [33].

В. Venyamin и соавторы, выполняя геномное исследование американской и австралийской популяций, идентифицировали локусы rs4253311 ( $p=3,40 \times 10^{-30}$ ) и rs2731672 ( $1,85 \times 10^{-19}$ ) хромосом 4q35 и 5q34, влияющие на концентрацию катестатина. Гены этих участков содержат протеолитические ферменты калликреин и фактор XI [89]. В хромоаффинных клетках ХГА и калликреиновые пептиды со-локализованы в гранулах катехоламинов. Методом масс-спектрометрии доказано, что калликреин участвует в образовании катестатина из ХГА [89]. Известно, что сниженная активность калликреин-кининовой системы может играть роль в развитии АГ и низкая экскреция калликреина с мочой у детей – важный генетический маркер, связанный с семейным анамнезом ГБ [12]. Таким образом, исследование В. Venyamin и соавторов косвенно подтверждает участие катестатина в патогенезе ГБ.

Исследованиями продемонстрирована взаимосвязь катестатина с ФР АГ: полом, возрастом, индексом массы тела (ИМТ), показателями липидного профиля (ХС ЛПВП, триглицериды), глюкозой и лептином [53, 68, 75, 105, 130, 137].

В исследовании D.T. O'Connor и соавторов концентрации катестатина снижались с возрастанием ИМТ ( $p < 0,001$ ) и концентраций лептина плазмы ( $p = 0,003$ ), статистически высокозначимо взаимосвязанных между собой ( $p < 0,001$ ) [68]. G.K. Vandyopadhyay с соавторами предполагают, что за счет  $\alpha$ -адренорецепторной блокады и увеличения передачи сигналов лептиновыми рецепторами катестатин способствует липолизису и окислению жирных кислот: у мышей с дефицитом экспрессии лептина катестатин повышал лептин-индуцированную передачу импульсов в жировой ткани [53].

B.S. Sahu с соавторами отметили значимую взаимосвязь аллеля катестатина Gly364Ser и повышения плазменных триглицеридов и глюкозы [105]. В исследовании M.E. Durakoğlu и соавторов обнаружена обратная статистически высокозначимая взаимосвязь катестатина с повышением концентраций триглицеридов ( $r = -0,317$ ;  $p = 0,002$ ) и значимая – с увеличением массы ЛЖ ( $r = -0,230$ ;  $p = 0,034$ ) [130].

Повышенные концентрации катестатина и ХС ЛПВП были статистически значимо взаимосвязаны ( $1,91 \pm 0,37$ ,  $2,26 \pm 0,79$  и  $3,1 \pm 1,23$  нг/мл у пациентов с ХС ЛПВП  $<40$ ,  $40-60$  и  $>60$  мг/дл соответственно). Множественная линейная регрессия выявила статистически значимые корреляции катестатина с возрастом (бета:  $0,20$ ;  $p=0,041$ ) и высокосвязанные – с ХС ЛПВП (бета:  $0,390$ ;  $p<0,001$ ). Мужской пол (бета:  $-0,330$ ;  $p=0,001$ ) и плазменный катестатин (бета:  $0,299$ ;  $p=0,002$ ) были статистически высокосвязаны с ХС ЛПВП. Таким образом, сосуществование низких концентраций катестатина и ХС ЛПВП может обеспечивать вероятный механизм прогностического значения ХС ЛПВП с повышенным риском АГ и ССО [130].

В 2018 году опубликованы первые данные, свидетельствующие о роли катестатина в развитии атеросклероза, индуцированного макрофагами. М. Kojima с соавторами было продемонстрировано подавление катестатином воспалительного ответа эндотелиальных и макрофагальных клеток и образования пенистых клеток. Катестатин уменьшает миграцию, пролиферацию и образование коллагена и увеличивает продукцию фибронектина и эластина в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [58].

D.T. O'Connor с соавторами выявили снижение концентраций катестатина как у пациентов с ГБ, так и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей в сравнении с группой контроля ( $p=0,024$ ). 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. Дополнительно к уменьшению концентраций катестатина лица с семейным по ГБ анамнезом имели больший выброс эpineфрина ( $p=0,037$ ) и усиление прессорных реакций на холодовой стресс ( $r=-0,184$ ,  $r(2)=0,034$ ,  $n=211$ ,  $p=0,007$ ) [68].

W. Ronghua с соавторами выявлено снижение концентраций катестатина у пациентов с ГБ в сравнении с группой контроля. Пациенты с ГБ в зависимости от степени повышения АД были распределены на группы: у пациентов с АГ 3 степени отмечалось повышение концентраций катестатина и отношения

катестатина к норэпинефрину ( $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами с АГ 1 и 2 степени, и концентрации катестатина незначимо ( $p > 0,05$ ) снижались после получения пациентами антигипертензивной терапии. Корреляционный анализ продемонстрировал прямые взаимосвязи катестатина с САД, пульсовым АД и лодыжечно-плечевым индексом [123].

L. Meng и соавторы, измеряя плазменные уровни катестатина и норэпинефрина у пациентов с ГБ и группы контроля, получили другой результат: в сравнении с группой контроля у пациентов с ГБ плазменные уровни катестатина и норэпинефрина были статистически высокозначимо выше ( $p < 0,01$ ). У пациентов с ГБ отношение катестатина к норэпинефрину статистически высокозначимо ниже в сравнении с группой контроля, как и у пациентов с ГБ, имевших гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), в сравнении с пациентами без ГЛЖ ( $p < 0,01$ ) [108].

М.Е. Durakođlugil и соавторы отметили статистически высокозначимое повышение концентрации катестатина у пациентов с ГБ, ранее не получавших медикаментозную терапию, в сравнении с группой контроля ( $p = 0,004$ ). Но с учётом поправки на возраст, пол, вес и рост взаимосвязь потеряла значимость. Внутри группы пациентов с ГБ у женщин отмечалось статистически высокозначимое повышение концентрации катестатина ( $p < 0,01$ ) [130].

Следует отметить факт U-образной взаимосвязи АД с предшественником катестатина, ХГА [71], поэтому, возможно, как недостаток, так и избыток катестатина сопровождается повышением выброса катехоламинов и является ФР развития АГ в будущем [71, 125].

Для решения противоречия, как изменяются концентрации катестатина у больных ГБ, необходимо проведение исследований в разных популяциях с использованием универсальной методики.

Однако совершенно очевидно, что изменение концентраций катестатина может обладать прогностическим значением в раннем развитии АГ и ПООГ [53, 60, 68, 71, 75, 91, 108, 125, 130, 137].

По данным R.M. Salem и соавторов, пациенты с ГБ и терминальной стадией ХПН имеют снижение концентраций катестатина в сравнении с группой контроля [60, 137].

По данным Н. Sun и соавторов, катестатин может быть использован в качестве прогностического маркера у пациентов с ССЗ, получающих гемодиализную терапию. Мультивариабельный логистический регрессионный анализ показал, что повышение концентрации катестатина  $\geq 1,9$  нг/мл было взаимосвязано с риском повышенной смертности (ОШ=6,13, 95% ДИ: 2,54-18,45), получены высокозначимые корреляции катестатина с отношением гипергидратации к массе тела и суточным диурезом ( $r=0,502$ ;  $p<0,001$  и  $r=-0,338$ ;  $p<0,001$ ) [91].

Рядом исследований продемонстрирована взаимосвязь плазменных концентраций катестатина с ассоциированными клиническими состояниями ГБ: хронической окклюзией коронарных артерий [111], инфарктом миокарда (ИМ) [66, 109, 110, 133] и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [57, 112, 129].

W. Xu и соавторы продемонстрировали взаимосвязь плазменных концентраций катестатина с развитием коллатерального коронарного кровообращения. В исследование включались пациенты с хронической окклюзией коронарных артерий ( $n=38$ ) и пациенты без патологии коронарных артерий, составившие группу контроля ( $n=38$ ). Коллатеральный коронарный кровоток у пациентов первой группы оценивался по функциональной классификации коллатералей по Cohen и Rentrop: выделены две подгруппы с хорошим (2-3 балла) и плохим (0-1 баллов) коллатеральным коронарным кровотоком.

Плазменные концентрации катестатина у пациентов с коллатеральным коронарным кровотоком были выше в сравнении с группой контроля ( $1,97\pm 1,01$  vs  $1,36\pm 0,97$  нг/мл,  $p=0,009$ ). Пациенты с хорошим коллатеральным коронарным кровотоком имели более высокие ( $p<0,001$ ) концентрации катестатина и фактора роста эндотелия сосудов в сравнении с подгруппой с плохим коллатеральным коронарным кровотоком ( $2,36\pm 0,73$  vs  $1,61\pm 1,12$  нг/мл,  $p=0,018$ ;  $425,23\pm 140,10$  vs  $238,48\pm 101,00$  пг/мл соответственно). У пациентов с коронарным коллатеральным

кровоотоком получены статистически значимые положительные корреляции плазменного катестатина с функциональной классификацией коллатералей по Cohen и Rentrop ( $r=0,40$ ;  $p=0,013$ ) [111].

Измеряя плазменные концентрации катестатина у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), группа W. Xu и соавторов выявила их взаимосвязи с исходами в отдалённом периоде. Исследование включало 170 пациентов с подозрением на ОКС. Всем пациентам выполнена экстренная коронарная ангиография, по результатам которой пациенты были распределены в три группы: с ИМ с подъемом сегмента ST ( $n=46$ ), с нестабильной стенокардией ( $n=89$ ) и без ишемической болезни сердца (ИБС) ( $n=35$ ), составивших группу контроля. В течение двух последующих лет пациенты наблюдались для оценки основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от ССО, повторный ИМ, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или реваскуляризации.

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ( $0,80\pm 0,62$  нг/мл) и нестабильной стенокардией ( $0,99\pm 0,63$  нг/мл) в сравнении с группой контроля отмечалось статистически высокозначимое снижение концентраций катестатина ( $1,38\pm 0,98$  нг/мл,  $p=0,001$ ). Путем мультивариантной линейной регрессии выявлены взаимосвязи катестатина с ИМТ, наличием АГ и типом ИБС, однако значимых взаимосвязей с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями не выявлено [109].

X. Wang и соавторы выявили, что в сравнении с группой контроля ( $21,4\pm 6,4$  нг/мл,  $n=25$ ) пациенты с ИМ имели статистически высокозначимо более низкие концентрации катестатина при поступлении ( $16,5\pm 5,4$  нг/мл,  $p<0,01$ ) и на седьмой день госпитализации ( $13,8\pm 5,3$  нг/мл,  $p<0,01$ ). Однако на третий день госпитализации у пациентов с ИМ отмечалось статистически высокозначимое повышение концентраций катестатина ( $30,7\pm 12,2$  нг/мл,  $p<0,01$ ). Выявлена статистически высокозначимая обратная корреляция между плазменными уровнями катестатина и норэпинефрина в течение 36 часов от момента начала симптомов ИМ ( $r=-0,302$ ;  $p<0,01$ ) [66].

У пациентов с ИМ при поступлении ( $p < 0,05$ ), на третий ( $p < 0,005$ ) и седьмой день госпитализации ( $p < 0,005$ ), в сравнении с группой контроля L. Meng и соавторами было отмечено повышение плазменных концентраций катестатина, которое может указывать на ремоделирование ЛЖ в течение трех месяцев после перенесённого ИМ [110].

В сравнении с пациентами без ремоделирования пациенты с ремоделированием ЛЖ имели более высокие концентрации мозгового натрийуретического пептида на седьмой день госпитализации ( $p = 0,033$ ) и более высокие концентрации катестатина при поступлении, на третий и седьмой день госпитализации ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,006$ ,  $p = 0,021$  соответственно) [110].

Z. Pei и соавторы оценили прогностическое значение катестатина в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ ( $n = 125$ ): повышение концентраций катестатина обладало прогностическим действием в отношении развития аритмии у пациентов с ИМ ( $p < 0,05$ ) [133].

У пациентов с ХСН ( $n = 228$ ) в сравнении с группой контроля ( $n = 178$ ) L. Liu и соавторы выявили постепенное повышение концентрации катестатина в соответствии с Нью-Йоркской классификацией (NYHA) функционального состояния больных с ХСН. Однако статистически значимых отличий в сравнении с группой контроля у пациентов с I и II функциональным классом NYHA не получено, плазменные концентрации катестатина не отличались у пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса ЛЖ. Мультивариантный анализ показал, что классы сердечной недостаточности по NYHA, этиология ХСН (ишемическая/неишемическая) и расчётная скорость клубочковой фильтрации независимо предсказывали концентрации катестатина ( $p < 0,05$ ) [112].

Группа D. Zhu и соавторов получила противоположный L. Liu и соавторам результат, предположив, что катестатин может использоваться в качестве маркера В стадии АСС/АНА классификации ХСН. У пациентов с ХСН отмечалось постепенное снижение концентрации катестатина на стадиях А, В и С. Обнаружена значимая разница в концентрациях катестатина на стадиях А и В.

Предельное диагностическое значение катестатина для определения В стадии ХСН составило 19,73 нг/мл (90% чувствительность, 50,9% специфичность) [57].

Ф. Peng с соавторами оценили прогностическое значение катестатина у пациентов с ХСН (n=202) с последующим наблюдением в течение 52,5 месяцев. У умерших в течение этого периода пациентов от всех причин смертности, включая ССЗ, плазменные концентрации катестатина были выше в сравнении с выжившими пациентами с ХСН. Согласно регрессионному анализу Кокса высокие плазменные концентрации катестатина предсказывали повышенный риск смерти от всех причин (ОШ=1,84, 95% ДИ: 1,02-3,32, p=0,042) и ССЗ (ОШ=2,4, 95% ДИ: 1,26-4,62, p=0,008). Одновременное повышение концентраций мозгового натрийуретического пептида (ОШ=5,18, 95% ДИ: 1,94-13,87, p=0,001) и катестатина (ОШ=9,19, 95% ДИ: 2,75-30,78, p<0,001) предсказывало высокий риск смерти от всех причин, включая ССЗ [129].

Основываясь на данных обзора клинических и лабораторных исследований, можно сделать вывод, что катестатин взаимосвязан с ССЗ, и его использование в качестве предиктора или маркера ранней диагностики ГБ и ССО возможно. Некоторые исследования показывают, что катестатин может быть использован для прогнозирования осложнений ИМ и ХСН.

В мировой литературе на момент написания диссертации отсутствуют данные исследований того, как в зависимости от риска ССО изменяются концентрации катестатина у больных ГБ, что позволяет считать оправданным дальнейшее проведение исследований для уточнения прогностического значения катестатина у больных ГБ.

В представленной диссертационной работе мы изучили плазменные концентрации катестатина у больных ГБ разного риска ССО и оценили комплексное прогностическое значение этого маркера в стратификации риска ССО у больных ГБ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – профессор Н.Н. Крюков) на базе кардиологического отделения с Центром артериальной гипертензии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО «РЖД» (заведующий отделением – И.А. Тюрина).

Исследованы 400 мужчин, поступивших в кардиологическое отделение с Центром артериальной гипертензии 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 [30, 32] рассчитан риск ССО и сформированы группы: 1 группа (n=28) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе среднего риска развития ССО; 2 группа (n=76) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе высокого риска развития ССО; 3 группа (n=31) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе очень высокого риска развития ССО.

В группу контроля включили репрезентативных по возрасту практически здоровых мужчин с оптимальным и нормальным АД (n=45).

В соответствии с целью и поставленными задачами проводилась серия открытых одномоментных сравнительных исследований.

Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, возраст 30-50 лет, диагноз «гипертоническая болезнь» и согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- пациенты моложе 30 и старше 50 лет;
- симптоматическая (вторичная) АГ;
- ИБС;

- острое нарушение мозгового кровообращения и/или перенесённый ИМ в анамнезе;
- ХСН;
- кардиомиопатии;
- фибрилляция предсердий;
- гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и приобретенные);
- хроническая болезнь почек III-V стадии и почечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- нейроэндокринные опухоли;
- диффузно-токсический зоб;
- гиперпаратиреоз;
- артрит (системный ревматоидный, гигантоклеточный);
- синдром системно-воспалительного ответа;
- хронический атрофический гастрит;
- панкреатит;
- воспалительные заболевания кишечника;
- синдром раздраженного кишечника;
- декомпенсированные заболевания печени и печеночная недостаточность;
- хронические заболевания легких;
- отказ от участия в исследовании.

Применяемые препараты в терапии ГБ у больных исследуемых групп (Таблица 1): ингибиторы ангиотезинпревращающего фермента (периндоприл); блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан);  $\beta$ -адреноблокаторы (небиволол). Все пациенты получали сопоставимое лечение.

**Таблица 1.** Применяемые препараты в терапии гипертонической болезни у больных исследуемых групп, %

Группы	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
Препараты			
иАПФ (периндоприл)	74,99	73,71	74,2
БРА (лозартан, валсартан)	14,3	10,5	12,9
$\beta$ -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 и электрокардиограммы, эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола с определением толщины комплекса интима-медиа, нагрузочные пробы (велозергометрия 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.

### **2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в Таблице 2. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ).

**Таблица 2.** 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 <sup>*,**</sup>	44,1±5,36 <sup>*,#</sup>
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 <sup>2</sup>	25,39±3,71	27,75±3,89 <sup>*</sup>	28,70±3,94 <sup>*</sup>	30,06±5,65 <sup>*</sup>
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 <sup>*</sup>	123,01±7,33 <sup>*</sup>	134,26±11,13 <sup>*,###</sup>
ДАД за сутки, мм рт. ст.	73,41±7,29	75,86±6,44	79,15±6,28	85,41±6,87 <sup>*,###</sup>
ПАД, мм рт.ст.	40,41±3,58	47,78±2,21 <sup>*</sup>	43,86±1,05 <sup>**</sup>	48,85±4,26 <sup>*,###</sup>
ЧСС, уд/мин	68,49±10,09	68,76±10,24	71,97±12,09	73,69±10,55 <sup>*</sup>
ЧСС в покое > 80 уд/мин, %	8,89	5,88	21,1	24,1
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	89,80±19,41	92,59±18,04	117,06±31,86 <sup>*,**</sup>	123,25±30,86 <sup>*,#</sup>
ИОТ ЛЖ	0,35±0,05	0,35±0,05	0,40±0,07 <sup>*,**</sup>	0,44±0,07 <sup>*,###</sup>
ТКИМ ОСА справа, мм	0,88±0,21	0,76±0,10 <sup>*</sup>	0,96±0,21 <sup>*,**</sup>	1,01±0,20 <sup>*,#</sup>
ТКИМ ОСА слева, мм	0,88±0,21	0,78±0,11	1,00±0,23 <sup>*,**</sup>	1,01±0,24 <sup>*,#</sup>
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 <sup>**</sup>	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 <sup>*</sup>
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	102,56±11,25	102,47±12,38	98,88±13,53	102,56±11,25
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.

Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту. Пациенты второй и третьей групп старше пациентов первой группы и группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Во всех исследуемых группах в настоящем или прошлом выявлено табакокурение, наибольший процент курильщиков отмечался во 2 группе – 47,4%, 45,2% – в 3 группе, 38,8% – в 1 группе и 42,2% – в группе контроля.

Во всех исследуемых группах выявлен отягощённый по ГБ наследственный анамнез: 27,8% – в группе 1, 40,8% – в группе 2, 41,9% – в группе 3. 35,6% – в группе контроля.

У исследуемых группы контроля в сравнении с другими группами ИМТ наименьший ( $p < 0,05$ ). Количество пациентов, имевших избыточную массу тела или ожирение, увеличивалось по мере возрастания ССР и составило в исследуемых группах 77,8%, 78,9%, 90,3% соответственно.

Среднесуточные значения САД в группе 3 в сравнении с пациентами 1, 2 групп и группой контроля – наивысшие, среднесуточные значения диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1, 2 групп наивысшие ( $p < 0,05$ ). У пациентов 1 и 3 групп значения пульсового артериального давления (ПАД) больше в сравнении с группой контроля и пациентами 2 группы ( $p < 0,05$ ).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое у пациентов 3 группы статистически значимо больше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля. У 5,88% пациентов 1 группы, 21,1% пациентов 2 группы, 24,1% пациентов 3 группы и 8,89% исследуемых группы контроля ЧСС в покое составила более 80 ударов в минуту.

Индексированная масса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов 2 и 3 групп статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля и пациентами 1 группы. Индекс относительной толщины стенок левого желудочка (ИОТ ЛЖ) у пациентов 3 группы в сравнении со всеми исследуемыми группами наибольший ( $p < 0,05$ ).

Во всех исследуемых группах в сравнении с группой контроля получены статистически значимые различия толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА) справа ( $p < 0,05$ ). В сравнении с пациентами 1 группы, пациенты 2 и 3 групп имели статистически значимо большую ТКИМ ОСА справа ( $p < 0,05$ ). Пациенты 2 и 3 группы имели статистически значимо большую ТКИМ ОСА слева ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля и пациентами 1 группы.

У 71,1% пациентов 2 группы и 19,4% пациентов 3 группы при визуализации выявлено наличие атеросклеротической бляшки со стенозом 20-49%, у 74,2% пациентов 3 группы – наличие атеросклеротической бляшки со стенозом  $> 50\%$ .

В сравнении с 1 группой пациенты 2 группы имели большие значения общего ХС ( $p < 0,05$ ), по остальным показателям липидного профиля (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды) статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Пациенты 3 группы в сравнении с группой контроля имели более высокие концентрации глюкозы ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимых различий по показателям СКФ и микроальбуминурии (МАУ) среди исследуемых групп не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Статистически значимых различий между исследуемыми группами по катестатину не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Клиническая характеристика ГБ у пациентов исследуемых групп представлена Таблицей 3.

Пациенты 3 группы имели больший стаж АГ в сравнении с пациентами 1 и 2 групп. Пациенты 1 группы в равной мере имели 1 и 2 степень АГ и в 100% случаев – 1 стадию АГ. Среди пациентов 2 группы преобладала 2 степень АГ (60,5%), в меньшей степени – 1-ая (29%) и 3-я (10,5%). В 88,16% случаев у пациентов 2 группы была 2 стадия АГ, в 11,84% – 1-ая. Пациенты 3 группы в большей степени были представлены 3 степенью АГ (83,87%), 9,68% имели 2 степень АГ, 6,45% – 1-ую. 3 стадия АГ преобладала среди пациентов 3 группы (74,2%), у 25,8% – 2 стадия.

**Таблица 3.** Клиническая характеристика ГБ у пациентов исследуемых групп

Группы	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
Показатель			
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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## 2.2. Методы исследования

Лабораторные и инструментальные исследования проводились в НУЗ «ДКБ на ст. Самара ОАО «РЖД».

### 2.2.1. Лабораторные методы исследования

Биохимический анализ крови с определением уровней глюкозы, креатинина, липидного профиля (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды) выполнялся с использованием колOMETрических ферментативных методов на анализаторе «Clima-15».

Расчет СКФ проводился по формуле СКD-Epidemiology Collaboration 2009:

$$\text{СКФ} = 141 \cdot \min\left(\frac{\text{Кр сыворотки}}{k}, 1\right)^a \cdot \max\left(\frac{\text{Кр сыворотки}}{k}, 1\right)^{-1,209} \cdot 0,993^{\text{возраст}}$$

где  $k=0,9$ ,  $a=-0,411$  [30, 32, 34, 97].

Экскреция альбумина в утренней порции мочи рассчитывалась с использованием иммунологического полуколичественного метода и тест-полосок «Микраль-тест».

Катестатин (нг/мл) определялся методом ИФА с помощью наборов «RayBiotech» (США).

## 2.2.2. Инструментальные методы исследования

### Измерение артериального давления

Измерение АД проводилось по Рекомендациям ESC/ESH по лечению больных с АГ [30, 32] с использованием метода Н.С. Короткова. В процессе исследования определялись уровни САД и ДАД (мм рт.ст.) и рассчитывалось ПАД (мм рт.ст.) по формуле  $\text{ПАД} = \text{САД} - \text{ДАД}$ .

За АГ принимался уровень  $\text{АД} \geq 140/90$  мм рт.ст., в соответствии с Рекомендациями ESC/ESH оценивалась степень АГ [32]:

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

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

АГ 3 степени: САД –  $>180$  и/или ДАД  $>110$  мм рт.ст.

### Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE) и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [2, 21, 32, 80, 117] в положении пациента лёжа, после 10 минутного пребывания в покое

из стандартных доступов с использованием М-, В-режимов, непрерывно-волнового, импульсного и цветового доплеров на аппарате «Combison 410+» (Австрия).

Измерялись и оценивались стандартные количественные показатели:

ТЗСЛЖс(д), мм – толщина задней стенки ЛЖ в систолу (диастолу);

ТМЖПс(д), мм – толщина межжелудочковой перегородки в систолу (диастолу);

КСР ЛЖ, мм – конечный систолический размер ЛЖ;

КДР ЛЖ, мм – конечный диастолический размер ЛЖ;

КСО ЛЖ, мл – конечный систолический объем ЛЖ;

КДО ЛЖ, мл – конечный диастолический объем ЛЖ;

ЛП, мм – размер левого предсердия.

По формуле ASE:  $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (КДР + ТМЖПд + ТЗСЛЖд)^3 - КДР^3] + 0,6$  грамм вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) [2, 21, 32]. Линейные измерения КДР ЛЖ, ТМЖПд, ТЗСЛЖд выполнялись из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ на уровне кончиков митрального клапана по малой оси ЛЖ с использованием М-режима [2].

По формуле D. DuBois, E.F. DuBois 1916 [67] определяли площадь поверхности тела (ППТ, м<sup>2</sup>), по формуле  $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ$  – индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>). При  $ИММЛЖ > 115$  г/м<sup>2</sup> диагностировали ГЛЖ [2, 21].

Для оценки функциональных особенностей и прогноза определяли тип геометрии ЛЖ (Таблица 4) и по формулам  $ИОТ = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд) / КДР$  рассчитывали относительную толщину его стенок (ИОТ) [2, 21].

**Таблица 4.** Типы геометрии ЛЖ

Тип геометрии ЛЖ	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	ИОТ
Нормальный желудочек	≤115	<0,42
Концентрическое ремоделирование	≤115	>0,42
Концентрическая гипертрофия	>115	>0,42
Экцентрическая гипертрофия	>115	<0,42

В соответствии с Рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [117] по формуле Симпсона определяли фракцию выброса (ФВ, %) и фракцию укорочения переднезаднего размера (ФУ, %) ЛЖ.

### **Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефального ствола**

Исследование магистральных артерий головы выполнялось с использованием линейного датчика 7 МГц на аппарате «Philips EN Visor» (Нидерланды) по общепринятой методике. Визуализировались общая сонная артерия (ОСА) и область ее бифуркации, внутренняя сонная артерия (ВСА), позвоночные артерии (ПА) с обеих сторон.

Во время исследования голова пациента была повернута на угол 45 градусов в сторону, противоположную изучаемой стороне. На поперечном и продольном срезах исследовали ОСА.

В В-режиме по задней стенке продольного среза сосуда на 1 см проксимальнее от бифуркации оценивалась толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ). Участок для измерения выбирался при наиболее четкой визуализации слоев сосудистой стенки. Один курсор помещался на линию раздела просвета сосуда и внутренней оболочки сосуда, другой – на линию раздела средней и наружной оболочек задней стенки, чтобы линия, соединяющая два курсора, была перпендикулярна задней стенке сосуда. ТКИМ измерялась трижды и для анализа использовались средние арифметические значения с обеих сторон [4].

При  $\text{ТКИМ} > 0,9$  мм диагностировали утолщение сосудистой стенки [32, 131]. При  $\text{ТКИМ} \geq 1,5$  мм, при обнаружении локальных изменений в стенке сосуда с гиперэхогенными включениями и/или локальным или пролонгированным утолщением стенки сосуда  $\geq 0,5$  мм или утолщением ТКИМ более 50% от диаметра по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии [32, 37] констатировали наличие атеросклеротической бляшки.

В Европейских рекомендациях 2016 г. [31] по сердечно-сосудистой профилактике наличие атеросклеротической бляшки признано значимым модификатором ССР, а в рекомендациях по АГ 2018 года [32] выявление

атероматозной бляшки при визуализации позволяет диагностировать осложненную стадию ГБ в связи с наличием подтверждённого ССЗ [10, 16, 31, 32]. В Российские рекомендации 2017 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза были внесены дополнения в категоризацию ССР по SCORE: наличие атеросклеротической бляшки со стенозом артерии более 50% позволяет отнести пациента к категории очень высокого риска, а при выявлении бляшки, стенозирующей просвет артерии на 20–49 %, – к категории высокого риска [8, 10].

### **Суточное мониторирование артериального давления**

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполнялось на мониторе носимого суточного наблюдения автоматического измерения АД и частоты пульса МнСДП «BPLab» (Россия). Данный монитор прошёл тестирование по протоколу ESH 2001, рекомендован европейскими экспертами для использования и использует осциллометрический метод измерения АД.

Процедура СМАД начиналась в период между 9-11 часами утра, и её продолжительность составляла не менее суток. Период наблюдения включал дневной и ночной: с 6:00-22:00 с 30-минутным интервалом между измерениями и с 22:00-6:00 с 60-минутным интервалом между измерениями соответственно.

Анализировали следующие параметры СМАД [23, 32, 74, 102, 104]:

1. Средние значения САД и ДАД, мм рт.ст. в дневное и ночное время.
2. Вариабельность АД в дневное и ночное время (ВАД, мм рт.ст) – естественные физиологические колебания АД в течение суток. Суточная ВАД в период от 20 до 60 лет у здоровых лиц составляет не менее 10% от среднего уровня САД и ДАД. Высокая ВАД констатируется при использовании следующих границ: для САД в дневные и ночные часы – 15 мм рт.ст., для ДАД – 14 мм рт.ст в дневное и 12 мм рт.ст. в ночное время.
3. Степень ночного снижения АД, мм рт.ст. и суточный индекс (СИ, %) – степень ночного снижения АД в процентном отношении к соответствующему дневному показателю, для расчёта использовали формулу:  $СИ = (АД_{\text{день}} -$

$AD_{\text{ночь}}) \times 100\% / AD_{\text{день}}$ . По степени ночной редукции АД больные составили группы:

dipper – 10-20%, нормальное, физиологическое снижение АД;

non-dipper – 0-10%, недостаточное снижение АД;

over-dipper – >20%, чрезмерное снижение АД;

night-peaker – ночное повышение АД.

5. Величина утреннего подъёма (ВУП, мм рт.ст.) – разница между максимальным и минимальным АД в период  $\pm 2$  ч от времени пробуждения и подъема пациента ( $ВУП = AD_{\text{max}} - AD_{\text{min}}$ ), который, как правило, в интервале с 4 до 10 ч. Нормативными значениями ВУП для САД и ДАД считаются <56,5 мм рт.ст.

### **Холтеровское мониторирование электрокардиограммы**

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) позволяют охарактеризовать активность отделов вегетативной нервной системы (ВНС), так как традиционно считается, что изменения сердечного цикла от сокращения к сокращению отражают баланс влияний отделов ВНС на сердце. Основными методами оценки ВСР являются спектральный и временной.

Временной анализ ВСР основан на применении статистических программ к обсчету значений выборки RR-интервалов с последующей физиологической и клинической оценкой полученных данных. К показателям временного анализа ВСР при ХМ ЭКГ относятся:

- SDNN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R;
- SDANN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;
- rMSSD, мс – среднеквадратичное различие между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R;

- pNN50, % – процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мс и более.

Математические подходы временного анализа отражают степень выраженности синусовой аритмии, с которой связана как физиологическая, так и клиническая интерпретация результатов. Повышение параметров временного анализа ВСР связано с усилением парасимпатических влияний, а их снижение – с активацией симпатического тонуса. Снижение SDNN менее 50 мс является высокоспецифичным признаком прогнозирования смерти у больных, перенёсших ИМ [1].

Спектральный анализ выявляет и количественно характеризует периодические изменения частоты синусового ритма, позволяя оценить степень вагосимпатического баланса. Используется анализ мощностей разного диапазона частот [18, 22, 103, 126]:

- HF,  $\text{мс}^2$  – мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) отражает уровень дыхательной аритмии и парасимпатических влияний на сердечный ритм. Основной маркер активности парасимпатического отдела ВНС, значения которого уменьшаются при нарастании симпатических влияний;

- LF,  $\text{мс}^2$  – мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) отражает преимущественно симпатические влияния, однако парасимпатический тонус также влияет на ее формирование;

- LF/HF – отношение низких к высокочастотным компонентам, что отражает уровень вагосимпатического баланса [18].

ХМ ЭКГ выполнялось с использованием мониторинной системы КР-01 «Кардиан» (Республика Беларусь). ВСР за 24 часа оценивалась с использованием методов анализа временной и частотной областей [15, 18, 22].

### 2.2.3. Методы статистического анализа

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 [13, 17, 20].

Проверка вариационных рядов на нормальность распределения осуществлялась с помощью гистограмм, показателей асимметрии 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 сопряженности 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.

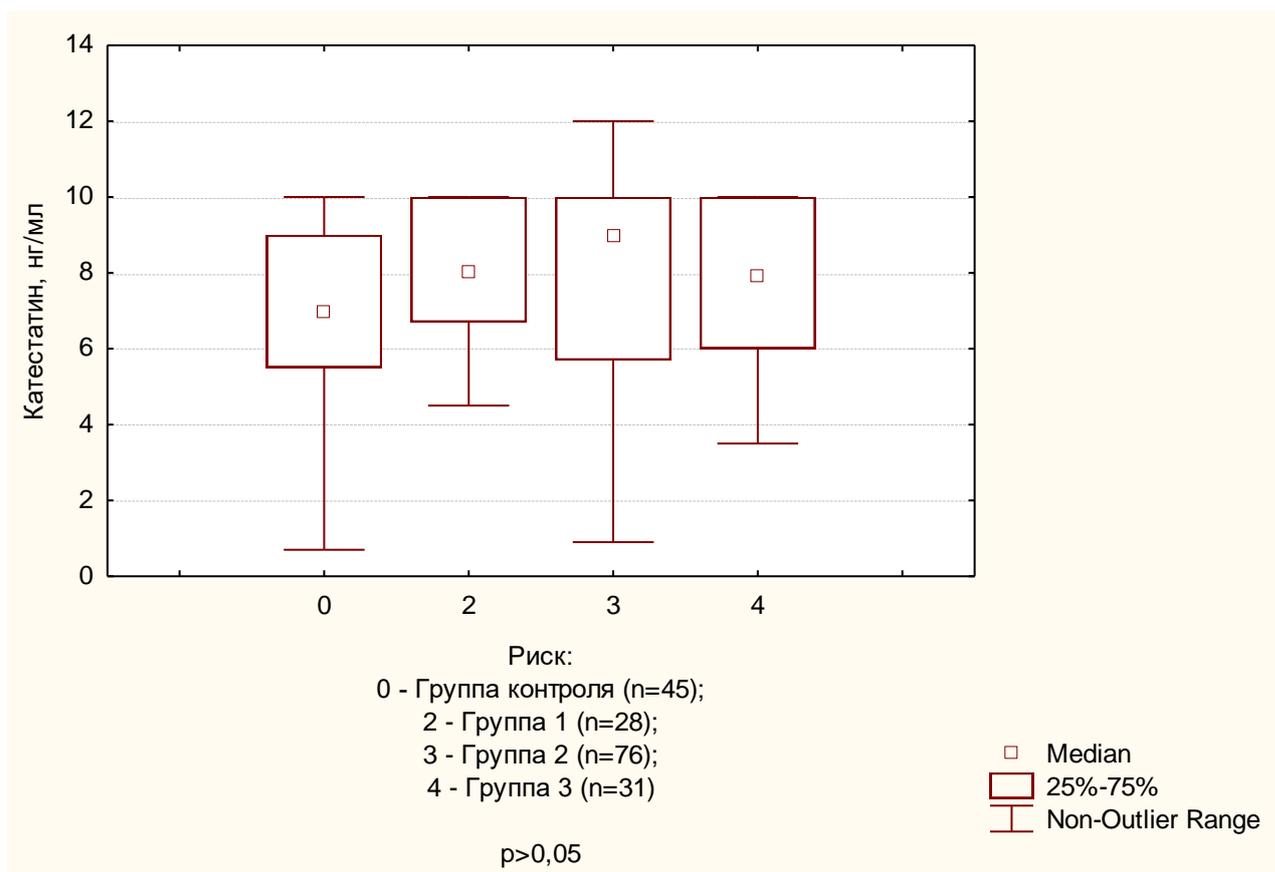
Критическим значением уровня значимости принимали  $p=0,05$ .

Таким образом, основу методологии исследования составляют непосредственное наблюдение с фиксацией материала, статистический анализ полученных данных с применением методов доказательной медицины и логическое обобщение полученных результатов, являющиеся принципами научно-обоснованной медицинской практики.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Плазменный уровень катестатина в исследуемых группах

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

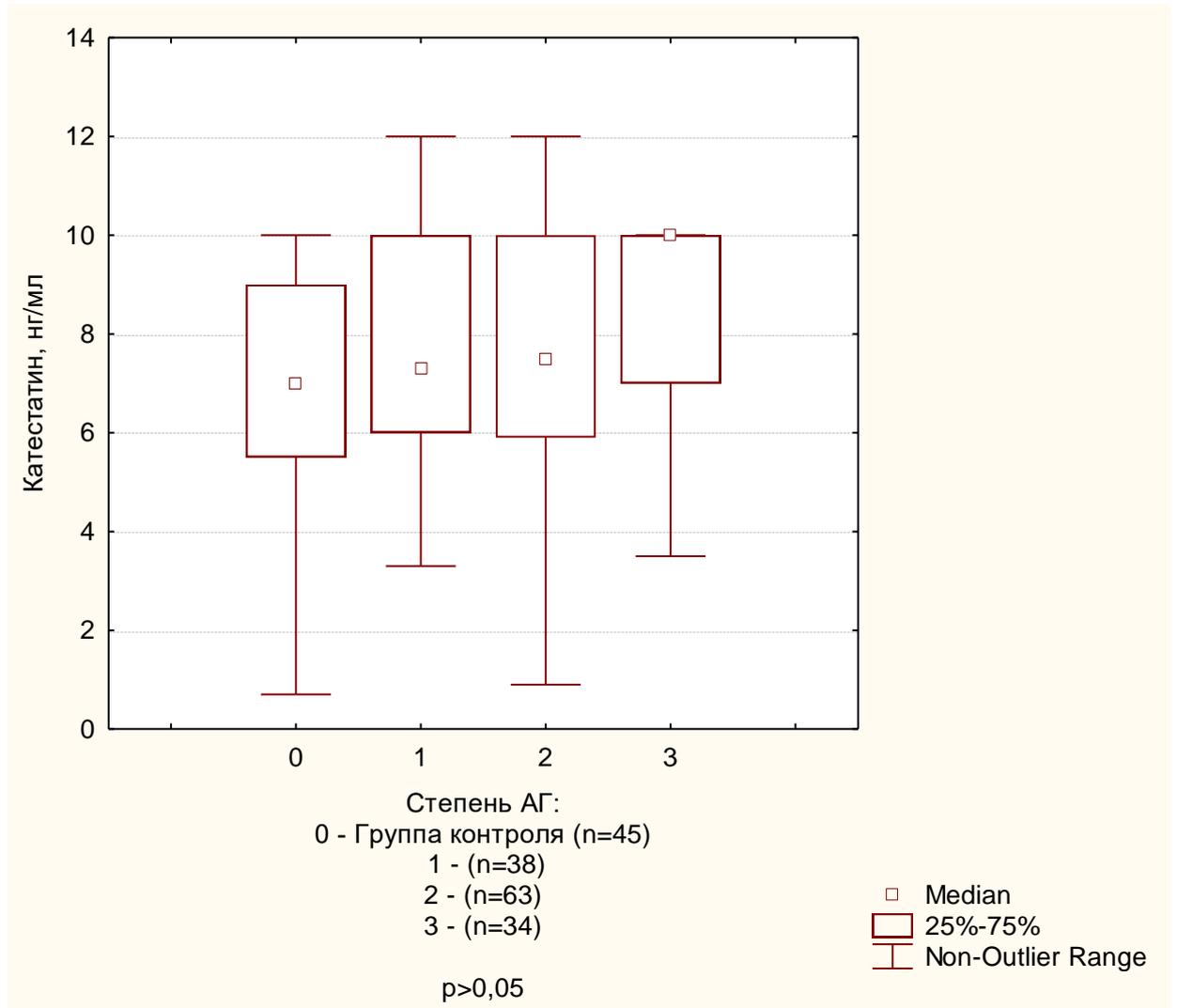


**Рисунок 2.** Концентрации катестатина (нг/мл) в исследуемых группах

Мы проанализировали, как изменяются концентрации катестатина у пациентов с ГБ в зависимости от степени повышения АД (Рисунки 3, 4) и стадии

АГ (Рисунки 5, 6) как во всем массиве полученных данных, так и внутри исследуемых групп.

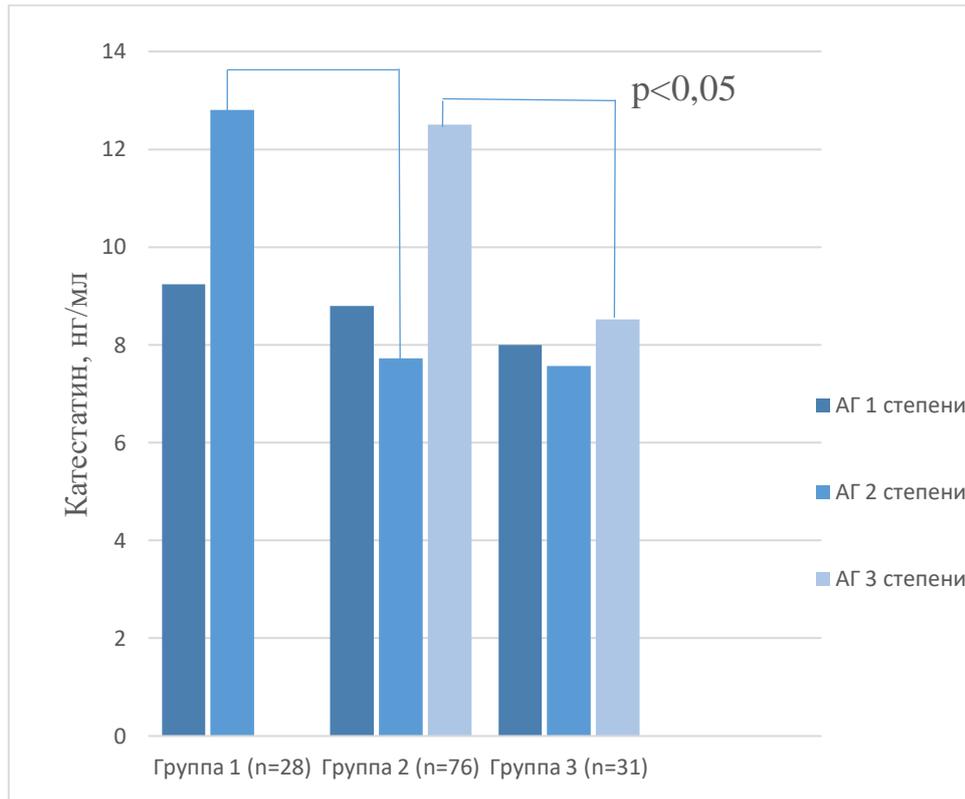
Пациенты с ГБ независимо от степени АГ (Рисунок 3) имели большие концентрации катестатина в сравнении с группой контроля.



**Рисунок 3.** Концентрации катестатина (нг/мл) в зависимости от степени АГ

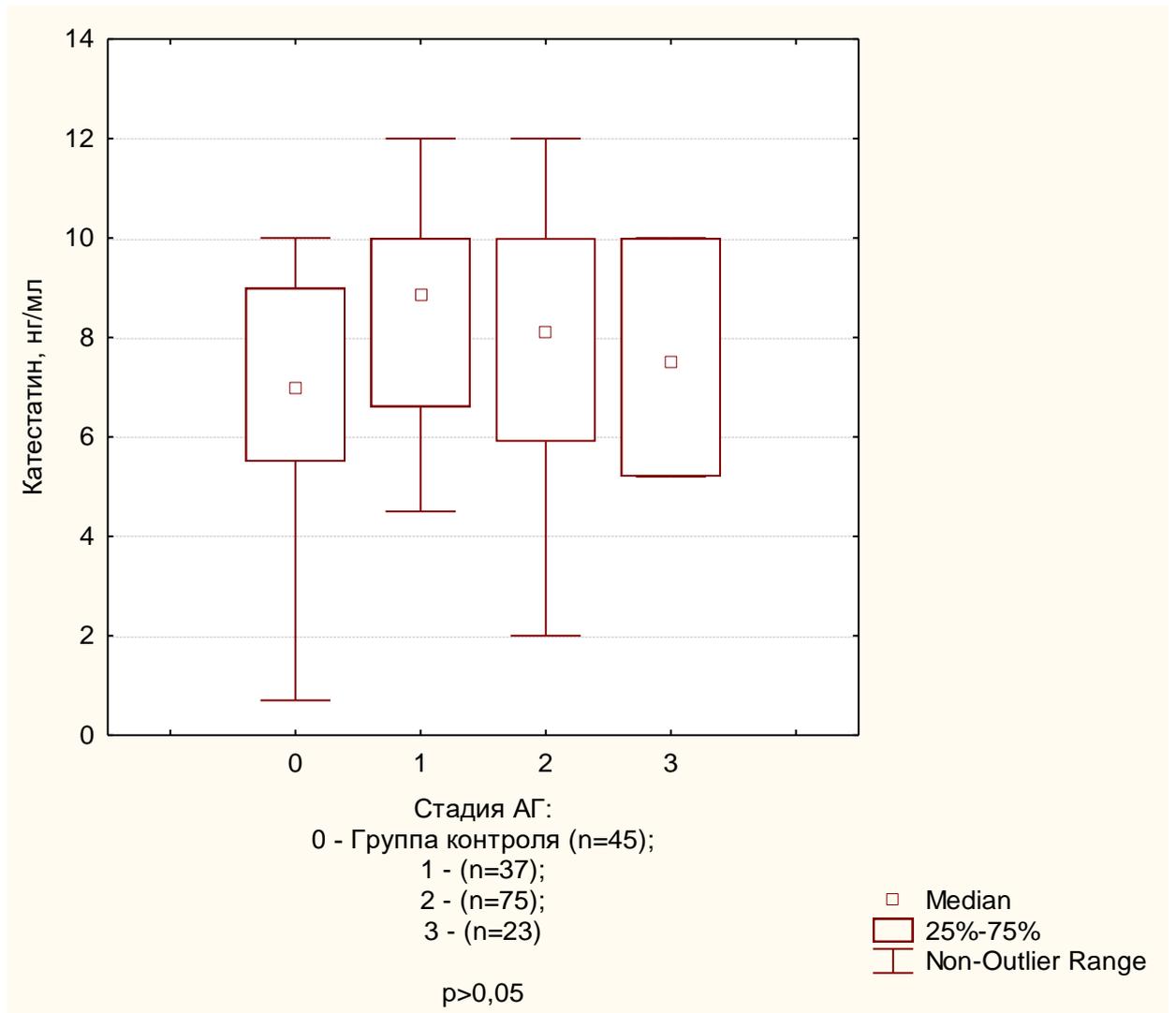
Пациенты с АГ 3 степени имели наибольшие концентрации катестатина ( $9,38 \pm 4,73$  нг/мл) в сравнении с пациентами, имевшими АГ 1 и 2 степени ( $8,85 \pm 4,66$  нг/мл и  $8,35 \pm 4,24$  нг/мл, соответственно), но статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Пациенты 1 группы с АГ 2 степени имели статистически значимо большие концентрации катестатина (Рисунок 4) в сравнении с пациентами 2 группы с одноимённой степенью АГ ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2 группы с АГ 3 степени концентрации катестатина статистически значимо больше в сравнении с пациентами 3 группы с АГ 3 степени ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 4.** Концентрации катестатина (нг/мл) у пациентов с одноимённой степенью АГ в изучаемых группах

Пациенты с АГ 1 и 2 стадии имели большие концентрации катестатина в сравнении с группой контроля (Рисунок 5), которые уменьшались по мере прогрессирования ГБ, однако статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

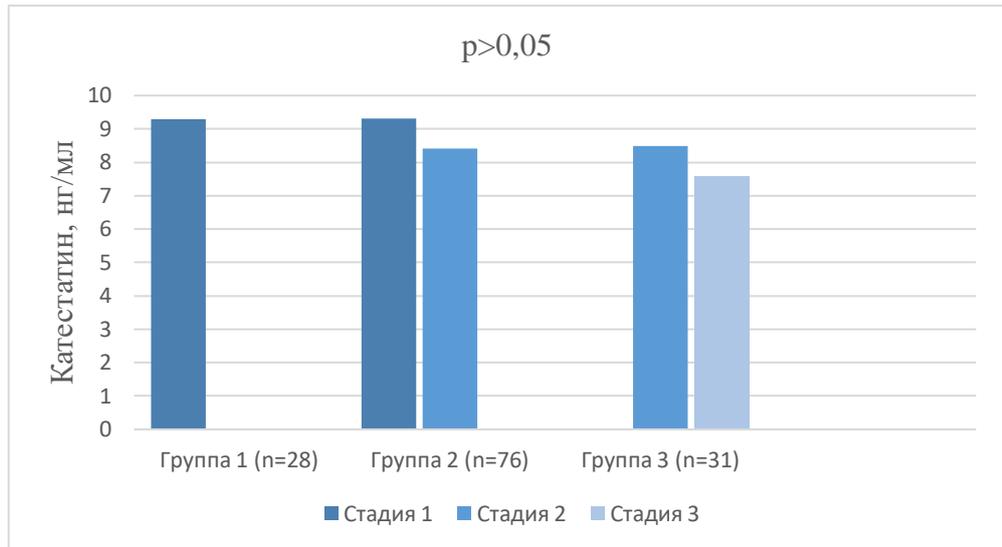


**Рисунок 5.** Концентрации катехестатина (нг/мл) в зависимости от стадии АГ

Нами проведен анализ концентраций катехестатина у пациентов с одноимённой стадией АГ в группах (Рисунок 6), однако статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

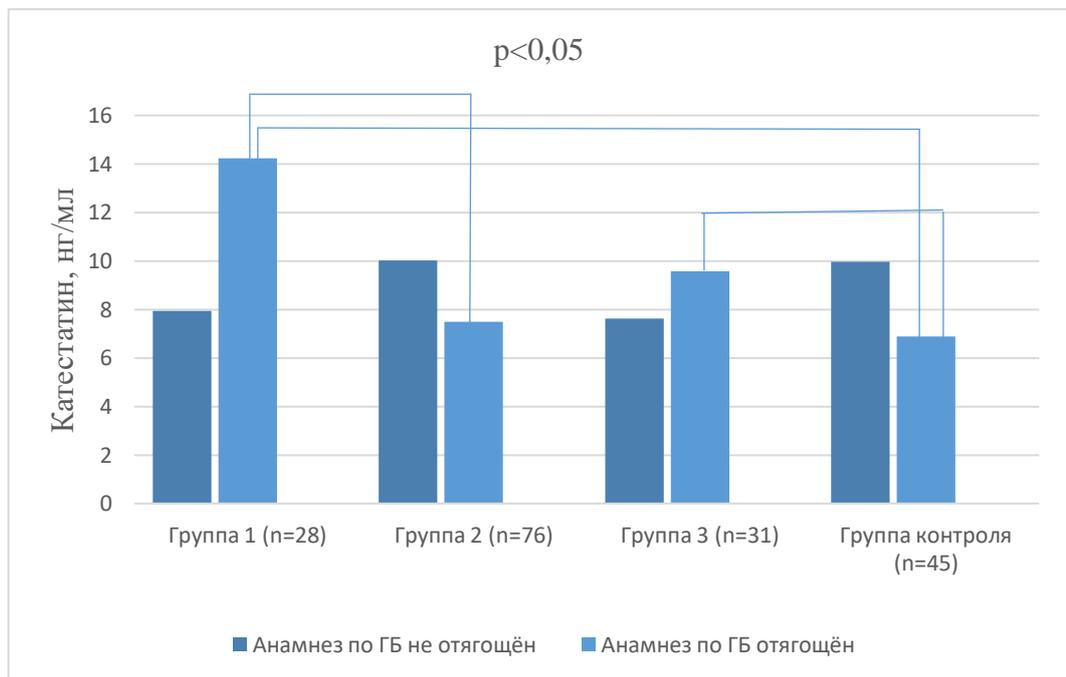
Корреляционный анализ всего массива полученных данных не выявил взаимосвязей концентраций катехестатина со степенью и стадией АГ. В группе 1 получены статистически высокосignимые корреляции катехестатина со стадией АГ ( $r = 0,626$ ;  $p = 0,009$ ).

Поскольку исследуемые сопоставимы по полу, возрасту и имели одинаково стрессовые условия труда, связанные с безопасностью движения (машинисты, помощники машиниста) нами не анализировались данные ФР.



**Рисунок 6.** Концентрации катестагина (нг/мл) у пациентов с одноимённой стадией АГ в изучаемых группах

Нами изучены концентрации катестагина в исследуемых группах в зависимости от особенностей наследственного по ГБ анамнеза (Рисунок 7).

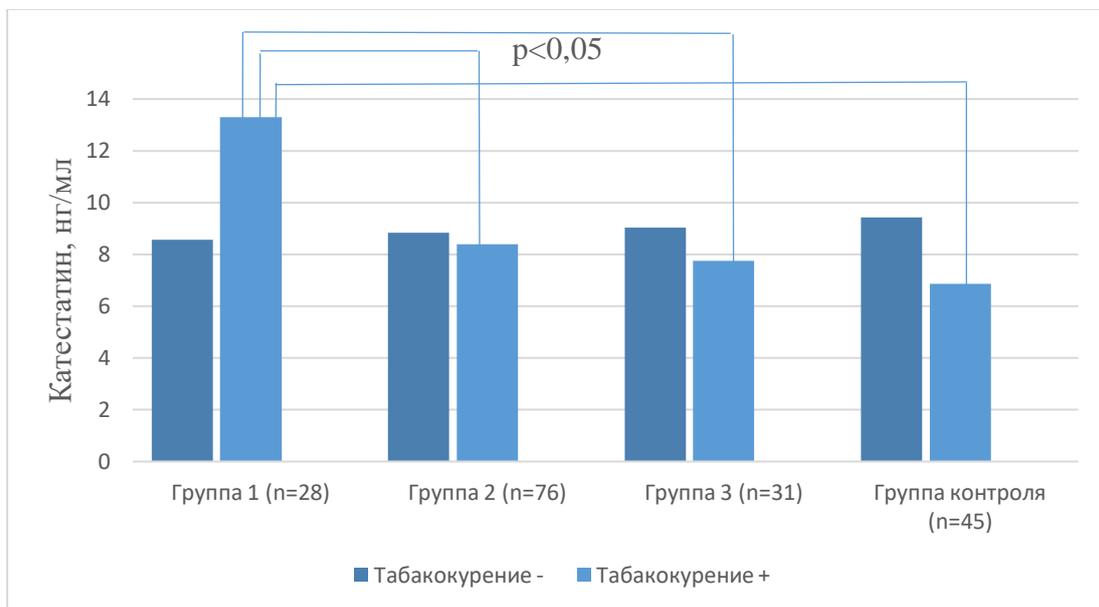


**Рисунок 7.** Концентрации катестагина (нг/мл) в исследуемых группах в зависимости от особенностей наследственного по ГБ анамнеза

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. 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.

Корреляционный анализ всего массива полученных данных не выявил статистически значимых взаимосвязей концентраций катестатина с отягощённым по ГБ анамнезом ( $p > 0,05$ ). Выявлены взаимосвязи концентраций катестатина с отягощённым по ГБ анамнезом внутри группы 1 ( $r = 0,555$ ;  $p = 0,049$ ) и группы 2 ( $r = -0,285$ ;  $p = 0,027$ ).

Нами изучены концентрации катестатина у пациентов в зависимости от табакокурения в настоящем или прошлом (Рисунок 8).



**Рисунок 8.** Концентрации катестатина (нг/мл) в исследуемых группах в зависимости от табакокурения

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

Корреляционный анализ, как всего массива полученных данных, так и внутри исследуемых групп не выявил статистически значимых взаимосвязей концентраций катестатина с табакокурением ( $p > 0,05$ ).

Мы проанализировали, как изменяются концентрации катестатина в исследуемых группах в зависимости от других ФР АГ: ИМТ (норма/избыточная масса тела или ожирение), показателей липидного профиля (общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов), глюкозы – статистически значимых различий между группами и корреляционных взаимосвязей не выявлено ( $p > 0,05$ ). Внутригрупповой анализ данных выявил статистически значимые положительные корреляции концентраций катестатина и ХС ЛПНП ( $r = 0,449$ ,  $p = 0,019$ ) в группе контроля.

### **3.2. Особенности СМАД в изучаемых группах и участие катестатина в регуляции суточного профиля АД**

У больного ГБ риск ССО зависит, в первую очередь, от абсолютного уровня АД, нормализация которого снижает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и является основной целью медикаментозной терапии. Исследования последнего десятилетия показали, что это положение верно как в отношении традиционного метода измерения по Короткову, являющегося «золотым стандартом», так и к оценке величины АД на основании усреднения результатов амбулаторных измерений [7].

Полученные нами данные результатов СМАД (Таблица 5) подтверждают уже имеющуюся доказательную базу. Пациенты с ГБ наивысшего риска ССО (очень высокий риск), отнесенные к группе 3, имели статистически значимо большие значения среднего САД днём и ночью, среднего ДАД днём в сравнении с исследуемыми группами и группой контроля ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 5.** Данные СМАД пациентов

Показатель	Группы 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* <sup>##</sup>
САД ср. ночь, мм рт.ст.	104,67±9,79	113,11±12,73*	112,55±10,31*	124,57±14,09* <sup>##</sup>
ДАД ср. день, мм рт.ст.	76,44±7,32	78,89±8,46	82,15±8,31*	87,43±8,99* <sup>##</sup>
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* <sup>##</sup>
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* <sup>##</sup>
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.

Мы проанализировали взаимосвязи концентраций катестатина у всех исследуемых групп с показателями среднего САД и ДАД днём и ночью: как при анализе всего массива данных, так и внутри групп статистически значимых корреляций не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Подробное изучение G. Mancía и соавторами усреднённых результатов амбулаторных измерений показало наличие выраженных колебаний как в течение суток, так при более длительном наблюдении [7, 42, 102]. Причины вариабельности АД (ВАД) относительно некоего «истинного» уровня АД

многообразны: часть причин отражает возможные погрешности измерения, уменьшающие прогностическую ценность данных (место и время измерения, положение пациента во время измерения АД и др.); однако некоторые показатели, несомненно, имеют физиологическое значение и отражают функциональное состояние механизмов, регулирующих АД. Суточная ВАД объясняется нейрогуморальными механизмами, действием факторов внешней среды и барорефлексами. Эпизоды повышения АД выше среднего уровня и его избыточного снижения могут создавать дополнительный гемодинамический стресс для сердца и сосудов и увеличивать риск ПООГ у больных с ГБ [7].

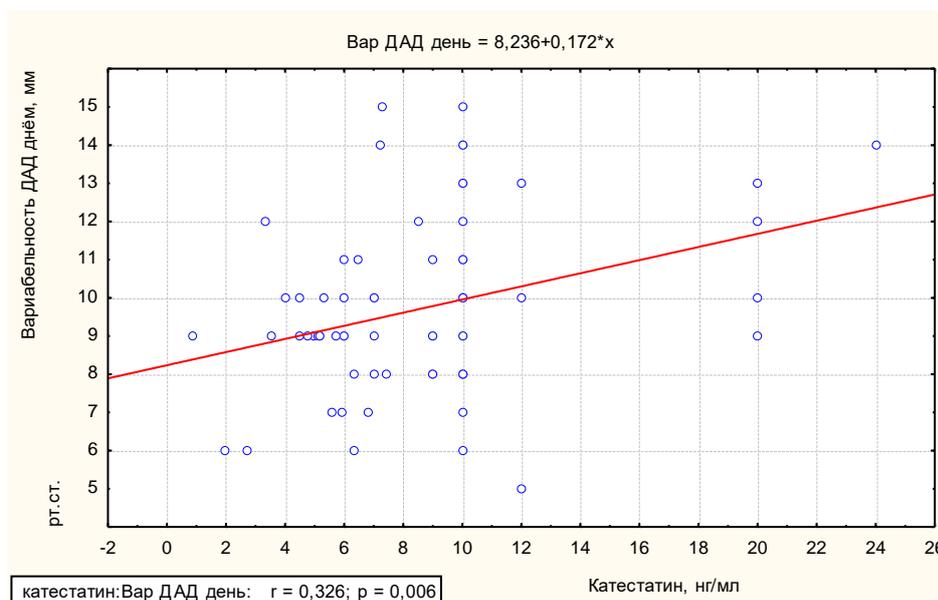
Согласно результатам анализа International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) [45], индекс истинной средней ВАД (average real variability, или ARV24), усредняющий абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями, обладает прогностической значимостью к риску сердечно-сосудистой смерти и мозгового инсульта [7, 45].

На основании данных СМАД мы проанализировали стандартные отклонения кривой суточного ритма АД от среднего и рассчитали средний индекс ВАД в дневное и ночное время суток (Таблица 5). 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 ( $p > 0,05$ ).

Повышение величины ВАД средней продолжительности на основании исследования Ohasama ассоциируется со статистически значимым повышением смертности от мозгового инсульта [7, 65]. Данные исследования Ohasama подтверждаются и результатами нашего исследования: у больных ГБ в сравнении с группой контроля отмечались большие значения ВАД,

статистически значимые ( $p < 0,05$ ) наибольшие значения ВАД получены в группе пациентов с ГБ наивысшим риском ССО (группа 3).

Мы изучили взаимосвязи катестатина с ВАД: у больных ГБ выявлены статистически значимые взаимосвязи катестатина с вариабельностью ДАД днём ( $r=0,218$ ;  $p=0,022$ ). Внутригрупповой анализ данных выявил статистически высокозначимые корреляционные взаимосвязи катестатина с вариабельностью ДАД днём ( $r=0,326$ ;  $p=0,006$ ) в группе 2 (Рисунок 9).



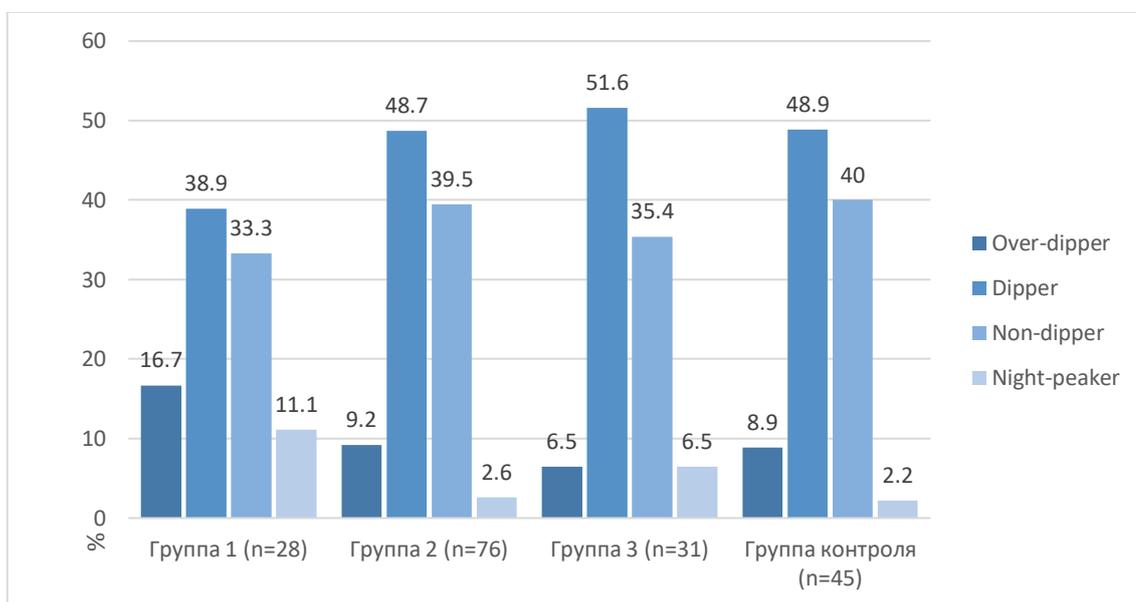
**Рисунок 9.** Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) с вариабельностью ДАД днём (мм рт.ст.) в группе 2

Известно, что по мере прогрессирования АГ у больных уменьшается перепад давления день-ночь, и появляются вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма, специфичные для ГБ [27, 28, 48]. Патогенез недостаточного снижения АД в ночное время окончательно не изучен. Предполагается, что он обусловлен увеличением объема циркулирующей крови вследствие перераспределения в сосудистом русле и гиперактивации симпатической нервной системы.

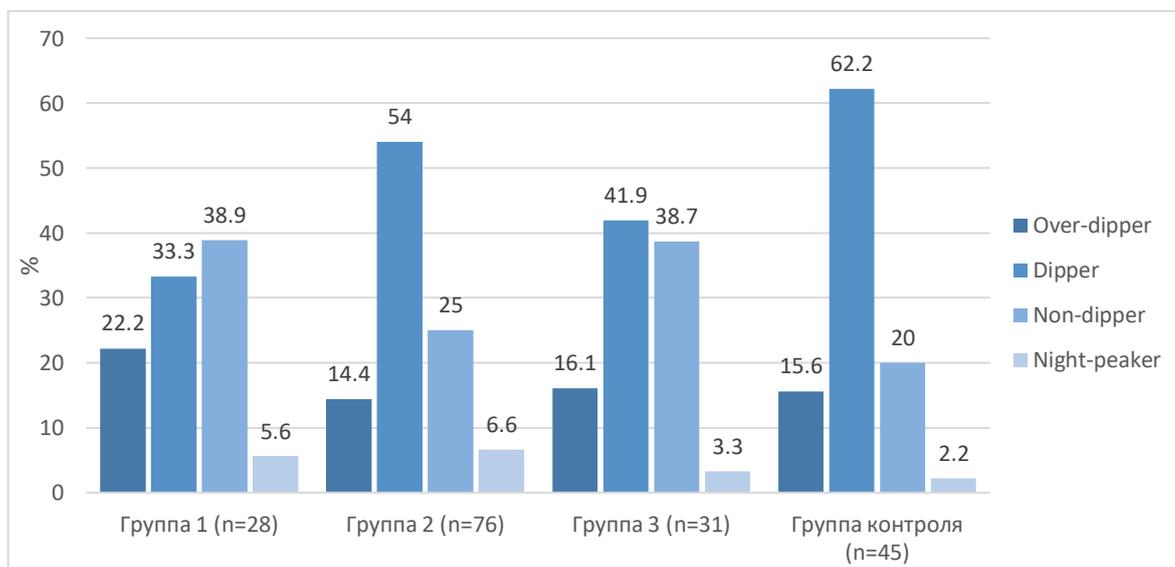
Степень снижения АД в ночные часы и смертность от ССЗ линейно взаимосвязаны: каждое увеличение соотношения ночь/день на 5% ассоциируется

с увеличением риска смерти на 20% и сохраняется в тех случаях, когда за 24 часа средние значения АД не превышают нормативные значения [14]. Отсутствие ночного снижения АД является причиной ПООГ: увеличения ИММЛЖ, выраженности МАУ и большей частотой развития цереброваскулярных осложнений [5, 27, 136]. Мы проанализировали степень ночного снижения САД и ДАД в исследуемых группах и группе контроля (Таблица 5) и не выявили статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

По степени снижения ночного АД по данным СМАД определяли суточный индекс (СИ) АД (Рисунки 10 и 11).



**Рисунок 10.** СИ САД (%) в исследуемых группах



**Рисунок 11.** СИ ДАД (%) в исследуемых группах

В группе 1 СИ АД был однороден по САД и ДАД: практически в равной степени встречались «dipper» и «non-dipper» и в меньшей степени «over-dipper» и «night-peaker».

СИ пациентов 2 группы был неоднороден по САД и ДАД: преобладало физиологическое снижение АД в ночные часы (48,7% и 54% соответственно). В 9,2% случаев наблюдалось чрезмерное снижение САД в ночные часы, в 39,5% – недостаточное, и в 2,6% случаев отмечалось повышение САД. Пациенты 2 группы имели как чрезмерное, так и недостаточное снижение ДАД в ночные часы: 25% – «non-dipper», 14,4% – «over-dipper», в 6,6% случаев отмечалось повышение ДАД в ночные часы – «night-peaker».

Среди пациентов 3 группы преобладали суточные профили САД и ДАД «dipper» (51,6% и 41,9% соответственно) и «non-dipper» (35,4% и 38,7% соответственно), в меньшей степени – «over-dipper» (6,5% и 16,1% соответственно) и «night-peaker» (6,5% и 3,3% соответственно).

Нами выполнен корреляционный анализ СИ и результатов ЭхоКГ: у пациентов с ГБ выявлены статистически значимые взаимосвязи СИ САД и ММЛЖ ( $r=0,192$ ;  $p=0,038$ ), ИММЛЖ ( $r=0,213$ ;  $p=0,044$ ); СИ ДАД и наличием ремоделирования ЛЖ ( $r=0,222$ ;  $p=0,035$ ). Полученные результаты подтверждают роль недостаточного снижения АД в ночные часы в ПООГ у больных ГБ.

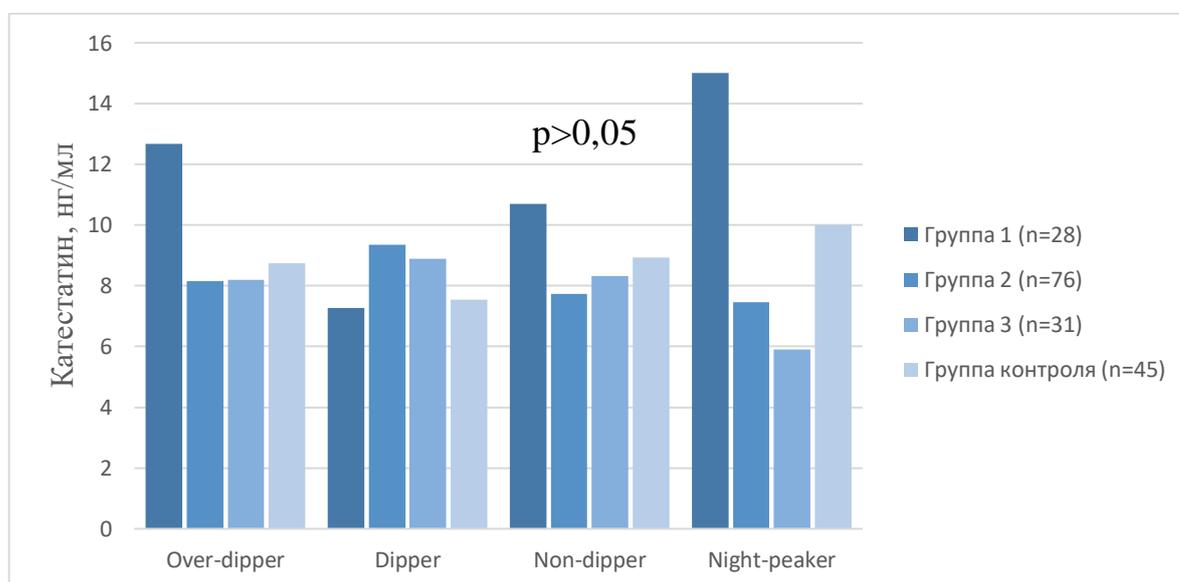
Выявлены корреляции между уровнем АД и уровнем норадреналина, в утренние часы отмечается физиологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, увеличение симпатической и снижение парасимпатической активности [27].

Утрата циркадного ритма АД у больных, перенёсших инсульт, и жёсткая связь суточных колебаний АД с биоритмами цикла сон-бодрствование подтверждают роль центральных механизмов в регуляции АД [27]. Симпатическая нервная система прямо и опосредованно влияет на вазоконстрикцию резистивных сосудов за счет повышения общего периферического сопротивления и сердечного выброса, спазма сосудов почек и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Катестатин является

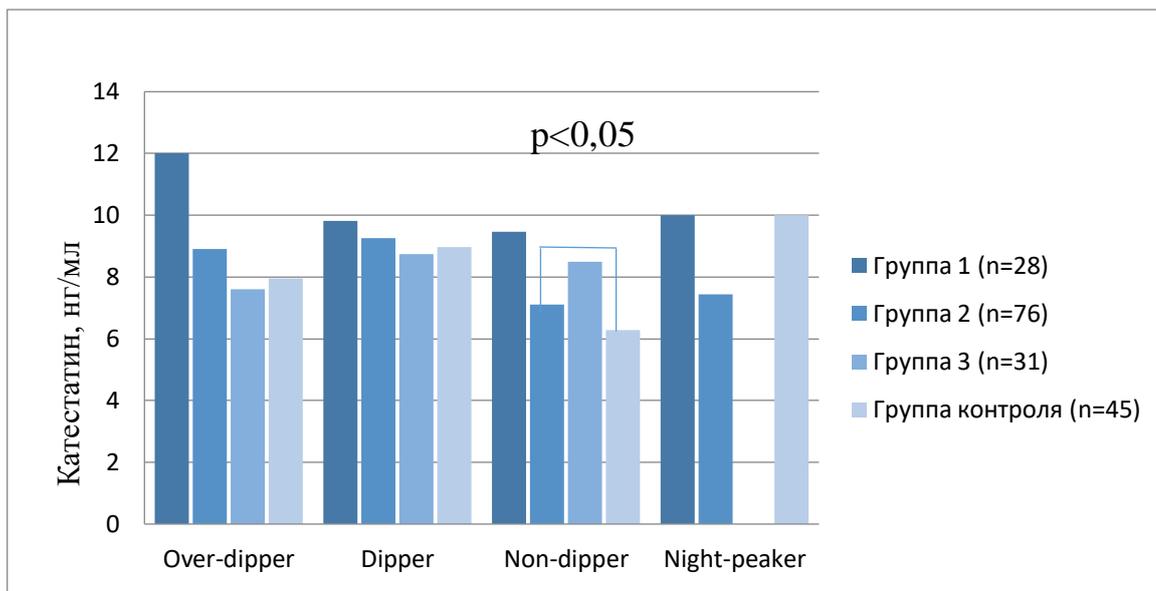
физиологическим антагонистом катехоламинов, которые, учитывая их вазоконстрикторный потенциал, некоторые авторы обозначают в качестве «факторов стресса».

Нами исследован уровень катестатина в зависимости от СИ АД, статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Мы проанализировали концентрации катестатина у пациентов с одноимённым типом циркадного профиля САД и ДАД (Рисунки 12 и 13).

Статистически значимых различий концентраций катестатина в исследуемых группах пациентов с одноимённым типом циркадного профиля САД (Рисунок 12) не выявлено ( $p > 0,05$ ). Пациенты с ГБ высокого риска ССО (группа 2) и типом циркадного профиля ДАД «non-dipper» (Рисунок 13) в сравнении с группой контроля ( $6,28 \pm 1,36$  vs  $8,50 \pm 1,86$  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 12.** Катестатин (нг/мл) пациентов с одноимённым типом циркадного профиля САД



**Рисунок 13.** Катестатин (нг/мл) пациентов с одноимённым типом циркадного профиля ДАД

Утро – это единственный период суток, в течение которого определяется повышение агрегации, тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности и в течение которого приходит пик развития инсультов и инфарктов [19].

Выявлена взаимосвязь между частотой инсультов и максимальной ВУП АД, и степень повышения утреннего давления не зависит от уровня среднесуточного АД. Показатель максимальной ВУП АД может быть использован в качестве независимого и прогностически значимого фактора развития ПООГ и ССО [83, 95, 96].

Пациенты групп 1 и 2 имели большие значения ВУП в сравнении с группой контроля (Таблица 5), 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.

Нами проведен внутригрупповой анализ данных, и в группе 3 выявлены статистически высокосвязанные взаимосвязи плазменного катестатина и ВУП

( $r=-0,745$ ;  $p=0,002$ ), что позволяет рассматривать катестатин в качестве маркера ПООГ и ССО у больных ГБ.

Таким образом, у пациентов профилей САД «over-dipper» ( $9,22\pm 5,37$  нг/мл) и «night-peaker» ( $10,13\pm 5,19$  нг/мл) в сравнении с профилем САД «dipper» ( $8,60\pm 4,15$  нг/мл) наблюдалось повышение концентрации катестатина ( $p>0,05$ ). Пациенты с ГБ высокого риска ССО (группа 2) и типом циркадного профиля ДАД «non-dipper» в сравнении с группой контроля одноименного типа циркадного профиля ( $6,28\pm 1,36$  vs  $8,50\pm 1,86$  нг/мл) имели статистически значимо более высокие концентрации катестатина ( $p<0,05$ ). Все вышеперечисленное позволяет судить об участии катестатина в регуляции суточного профиля АД.

Статистически значимые взаимосвязи концентраций катестатина с показателями, характеризующими риск ССО: вариабельностью ДАД днём у пациентов с ГБ ( $r=0,218$ ;  $p=0,022$ ) и в группе 2 ( $r=0,326$ ;  $p=0,006$ ); ВУП ( $r=-0,745$ ;  $p=0,002$ ) в группе 3 позволяют считать катестатин маркером сердечно-сосудистого риска у больных ГБ.

### **3.3. Особенности ХМ ЭКГ в изучаемых группах и участие катестатина в формировании вариабельности сердечного ритма**

Симпатикотония является одним из путей регуляции сосудистого тонуса и способствует гемодинамическим, метаболическим и реологическим изменениям, инициирующим АГ, структурное ремоделирование органов-мишеней и развитие ССО [5, 23].

Неоднократно доказана зависимость частоты возникновения жизнеопасных аритмий от повышения симпатического тонуса и угнетения парасимпатического, поэтому были разработаны методы оценки состояния регуляции ВНС, среди которых особое место занимает ВСР.

Главная диагностическая ценность исследования ВСР у больных ГБ состоит в том, что метод является независимым предиктором риска развития осложнений и вне зависимости от наличия или отсутствия ПООГ и ассоциированных клинических состояний позволяет определить тактику ведения пациентов [1, 126].

Анализ ВСР, в основе которого лежит распознавание и измерение временных промежутков между интервалами ЭКГ, построение кардиоинтервалограммы с последующим анализом полученных числовых рядов различными математическими методами [1, 103], сегодня используется всеми серийными системами ХМ ЭКГ.

Мы проанализировали данные ХМ ЭКГ во всех исследуемых группах (Таблица 6).

В течение всего времени наблюдения и днём пациенты 1 группы имели статистически значимо большие значения SDNN в сравнении с пациентами 3 группы и группой контроля, в ночное время – в сравнении с пациентами 3 группы ( $p < 0,05$ ).

В течение всего времени наблюдения и ночью пациенты 1 группы имели статически значимо большие значения SDANN в сравнении с пациентами 3 группы, а днём – в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Пациенты 1 группы имели статистически значимо большие значения rMSSD и pNN50 в течение всего времени наблюдения и днём в сравнении со всеми исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ). В ночное время пациенты 1 группы имели статистически значимо большие значения rMSSD и pNN50 в сравнении с пациентами 2 и 3 групп, что позволяет судить о преобладании тонуса парасимпатической отдела ВНС у пациентов 1 группы в сравнении с пациентами 2 и 3 групп, что подтверждалось данными спектрального анализа ВСР.

Пациенты 1 группы имели статистически значимо большие значения параметров, характеризующих активность парасимпатического отдела ВНС (HF) в сравнении с пациентами 2 и 3 групп в течение всего времени наблюдения и ночью, в сравнении с группой контроля и пациентами 2 и 3 групп днём ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 6. Данные ХМ ЭКГ пациентов**

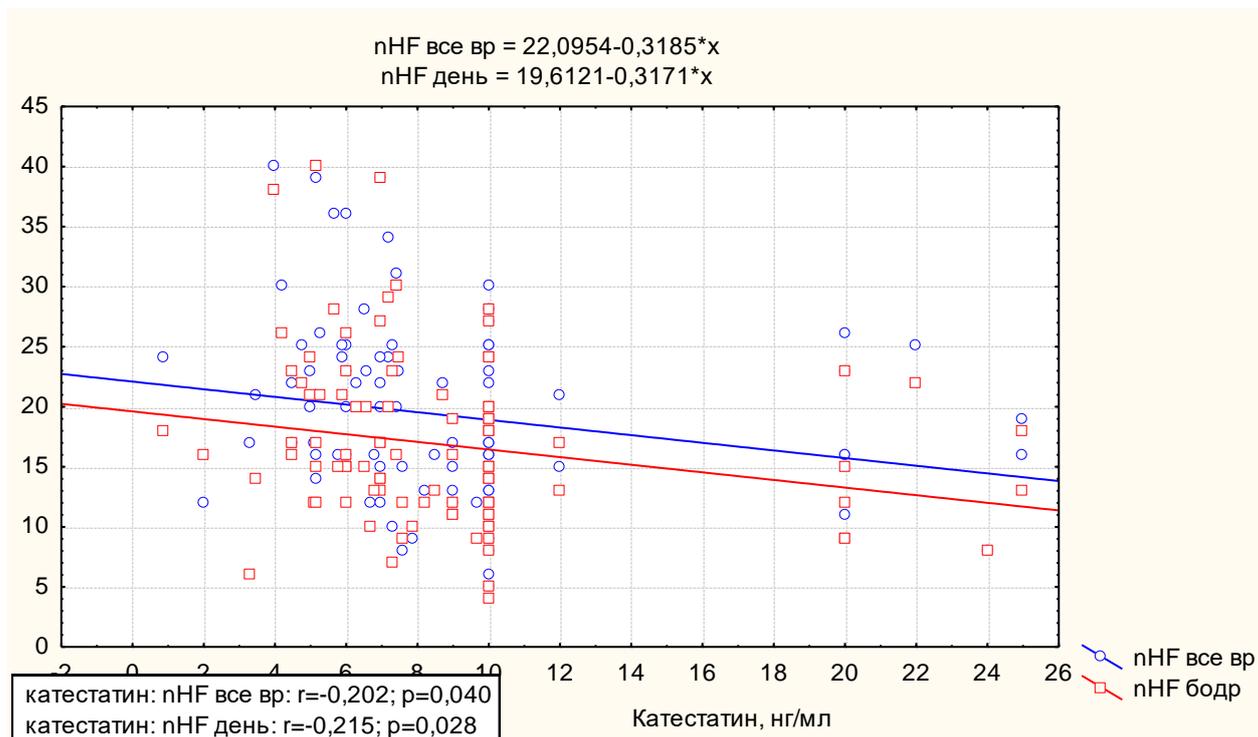
Показатель	Группа контроля (n=45)	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
SDNN все время, мс	142,93±38,69	170,33±55,24*	147,88±41,92	136,85±35,51 <sup>#</sup>
SDNN день, мс	112,35±27,25	136,33±42,34*	118,89±32,77	113,37±29,87 <sup>#</sup>
SDNN ночь, мс	111,02±36,85	130,81±32,08	112,56±37,98	100,85±23,70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

**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, <sup>#</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 3 группами, <sup>##</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2 и 3 группами пациентов.

Во всех исследуемых группах отмечалось отклонение данных спектрального анализа ВСР от нормативных значений: отмечено снижение параметров, характеризующих активность парасимпатического отдела ВНС (HF) и повышение параметров активности симпатического отдела ВНС (LF, LF/HF).

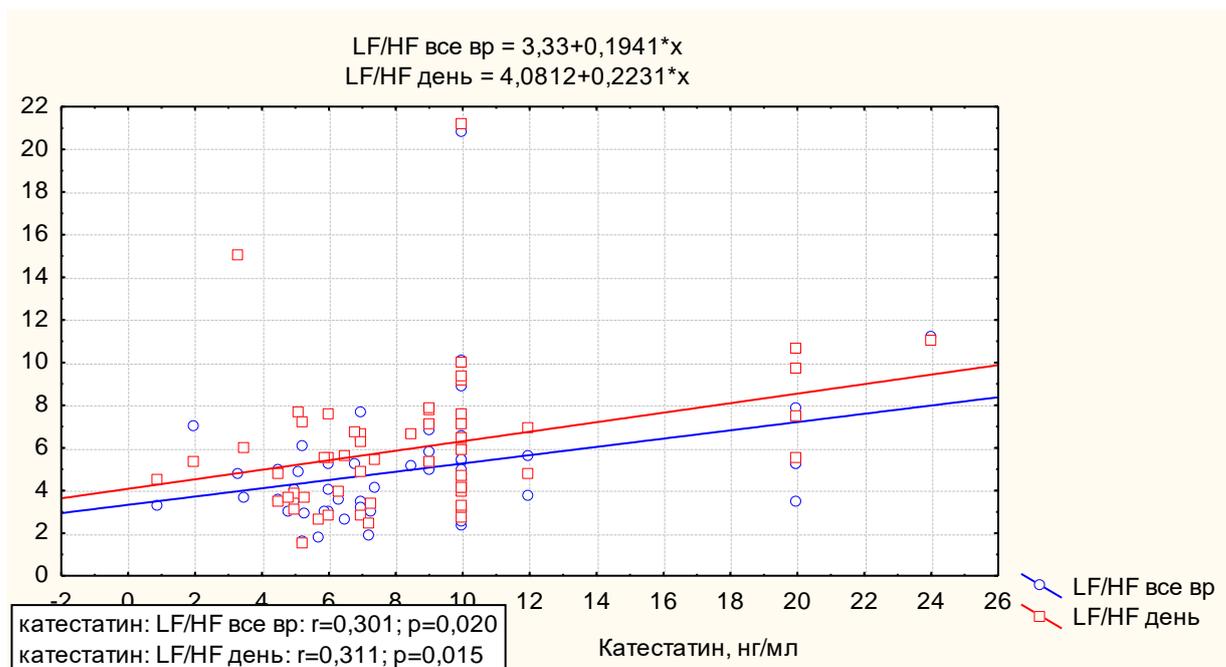
В течение всего времени наблюдения, включая отдельно взятые дневной и ночной периоды, пациенты 1 группы имели наибольшие значения LF в сравнении со всеми исследуемыми группами и группой контроля ( $p < 0,05$ ).

У больных ГБ выявлены статистически значимые отрицательные взаимосвязи концентраций катестатина с показателем парасимпатического тонуса nHF (Рисунок 14) в течение всего времени наблюдения ( $r = -0,202$ ;  $p = 0,040$ ) и днём ( $r = -0,215$ ;  $p = 0,028$ ).

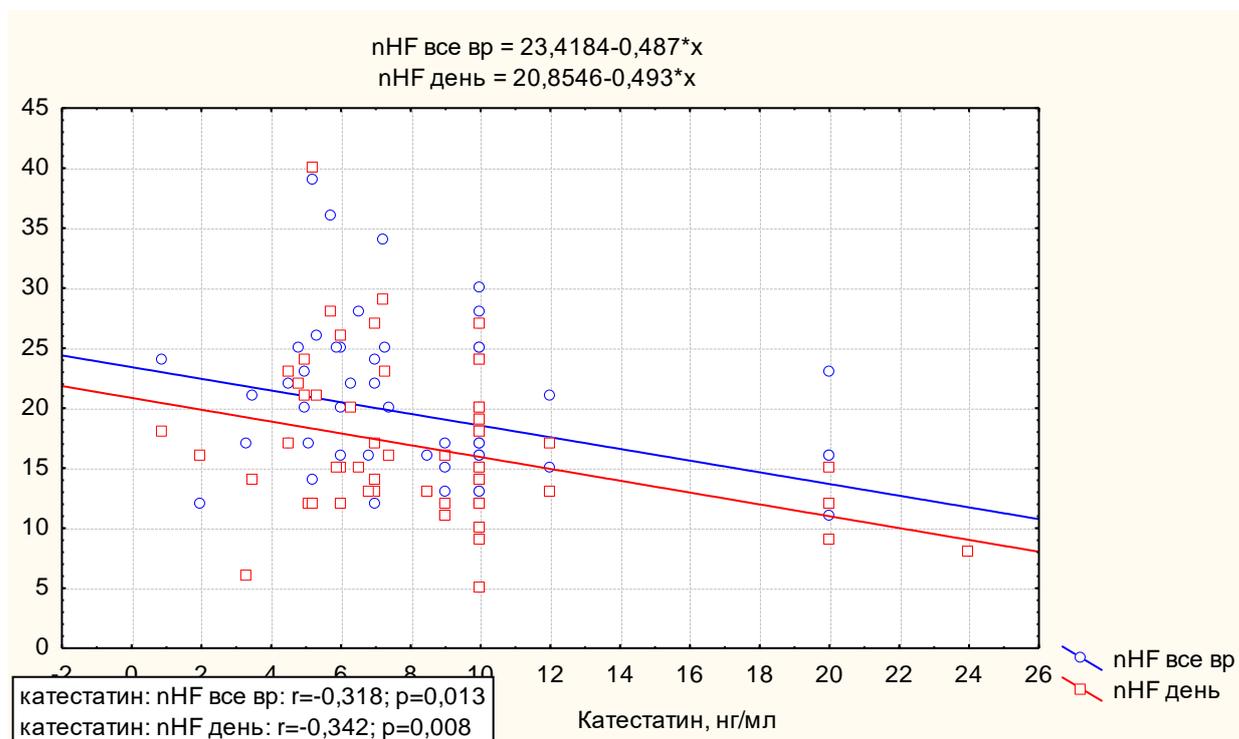


**Рисунок 14.** Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) с показателем парасимпатического тонуса (nHF, %) в течение всего времени наблюдения и днём у больных ГБ

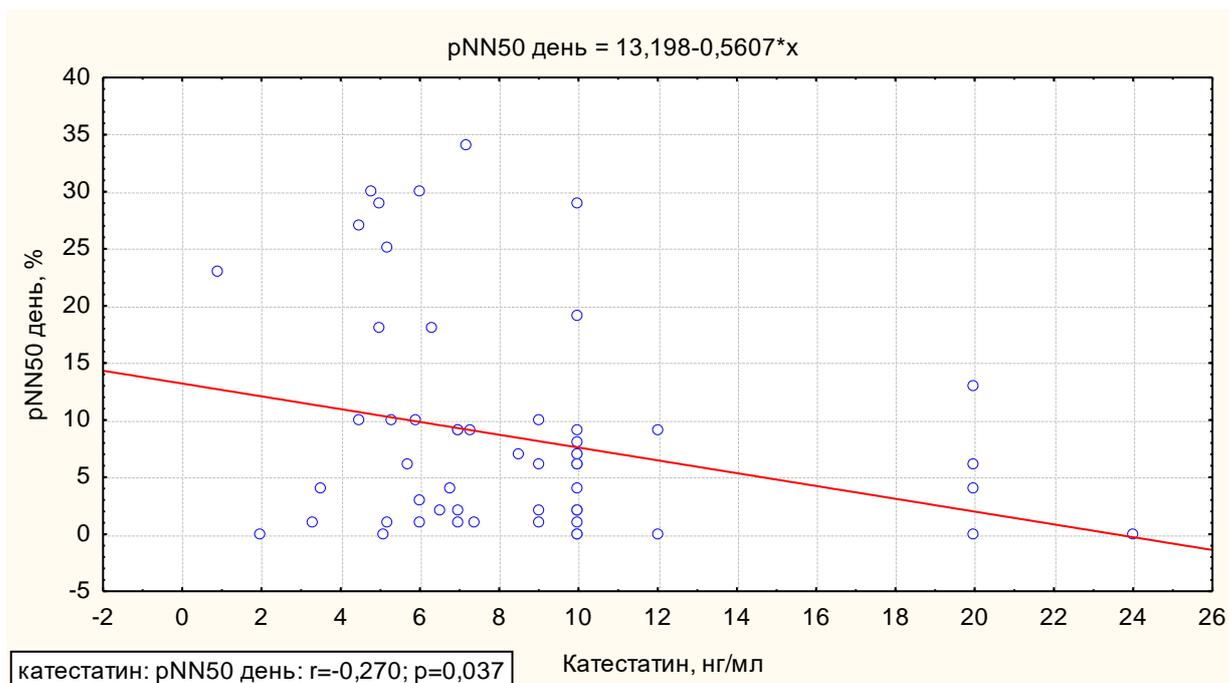
Внутригрупповой анализ данных в группе 2 выявил статистически значимые положительные взаимосвязи концентраций катестатина с показателем вагосимпатического баланса LF/HF в течение всего времени наблюдения ( $r = 0,301$ ;  $p = 0,020$ ) и днём ( $r = 0,311$ ;  $p = 0,015$ ). Катестатин и показатели парасимпатического 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 15-17).



**Рисунок 15.** Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) с показателем вагосимпатического баланса (LF/HF) в течение всего времени наблюдения и днём в группе 2



**Рисунок 16.** Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) с показателем парасимпатического тонуса (nHF, %) в течение всего времени наблюдения и днём в группе 2



**Рисунок 17.** Корреляционные взаимосвязи катестатина (нг/мл) с показателем парасимпатического тонуса (рNN50,%) 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 рNN50 ( $p<0,05$ ), 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 рNN50.

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. Вышесказанное позволяет судить об участии катестатина в формировании ВСР у больных ГБ.

### **3.4. Взаимосвязь уровня катестатина и поражения органов-мишеней, опосредованного гипертонией, в изучаемых группах**

Качество и прогноз жизни у больных ГБ зависят от выраженности ПООГ: такими органами являются сердце, почки, головной мозг, сетчатка глаза, периферические артерии. ПООГ относится к функциональным и/или структурным изменениям, вызываемым повышением АД, и является маркером доклинических или бессимптомных ССЗ [31, 69, 113].

ПООГ часто встречается при тяжёлой или длительно существующей АГ, однако может выявляться и при менее тяжелом течении заболевания. С широким применением визуализирующих методов обследования ПООГ все чаще выявляется у пациентов в отсутствие клинических проявлений [32, 107].

Современные рекомендации по диагностике и лечению АГ акцентируют внимание на раннем выявлении субклинического ПООГ, и в настоящее время собрана обширная доказательная база его роли в определении ССР у лиц с повышенным АД и без него. Ранее выявление и коррекция ПООГ предотвращают прогрессирование, подвергают его обратному развитию и обеспечивают снижение риска осложнений, преждевременной инвалидизации и смертности [32, 100].

Серьёзным аргументом целесообразности выявления ПООГ является факт, что маркеры, используемые в его диагностике, сами по себе являются независимыми от стратификации по SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности [30, 49, 122, 132]. Целесообразно отметить, что риск ССО возрастает с увеличением числа поражённых органов [30, 122].

### 3.4.1. Оценка сосудистого поражения

#### Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефального ствола

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефального ствола с измерением ТКИМ и оценкой наличия атеросклеротических бляшек независимо от традиционных сердечно-сосудистых ФР позволяет прогнозировать инсульт и ИМ [30, 32, 51, 90, 122]. Это верно как для значения ТКИМ на уровне бифуркации сонной артерии (отражает главным образом атеросклероз), так и для значения ТКИМ на уровне общей сонной артерии (отражает в основном сосудистую гипертрофию) [30, 32].

Согласно Рекомендациям ESC/ESH по лечению больных с АГ 2018 года, ТКИМ $>0,9$  мм характеризует утолщение сосудистой стенки [32, 131]. Наличие атеросклеротической бляшки констатируется при ТКИМ $\geq 1,5$  мм, при обнаружении локальных изменений в стенке сосуда с гиперэхогенными включениями и/или локальным или пролонгированным утолщением стенки сосуда $\geq 0,5$  мм или утолщением ТКИМ более 50% от диаметра по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии [32, 37].

Стенозирующие бляшки в сонных артериях являются мощными предикторами развития как инсульта, так и ИМ, независимо от присутствия традиционных факторов ССР [32, 51, 122], а также обладают более отчётливым прогностическим эффектом в отношении развития ИМ в будущем, чем ТКИМ [32, 90].

В Европейских рекомендациях 2016 г. [31] по сердечно-сосудистой профилактике наличие атеросклеротической бляшки признано значимым модификатором ССР, а в рекомендациях по АГ 2018 года [32] выявление атероматозной бляшки при визуализации позволяет диагностировать осложнённую стадию ГБ в связи с наличием подтверждённого ССЗ [10, 16, 31, 32]. В Российские рекомендации 2017 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза были внесены

дополнения в категоризацию ССР по SCORE [8]. Наличие атеросклеротической бляшки со стенозом артерии более 50% позволяет отнести пациента к категории очень высокого риска, а при выявлении бляшки, стенозирующей просвет артерии на 20–49 %, - к категории высокого риска [8, 10].

Данные ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефального ствола всех исследуемых пациентов и группы контроля представлены в Таблице 7.

**Таблица 7.** Данные ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефального ствола

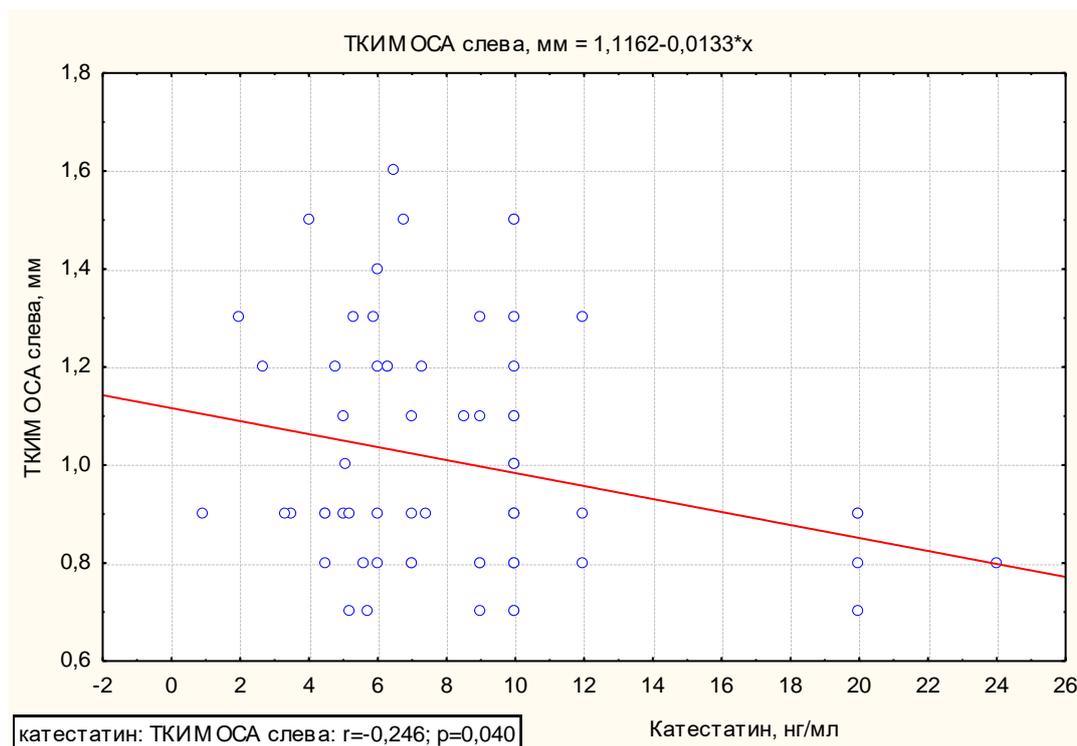
Показатель	Группа контроля (n=45)	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
ТКИМ ОСА справа, мм	0,88±0,21	0,76±0,10*	0,96±0,21 <sup>*,**</sup>	1,01±0,20 <sup>*,#</sup>
ТКИМ ОСА слева, мм	0,88±0,21	0,78±0,11	1,00±0,23 <sup>*,**</sup>	1,01±0,24 <sup>*,#</sup>
Наличие атеросклеротических бляшек при визуализации, %				
стеноз 20-49%	–	–	71,1	19,4
стеноз >50%	–	–	–	74,2

**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 2 и 3 групп имели большие значения ТКИМ ОСА с обеих сторон в сравнении с группой контроля и пациентами 1 группы ( $p<0,05$ ). У пациентов 1 группы значения ТКИМ справа в сравнении со всеми исследуемыми группами, включая группу контроля, наименьшие ( $p<0,05$ ).

У 71,1% пациентов 2 группы и 19,4% пациентов 3 группы при визуализации выявлено наличие атеросклеротической бляшки со стенозом 20-49%, у 74,2% пациентов 3 группы – наличие атеросклеротической бляшки со стенозом >50%.

Корреляционный анализ всего массива полученных данных не выявил взаимосвязей концентраций катестатина и параметров ультразвукового дуплексного сканирования брахицефального ствола ( $p > 0,05$ ). Внутригрупповой анализ данных выявил статистически значимые отрицательные корреляции концентраций катестатина и ТКИМ ОСА слева в группе 2 ( $r = -0,246$ ;  $p = 0,040$ ) (Рисунок 18).



**Рисунок 18.** Корреляционные взаимосвязи концентраций катестатина (нг/мл) с ТКИМ ОСА слева (мм) в группе 2

Таким образом, нельзя исключить участие катестатина в сосудистом поражении у больных ГБ.

### Оценка жёсткости артерий

Повышение давления крови, оказываемого по отношению к сосудистой стенке, прямо пропорционально ее напряжению. Таким образом, помимо её структурных компонентов, на ригидность сосудистой стенки влияет и уровень АД [8].

ГБ является гемодинамическим нарушением по определению, а увеличение жёсткости сосудистой стенки, рост ПАД и скорости распространения пульсовой волны – отличительными гемодинамическими особенностями повышенного уровня АД.

Избыточная ригидность сосудистой стенки способствует увеличению САД, снижению ДАД и диастолического давления в коронарных артериях, вызывая появление и нарастание ишемии миокарда.

С другой стороны, увеличение давления в аорте повреждает эндотелий и способствует ремоделированию сосудистой стенки. За счет снижения растяжимости аорты во время систолы увеличивается постнагрузка, способствующая развитию ГЛЖ.

Сдвиг отражённой волны в систолу приводит к падению ДАД, ухудшению коронарной и церебральной перфузии, развитию коронарной, церебральной и почечной патологии у пациентов с ГБ.

Неблагоприятное прогностическое значение периферического ПАД в развитии ИБС, ХСН и ХПН продемонстрировано многочисленными исследованиями [9, 11, 12, 29] Высокое ПАД, вызываемое изменениями эластических свойств аорты, приводит к утолщению ТКИМ, росту атеросклеротических бляшек, их разрыву и развитию ССО [11, 12].

ПАД рассчитывается по формуле  $ПАД = САД - ДАД$ . Данные пациентов исследуемых групп и группы контроля представлены в Таблице 2. У пациентов 1 и 3 групп значения пульсового артериального давления (ПАД) больше в сравнении с группой контроля и пациентами 2 группы ( $p < 0,05$ ).

Изучены взаимосвязи концентраций катестатина с ПАД: статистически значимых взаимосвязей как при анализе всех данных, так и внутри групп не выявлено ( $p > 0,05$ ).

### 3.4.2. Эхокардиографическое исследование

Хроническая нагрузка повышенным АД на ЛЖ у больных ГБ является причиной формирования ГЛЖ – важного независимого ФР внезапной смерти, ИМ, инсульта и других ССО [12, 32].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) позволяет диагностировать ГЛЖ и помогает уточнить ССР [30, 32, 99] и, следовательно, стратифицировать общий риск. Данные ЭхоКГ пациентов всех исследуемых групп представлены Таблицей 8.

**Таблица 8.** 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* <sup>**,*</sup>	14,40±1,63* <sup>*,#</sup>
ТМЖПд, мм	8,73±1,16	8,94±0,94	10,12±2,17* <sup>**,*</sup>	10,98±1,92* <sup>*,#</sup>
ТЗСЛЖс, мм	12,78±0,97	12,89±1,49	13,86±1,38* <sup>**,*</sup>	14,47±1,50* <sup>*,###</sup>
ТЗСЛЖд, мм	8,73±1,12	8,78±0,88	10,17±1,74* <sup>**,*</sup>	11,00±1,80* <sup>*,###</sup>
ММЛЖ, г	177,30±43,00	188,24±45,72	240,53±75,87* <sup>**,*</sup>	258,47±81,66* <sup>*,#</sup>
ППТ, м <sup>2</sup>	1,97±0,17	2,07±0,13*	2,04±0,16*	2,07±0,20*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	89,80±19,41	92,59±18,04	117,06±31,86* <sup>**,*</sup>	123,25±30,86* <sup>*,#</sup>
ИОТ ЛЖ	0,35±0,05	0,35±0,05	0,40±0,07* <sup>**,*</sup>	0,44±0,07* <sup>*,###</sup>

**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.

Размеры ЛП в группе пациентов 2 и 3 были статистически значимо большими по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Пациенты 2 группы имели большие значения КСР, КДР, КСО, КДО ЛЖ в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Пациенты 2 и 3 групп имели большие значения ТМЖП в систолу и диастолу в сравнении с группой контроля и пациентами 1 группы ( $p < 0,05$ ). ТЗСЛЖ в систолу и в диастолу в группе 3 статистически значимо больше в сравнении со всеми исследуемыми группами и группой контроля ( $p < 0,05$ ).

На основании измерений ТЗСЛЖд, ТМЖПд, КДР по формуле ASE рассчитывали ММЛЖ [2, 21, 30, 32]. Определение ИММЛЖ с поправкой на ППТ позволяло выявить ГЛЖ, а расчёт ИОТ – геометрию ЛЖ [2, 21, 30, 32].

ММЛЖ и ИММЛЖ в группах 2 и 3 больше в сравнении с группой контроля и группой 1 ( $p < 0,05$ ). ППТ в группе контроля в сравнении со всеми исследуемыми группами наименьшая ( $p < 0,05$ ). ИОТ ЛЖ в группе 3 наибольший в сравнении со всеми исследуемыми группами и группой контроля ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ГБ выявлены корреляционные взаимосвязи концентраций катестатина с КДО ЛЖ ( $r = 0,827$ ;  $p = 0,011$ ). Внутригрупповой корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи концентраций катестатина и ТЗСЛЖ ( $r = -0,523$ ;  $p = 0,045$ ), ТМЖП ( $r = -0,523$ ,  $p = 0,045$ ) в группе 2 в диастолу; с ТЗСЛЖ ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,035$ ) и ТМЖП ( $r = 0,254$ ;  $p = 0,038$ ) в группе 3 в систолу.

Концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ прогнозируют повышенную частоту ССЗ, однако самым сильным предиктором повышенного риска является концентрическая ГЛЖ [30, 36, 98, 119].

По данным ЭхоКГ определяли тип геометрии ЛЖ во всех исследуемых группах (Таблица 9).

Группа контроля и пациенты 1 группы имели преимущественно нормальную геометрию ЛЖ (по 77,8% пациентов в обеих группах). В 50% случаев геометрия ЛЖ среди пациентов 2 группы была нормальной, у 29% пациентов диагностирована концентрическая гипертрофия, у 14,5% – эксцентрическая гипертрофия, у 6,5% - концентрическое ремоделирование. Среди пациентов 3

группы преобладала концентрическая гипертрофия – 48,4%, 29% имели нормальную геометрию ЛЖ, 9,7% – концентрическое ремоделирование, 12,9% – эксцентрическую гипертрофию.

**Таблица 9.** 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

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

### 3.4.3. Оценка функционального состояния почек

ГБ является второй по значимости причиной развития хронической болезни почек (ХБП). Диагноз обусловленного АГ поражения почек ставится на

основании сниженной функции и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [30, 32].

ХБП классифицируют по СКФ, рассчитанной с помощью формулы СКД-Epidemiology Collaboration 2009 [30, 32, 34, 97]. Повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение СКФ указывают на ухудшение функции почек, повышение мочевого экскреции альбумина или белка свидетельствует о поражении фильтрационного барьера клубочков. МАУ, не превышающая обычные пороговые значения [30, 118], является предиктором сердечно-сосудистых событий [30, 32].

Мы оценили концентрации креатинина, СКФ и МАУ во всех исследуемых группах и группе контроля (Таблица 10).

**Таблица 10.** Функциональное состояние почек в исследуемых группах

Группы	Группа контроля (n=45)	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)
Показатель				
Креатинин, мкмоль/л	81,33±10,71	83,59±10,45	82,41±12,57	78,32±8,90
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	102,56±11,25	102,47±12,38	98,88±13,53	102,35±9,80
МАУ, мг/мл	3,75±0,76	6,00±2,49	46,33±30,87	39,00±21,34

Статистически значимых различий между исследуемыми группами и в сравнении с группой контроля не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Мы проанализировали взаимосвязи катестатина с креатинином, СКФ и МАУ. Анализ всего массива данных и внутри исследуемых групп статистически значимых взаимосвязей не выявил ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, получены статистически значимые корреляционные взаимосвязи концентраций катестатина с ТКИМ ОСА слева ( $r = -0,246$ ;  $p = 0,040$ ), параметрами ЭхоКГ: ТЗСЛЖ ( $r = -0,523$ ;  $p = 0,045$ ), ТМЖП ( $r = -0,523$ ,  $p = 0,045$ ) в диастолу в группе 2. Выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи концентраций катестатина с ремоделированием ЛЖ

( $r=-0,171$ ,  $p=0,042$ ). У пациентов с нормальной геометрией сердца были получены статистически значимые большие ( $p=0,04$ ) концентрации катестатина в сравнении с пациентами с ремоделированием ЛЖ ( $9,05\pm 5,12$  vs  $7,49\pm 3,62$  нг/мл, соответственно), что позволяет судить о вкладе катестатина в сердечно-сосудистое ремоделирование у пациентов с ГБ.

### **3.5.1. Математическое моделирование прогноза сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью**

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.

На основании данных обследования всех исследуемых формировалась матрица наблюдений, затем с помощью модуля Discriminant Analysis Statistica пошагово отбирались информативные признаки для формирования в виде линейных классификационных функций (ЛКФ).

Как известно, дискриминантный анализ можно выполнять в двух вариантах: в виде канонического дискриминантного анализа и в виде линейного дискриминантного анализа Фишера.

Получаемые в каноническом анализе линейные дискриминантные функции позволяют осуществить переход от  $m$ -мерного пространства первичных показателей к пространству сниженной размерности. При этом линейную

функцию можно рассматривать как проекцию данного объекта на некоторую дискриминантную ось.

В этом методе каждого пациент относят к той группе риска ССО, расстояние до центра которой в пространстве дискриминантных осей минимально. Данный подход удобен тем, что позволяет содержательно оценить вклад отдельных признаков в разделение классов по коэффициентам факторной структуры или же по стандартизованным коэффициентам канонических дискриминантных функций. Однако для разработки калькулятора метод неудобен из-за вычислительной трудоемкости.

Поэтому для практических целей обычно применяют фишеровский дискриминантный анализ. ЛКФ Фишера ( $G_k$ ) для каждой группы риска ССО представляют собой линейную комбинацию найденных статистическим пакетом коэффициентов и значений признака:

$$G_k = \sum_{i=0}^n b_{ik} X_i ,$$

где  $X_i$  — значение признака, по которому ведут классификацию;

$k$  — количество распознаваемых групп риска, в настоящем исследовании  $k=3$ ;

$b_{ik}$  — весовой коэффициент линейной классификационной функции Фишера для данного признака в данном классе;

$n$  — число признаков, по которым ведут классификацию.

Число рассчитываемых классификационных функции Фишера равно числу групп риска ССО, по которым ведут классификацию, в настоящей работе — по трём. Пациент имеет тот диагноз, величина  $G_k$  для которого максимальна. Можно оценить и вероятность принадлежности к классу (рisku ССО) по формуле:

$$P_k = e^{G_k} / \sum_{k=1}^k e^{G_k} .$$

Информативность признаков матрицы наблюдений оценивалась F-критерием Фишера по формуле  $F=S_y/S_w$ , где  $S_y$  — межгрупповая дисперсия признака;  $S_w$  —

внутригрупповая дисперсия признака. Использовались признаки, с уровнем значимости F-критерия  $p < 0,05$ .

Рассчитывалась лямбда Уилкса (чем ближе к нулю, тем лучше качество классификации) и её статистическая значимость.

Для оценки качества прогнозирования применяли показатели чувствительности и специфичности.

Клинические признаки, вошедшие в решающие правила, оценивались согласно разработанному формализованному протоколу обследования пациентов. Уравнение прогноза строилось на основании полученных данных концентраций катестатина, дуплексного сканирования брахиоцефального ствола, СМАД и ЭхоКГ, а конечным итогом, положенным в основу классификации был расчёт ССР.

Одновременно, мы полагали, что получаемые концентрации катестатина у пациентов несут диагностическую и прогностическую информацию о последующем течении заболевания.

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.

Рассмотрим детально результаты дискриминантного анализа. Для классификатора в целом лямбда Уилкса равна 0,42,  $p = 0,006$ , что характеризует полученную модель как статистически значимую.

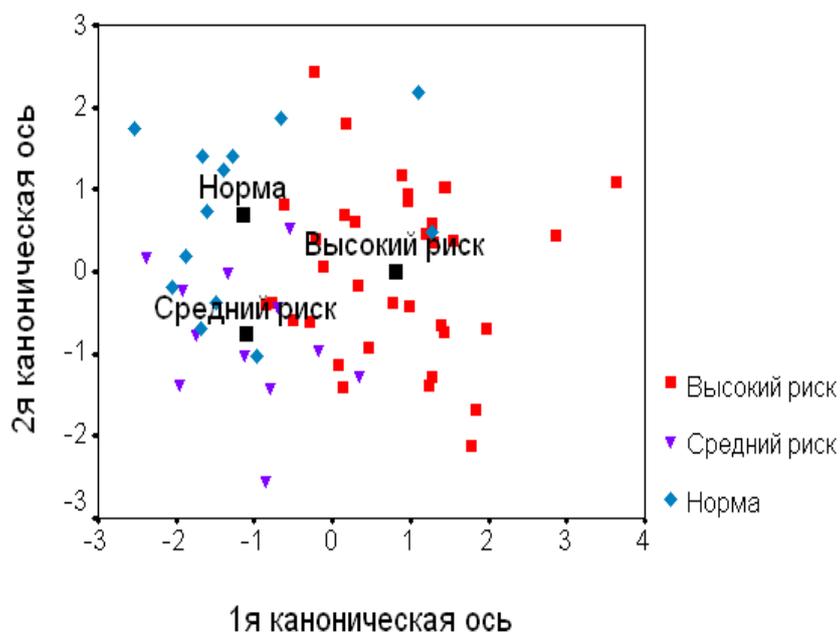
Оценивая ранг информативности переменных дискриминантного уравнения для прогноза ССР у больных ГБ, необходимо отметить, что наиболее значимыми в плане прогноза явились концентрация катестатина, диаметр ОСА и максимальная скорость в ней с обеих сторон, ТКИМ ОСА справа, вариабельность САД и ДАД днём и ночью, ИММЛЖ, ИОТ ЛЖ.

Результаты канонического дискриминантного анализа представлены в Таблице 11.

**Таблица 11.** Результаты канонического дискриминантного анализа

Показатель	Стандартизованные коэффициенты	
	1я каноническая ось	2я каноническая ось
Катестатин, нг/мл	-0,156	0,186
d ОСА справа, мм	0,111	0,255
ТКИМ ОСА справа, мм	0,538	0,317
V <sub>max</sub> ОСА справа, м/с	-0,146	1,103
d ОСА слева, мм	-0,308	0,388
V <sub>max</sub> ОСА слева, м/с	0,219	-0,862
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	0,528	-0,126
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	-0,308	-0,549
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	-0,158	0,204
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	0,177	-0,165
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,425	0,021
ИОТ ЛЖ	0,395	-0,267

Из проекций каждого пациента на канонические оси (Рисунок 19) видно, что основное разделение на группы с высоким риском, по сравнению с нормой либо со средним риском проходило по 1-й канонической оси.



**Рисунок 19.** График разброса рассчитанных значений признаков в канонических осях по группам сердечно-сосудистого риска

Признаки, преимущественно внесшие вклад в данную ось — это ТКИМ ОСА справа, вариабельность САД днём и ДАД ночью, ИММЛЖ, ИОТ ЛЖ, — то есть все те показатели, у которых стандартизованные коэффициенты канонических дискриминантных функций для 1-й оси имели большие абсолютные значения, чем для 2-й оси. Поскольку точки на статтерограмме, соответствующие высокому риску, расположены в правой — положительной части 1-й канонической оси и знаки коэффициентов по ним положительные, то, чем выше указанные признаки у обследуемого, тем больше для него вероятность высокого и очень высокого риска ССО.

Что касается 2-й канонической оси, то, как следует из графика, она позволяет дискриминировать группы нормы и среднего риска. Причем группа нормы расположена в положительной части 2-й оси, поэтому, чем больше будут величины признаков, определивших данную ось, в частности — концентрация катестатина, диаметр ОСА справа и слева, тем больше вероятность принадлежности к группе нормы.

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

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

, 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<sup>2</sup>;

$x_{12}$  – ИОТ ЛЖ.

При этом коэффициенты  $b_0$ – $b_n$  для каждой из  $k$  групп риска ССО различные (Таблица 12). На основании этих коэффициентов в дальнейшем был разработан калькулятор для оценки риска ССО.

**Таблица 12.** Коэффициенты линейных классификационных функций Фишера для расчета сердечно-сосудистого риска

Показатель	Риск		
	Норма	Средний риск	Высокий риск
1	2	3	4
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 <sup>2</sup>	-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%.

### 3.5.2. Программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина

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 (Рисунок 20).

The screenshot shows the main window of the program. The title bar reads "Программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертоничес...". The window title is "Программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина". The interface contains the following input fields and labels:

- Концентрация катестатина, нг/мл
- Диаметр общей сонной артерии справа, мм
- Комплекс интима-медиа общей сонной артерии справа, мм
- Максимальная скорость в общей сонной артерии справа, м/с
- Диаметр общей сонной артерии слева, мм
- Максимальная скорость в общей сонной артерии слева, м/с
- Вариабельность систолического артериального давления днем, мм рт ст
- Вариабельность диастолического артериального давления днем, мм рт ст
- Вариабельность систолического артериального давления ночью, мм рт ст
- Вариабельность диастолического артериального давления ночью, мм рт ст
- Индексированная масса миокарда, г/м2
- Индекс относительной толщины стенки левого желудочка

At the bottom left, there is a label "Риск:" followed by a blank space. At the bottom right, there are two buttons: "Рассчитать" and "Закреть".

**Рисунок 20.** Главное окно «Программы прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина»

Программа применяет одноступенчатый подход к стратификации риска ССО у больных ГБ. В программу вносятся данные обследования пациента: плазменная концентрация катестатина, ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефального ствола, ЭхоКГ и СМАД.

Анализ совокупности показателей проводится в автоматическом режиме, в результате которого прогнозируется риск ССО, на основании результатов которого пациенту подбирается медикаментозная терапия, что обеспечивает персонифицированный подход в диагностике риска ССО и их профилактике.

### **3.5.3. Клинические примеры**

#### **Клинический пример №1**

Пациент К., 35 лет, поступил для обследования и исключения АГ, гипотензивную терапию ранее не получал, среднесуточные значения АД 145 и 80 мм рт.ст. по данным самоконтроля.

У больного исследовали плазменный катестатин, выполнялось СМАД: определялась вариабельность САД и ДАД днём и ночью, по данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефального ствола рассчитывались: диаметр ОСА и максимальная скорость в ней с обеих сторон, ТКИМ, по данным ЭхоКГ – ИММЛЖ и ИОТ ЛЖ.

По данным обследования получены следующие значения:

концентрация плазменного катестатина – 22 нг/мл;

диаметр ОСА справа – 6,6 мм;

ТКИМ ОСА справа – 0,8 мм;

максимальная скорость в ОСА справа – 0,6 м/с;

диаметр ОСА слева – 7,1 мм;

максимальная скорость в ОСА слева – 0,6 м/с;

вариабельность САД днём – 10 мм рт.ст.;

переменность ДАД днём – 9 мм рт.ст.;  
 переменность САД ночью – 8 мм рт.ст.;  
 переменность ДАД ночью – 7 мм рт.ст.;  
 ИММЛЖ – 67 г/м<sup>2</sup>;  
 ИОТ ЛЖ – 0,33.

Подставляем полученные значения в формулу, рассчитываем ССР (Рисунок 21).

Программа прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью с помощью оценки плазменного уровня катестатина

Концентрация катестатина, нг/мл	<input type="text" value="12"/>
Диаметр общей сонной артерии справа, мм	<input type="text" value="6,6"/>
Комплекс интима-медиа общей сонной артерии справа, мм	<input type="text" value="0,8"/>
Максимальная скорость в общей сонной артерии справа, м/с	<input type="text" value="0,6"/>
Диаметр общей сонной артерии слева, мм	<input type="text" value="7,1"/>
Максимальная скорость в общей сонной артерии слева, м/с	<input type="text" value="0,6"/>
Переменность систолического артериального давления днем, мм рт ст	<input type="text" value="10"/>
Переменность диастолического артериального давления днем, мм рт ст	<input type="text" value="9"/>
Переменность систолического артериального давления ночью, мм рт ст	<input type="text" value="8"/>
Переменность диастолического артериального давления ночью, мм рт ст	<input type="text" value="7"/>
Индексированная масса миокарда, г/м <sup>2</sup>	<input type="text" value="67"/>
Индекс относительной толщины стенки левого желудочка	<input type="text" value="0,33"/>

**Риск:** средний риск

**Рисунок 21.** Расчет риска ССО у пациента К., 35 лет

Уравнение определяет ССР пациента как средний. Для сопоставления полученного результата оцениваем ССР согласно Рекомендациям ESC/ESH по лечению больных с АГ 2018 года: у пациента по данным самоконтроля и СМАД в стационаре имеется АГ 1 степени, 2 ФР (курение и отягощённый по ГБ наследственный анамнез), в результате обследования ПООГ не выявлено, поэтому пациент отнесен к среднему (умеренному) ССР.

### **Клинический пример №2**

Пациент М., 37 лет, поступил для обследования и исключения АГ, гипотензивную терапию ранее не получал, среднесуточные значения АД 140 и 90 мм рт.ст. по данным самоконтроля.

У больного исследовали плазменный катестатин, выполнялось СМАД: определялась вариабельность САД и ДАД днём и ночью, по данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефального ствола рассчитывались: диаметр ОСА и максимальная скорость в ней с обеих сторон, ТКИМ, по данным ЭхоКГ – ИММЛЖ и ИОТ ЛЖ.

По данным обследования получены следующие значения:

концентрация плазменного катестатина – 5 нг/мл;

диаметр ОСА справа – 6,4 мм;

ТКИМ ОСА справа – 0,7 мм;

максимальная скорость в ОСА справа – 0,6 м/с;

диаметр ОСА слева – 6,9 мм;

максимальная скорость в ОСА слева – 0,6 м/с;

вариабельность САД днём – 12 мм рт.ст.;

вариабельность ДАД днём – 9 мм рт.ст.;

вариабельность САД ночью – 10 мм рт.ст.;

вариабельность ДАД ночью – 10 мм рт.ст.;

ИММЛЖ – 80 г/м<sup>2</sup>;

ИОТ ЛЖ – 0,35.

Подставляем полученные значения в формулу, рассчитываем ССР (Рисунок 22).

Параметр	Значение
Концентрация катестатина, нг/мл	5
Диаметр общей сонной артерии справа, мм	6.4
Комплекс интима-медиа общей сонной артерии справа, мм	0.7
Максимальная скорость в общей сонной артерии справа, м/с	0.6
Диаметр общей сонной артерии слева, мм	6.9
Максимальная скорость в общей сонной артерии слева, м/с	0.6
Вариабельность систолического артериального давления днем, мм рт ст	12
Вариабельность диастолического артериального давления днем, мм рт ст	9
Вариабельность систолического артериального давления ночью, мм рт ст	10
Вариабельность диастолического артериального давления ночью, мм рт ст	10
Индексированная масса миокарда, г/м <sup>2</sup>	80
Индекс относительной толщины стенки левого желудочка	0,35

**Риск:** высокий риск

Кнопки: Рассчитать, Заккрыть

**Рисунок 22.** Расчет риска ССО у пациента М., 37 лет

Уравнение определяет ССР пациента как высокий. Для сопоставления полученного результата оцениваем ССР согласно Рекомендациям ESC/ESH по лечению больных с АГ 2018 года: у пациента по данным самоконтроля и СМАД в стационаре имеется АГ 1 степени, 2 ФР (курение и отягощённый по ГБ наследственный анамнез), в результате обследования ПООГ не выявлено, поэтому пациент отнесен к среднему (умеренному) ССР.

Таким образом, предложенная нами программа демонстрирует преимущество определения плазменного катестатина над традиционным европейским подходом в стратификации ССР у больных ГБ.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

АГ представляет собой самостоятельное заболевание и при этом является главным ФР развития ХСН, фибрилляции предсердий, ХБП, заболевания периферических артерий и когнитивных нарушений [16, 32, 40, 42, 50, 85].

Исследования INTERHEART и INTERSTROKE продемонстрировали вклад АГ в популяционный риск развития ИМ и мозгового инсульта [32, 92, 121]. Преждевременная смертность по причине АГ в 2015 году составила 10 млн, из которых 4,5 млн – от ИБС, 3,5 млн – от ИМ [6, 32].

Ряд исследований [32, 44, 47, 72, 135] продемонстрировал уменьшение риска ССО при снижении АД. Однако с 2003 года европейскими и отечественными экспертами по изучению АГ подчеркивается важность стратификации ССО с учетом не только наличия АГ у пациента, но и клинико-лабораторных маркеров, включающих ФР, ПООГ и ассоциированные клинические состояния [24, 30, 32, 79].

ПООГ относится к функциональным и/или структурным изменениям, вызываемым повышением АД, и является маркером доклинических или бессимптомных ССЗ [32, 70, 113]. Его ранее выявление и коррекция предотвращают прогрессирование, подвергают его обратному развитию и обеспечивают снижение риска осложнений, преждевременной инвалидизации и смертности, и поэтому в настоящее время они являются ведущими направлениями в диагностике и тактике ведения пациента с ГБ.

Многочисленные работы по проблеме стратификации ССР при ГБ не позволяют получить ответы на все вопросы и в полной мере оценить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и индивидуальный прогноз. Величина большинства ФР ГБ, таких как АД, холестерин, масса тела, непостоянна, а другие ФР: курение, употребление алкоголя, стресс и др. не поддаются точному расчёту. Наличие сопутствующего заболевания в шкалах

оценки риска ССО часто описывается двоичным способом (например, наличие сахарного диабета – «да/нет»), не отражая его тяжести и продолжительности.

Оценка влияния большинства ФР на организм представляет существенную трудность, поэтому поиск маркеров ССР у больных ГБ имеет большой диагностический и прогностический потенциал.

Одним из новых методов определения ССР возможных осложнений у пациентов с ГБ является использование биологических маркеров, определение наличия и/или содержания которых позволило бы с большей долей вероятности прогнозировать риск развития ССО. Применение современных биомаркеров является концептуально новым многофункциональным подходом к решению обозначенной проблемы. Биомаркеры должны отвечать ряду требований: выявляться на начальных этапах заболевания, указывать на время повреждения и тяжесть процесса, обладать прогностической силой, высокой чувствительностью и специфичностью, экономической доступностью и обоснованностью, клинической пользой, патофизиологической значимостью, их повторные изменения должны быть воспроизводимы.

Одним из новых перспективных маркеров стратификации ССР является пептид катестатин, обратно коррелирующий с фенотипом АГ [39, 101, 128, 137]. Несмотря на физиологическое действие катестатина в механизмах, реализующих действие триггерных факторов и приводящих к формированию АГ [39, 41, 54, 56, 58, 59, 62, 64, 81, 84, 101, 115, 124, 127, 134, 137], его патогенетическая роль в развитии ГБ и участие в формировании риска ССО у больных остаются дискуссионными.

На 25.01.2019 в международной базе цитирования Scopus зарегистрирована 241 публикация по поиску «катестатин», из которых 4 – исследовали, как изменяются концентрации плазменного катестатина у пациентов с ГБ [68, 108, 123, 130].

Изложенные положения обуславливают несомненную актуальность и инновационность выполненной работы, в которой впервые реализован комплексный подход к определению ССР у больных с ГБ с применением как

традиционных критериев, так и новых высокочувствительных биохимических маркеров.

В проведенном исследовании мы проанализировали данные 180 мужчин, средний возраст которых составил  $41,3 \pm 6,48$  лет. У большинства пациентов выявлены ФР АГ (табакокурение в настоящем или прошлом, отягощенный по ГБ наследственный анамнез, избыточная масса тела или ожирение, ЧСС в покое  $>80$  уд/мин, уровень общего ХС и ХС ЛПНП). Поскольку исследуемые сопоставимы по полу, возрасту и имели одинаково стрессовые условия труда, связанные с безопасностью движения (машинисты, помощники машиниста) нами не изучались данные ФР.

В зависимости от результатов стратификации ССР в соответствии с Руководством ESC и ESH по лечению пациента с АГ соответствующего периода [30, 32] пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа ( $n=28$ ) – пациенты с ГБ среднего риска развития ССО, 2 группа ( $n=76$ ) – пациенты с ГБ высокого риска ССО, 3 группа ( $n=31$ ) – пациенты с ГБ очень высокого риска ССО. В группу контроля включили репрезентативных по возрасту практически здоровых мужчин с оптимальным и нормальным АД ( $n=45$ ).

Всем исследуемым выполнялось медицинское обследование: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, суточное мониторирование АД и ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола с определением ТКИМ, нагрузочные пробы (велозергометрия 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). СКФ рассчитывалась по формуле СКД-Epidemiology Collaboration 2009. Катестатин (нг/мл) определялся методом ИФА.

Анализируя концентрации катестатина в исследуемых группах, выявлено, что у пациентов 1 группы ( $10,17 \pm 5,88$  нг/мл) в сравнении с пациентами 2 и 3 групп ( $8,54 \pm 4,26$  и  $8,39 \pm 3,79$  нг/мл соответственно) концентрации катестатина имели

наибольшие значения. Концентрации катестатина в исследуемых группах в сравнении с группой контроля ( $8,29 \pm 5,37$  нг/мл) были выше, однако статистически значимых различий между группами не получено ( $p > 0,05$ ).

Обсуждая результаты проведенного нами исследования, необходимо отметить, что известные научные публикации по изучению катестатина у больных ГБ [68, 108, 123, 130] противоречивы.

D.T. O'Connor с соавторами выявили снижение плазменных концентраций катестатина у пациентов с ГБ и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей ( $p = 0,024$ ). У здоровых лиц со сходными цифрами АД наблюдалась зависимость концентраций катестатина и семейного по ГБ анамнеза: у лиц с отягощённым анамнезом катестатин был ниже в сравнении с здоровыми лицами без особенностей анамнеза [68].

W. Ronghua с соавторами выявлено снижение концентраций катестатина у пациентов с ГБ в сравнении с группой контроля. Пациенты с ГБ в зависимости от степени повышения АД были распределены на группы: у пациентов с АГ 3 степени отмечалось достоверное повышение концентраций катестатина и отношения катестатина к норэпинефрину ( $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами с АГ 1 и 2 степени, и концентрации катестатина незначимо ( $p > 0,05$ ) снижались после получения пациентами антигипертензивной терапии. Корреляционный анализ продемонстрировал прямые взаимосвязи катестатина с САД, ПАД и лодыжечно-плечевым индексом [123].

L. Meng и соавторы, измеряя плазменные уровни катестатина и норэпинефрина у пациентов с ГБ и группы контроля, получили противоположный результат: в сравнении с группой контроля у пациентов с ГБ плазменные уровни катестатина были статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ). У пациентов с ГБ отношение катестатина к норэпинефрину статистически значимо ниже в сравнении с группой контроля, как и у пациентов с ГБ, имевших ГЛЖ, в сравнении с пациентами без ГЛЖ ( $p < 0,01$ ) [108].

M.E. Durakoğlu и соавторы также отметили повышение концентрации катестатина у пациентов с ГБ, ранее не получавших медикаментозную терапию, в

сравнении с группой контроля ( $p=0,004$ ), но с учётом поправки на возраст, пол, вес и рост взаимосвязь потеряла значимость [130].

Мы попытались унифицировать данные нашей работы в соответствии с имеющейся доказательной базой и проанализировали, как изменяются концентрации катестатина при наличии/отсутствии отягощённого по ГБ наследственного анамнеза, как внутри исследуемых групп пациентов с ГБ, так и в группе контроля.

Пациенты с отягощённым по ГБ наследственным анамнезом в группах 1 и 3 имели статистически значимо большие ( $p<0,05$ ) концентрации катестатина в сравнении с группой контроля. 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.

Генетический вклад в общую межиндивидуальную вариабельность экспрессии, секреции и ферментативного образования катестатина, а также наследование его плазменных концентраций доказаны многочисленными исследованиями [38, 46, 52, 55, 68, 105, 137]. Внутригрупповой анализ данных нашего исследования выявил статистически значимые взаимосвязи плазменных концентраций катестатина с отягощённым по ГБ наследственным анамнезом в группах 1 ( $r=0,555$ ;  $p=0,049$ ) и 2 ( $r=-0,285$ ;  $p=0,027$ ).

Пациенты с ГБ и отягощённым по ней наследственным анамнезом в группах 1 и 3 имели большие ( $p<0,05$ ) концентрации катестатина в сравнении с исследуемыми группы контроля с отягощённым по ГБ наследственным анамнезом, подтверждая данные M.E. Durakoğlugil и соавторов [130], L. Meng и соавторов [108].

Мы проанализировали, как изменяются концентрации катестатина у пациентов с ГБ в зависимости от степени повышения АД и стадии АГ.

Нами были получены результаты, схожие с данными W. Ronghua и соавторов: пациенты с АГ 3 степени имели наибольшие концентрации катестатина ( $9,38\pm 4,73$  нг/мл) в сравнении с пациентами, имевшими АГ 1 и 2 степени ( $8,85\pm 4,66$  нг/мл и

8,35±4,24 нг/мл, соответственно), но статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Пациенты 1 группы с АГ 2 степени имели статистически значимо большие концентрации катестатина в сравнении с пациентами 2 группы с одноименной степенью АГ ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2 группы с АГ 3 степени концентрации катестатина статистически значимо больше в сравнении с пациентами 3 группы с АГ 3 степени ( $p < 0,05$ ).

По мере прогрессирования заболевания у пациентов отмечалось снижение концентраций катестатина. Пациенты с АГ 1 и 2 стадии имели большие концентрации катестатина в сравнении с группой контроля, которые уменьшались по мере прогрессирования ГБ: у пациентов с АГ 3 стадии концентрации катестатина были ниже в сравнении с группой контроля, однако различий между исследуемыми группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Очевидное несоответствие между исследованиями [68, 108, 123, 130] можно объяснить отсутствием учёта степени повышения АД, стратификации риска ССО, антигипертензивной терапии у пациентов и изучением разных стадий ГБ (очень ранней и поздней) у исследуемых пациентов.

Низкие концентрации катестатина и потеря им физиологического действия (регуляция выброса катехоламинов) на стадии пре-ГБ или очень ранней стадии ГБ могут способствовать повышению АД и развитию ГБ в будущем [68]. Низкое отношение катестатина к норэпинефрину в исследовании L. Meng и соавторов [108] подтверждает гипотезу D.T. O'Connor и соавторов [68] и может указывать на недостаточное повышение концентрации катестатина в ответ на повышение катехоламинов, приводящее к развитию АГ.

По мере прогрессирования АГ концентрации катестатина могут повышаться компенсаторно в ответ на повышение АД, вызванное избыточным выбросом катехоламинов, с целью восстановления вагосимпатического баланса ВНС и протективного действия в отношении раннего ПООГ [123], что обуславливает наивысшее значение концентраций катестатина у исследуемых в группе 1,

которую составили пациенты с ГБ среднего риска (т.е. пациенты, не имевшие ПООГ).

Компенсаторное повышение концентраций катестатина в ответ на избыточный выброс катехоламинов, и, следовательно, преобладание тонуса симпатического отдела ВНС, доказывают результаты анализа ВСР. В группе 2 выявлены положительные взаимосвязи концентраций катестатина с показателем вагосимпатического баланса LF/HF в течение всего времени наблюдения ( $r=0,301$ ;  $p=0,020$ ) и днём ( $r=0,311$ ;  $p=0,015$ ). У больных ГБ выявлены статистически значимые отрицательные взаимосвязи концентраций катестатина с показателем парасимпатического тонуса nHF в течение всего времени наблюдения ( $r=-0,202$ ;  $p=0,040$ ) и днём ( $r=-0,215$ ;  $p=0,028$ ). В группе пациентов ГБ очень высокого риска ССО (группа 2) получены статистически значимые отрицательные корреляции катестатина и показателей 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 ( $r=-0,270$ ;  $p=0,037$ ).

Далее по мере прогрессирования ГБ, происходит срыв компенсаторных механизмов: катестатин не оказывает буферного действия в полной мере на ингибирование избыточного выброса катехоламинов, поэтому у пациентов 2 и 3 групп отмечается снижение ВСР и снижение концентраций катестатина ( $8,54\pm 4,26$  и  $8,39\pm 3,79$  нг/мл соответственно) в сравнении с пациентами 1 группы ( $10,17\pm 5,88$  нг/мл). У пациентов с ГБ и ремоделированием ЛЖ отмечается снижение ( $p=0,04$ ) концентраций катестатина в сравнении с пациентами с ГБ и нормальной геометрией ЛЖ ( $9,05\pm 5,12$  vs  $7,49\pm 3,62$  нг/мл, соответственно), что позволяет считать снижение концентраций катестатина у больных ГБ, ассоциированным с ее прогрессированием и повышением риска ССО.

Исследование М.Е. Durakoğlu и соавторов отметило повышение концентрации катестатина у пациентов с ГБ, ранее не получавших медикаментозную терапию, а Ronghua с соавторами было отмечено, что концентрации катестатина незначимо ( $p>0,05$ ) снижались после получения пациентами антигипертензивной терапии [123, 130].

При определении взаимосвязей концентраций катестатина со степенью повышения АД мы обнаружили, что наивысшие концентрации катестатина имели пациенты с АГ 3 степени в сравнении с пациентами с АГ 1 и 2 степени ( $p > 0,05$ ). Пациенты 1 группы с АГ 2 степени имели статистически значимо большие концентрации катестатина в сравнении с пациентами 2 группы с одноименной степенью АГ ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2 группы с АГ 3 степени концентрации катестатина статистически значимо больше в сравнении с пациентами 3 группы с АГ 3 степени ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, изменение концентраций катестатина может отражать колебания АД у пациентов, что в нашем исследовании доказано данными СМАД: у пациентов профилей САД «over-dipper» ( $9,22 \pm 5,37$  нг/мл) и «night-peaker» ( $10,13 \pm 5,19$  нг/мл) в сравнении с профилем САД «dipper» ( $8,60 \pm 4,15$  нг/мл) наблюдалось повышение концентрации катестатина ( $p > 0,05$ ). Пациенты с ГБ высокого риска ССО (группа 2) и типом циркадного профиля ДАД «non-dipper» в сравнении с группой контроля ( $6,28 \pm 1,36$  vs  $8,50 \pm 1,86$  нг/мл) имели статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более высокие концентрации катестатина. Концентрации катестатина были статистически значимо взаимосвязаны с вариабельностью ДАД днём у больных с ГБ ( $r = 0,218$ ;  $p = 0,022$ ) и в группе 2 ( $r = 0,326$ ;  $p = 0,006$ ); с ВУП ( $r = -0,745$ ;  $p = 0,002$ ).

Корреляционные взаимосвязи концентраций катестатина с показателями сердечно-сосудистого ремоделирования объясняются потерей им буферных свойств регуляции вагосимпатического баланса в организме. Избыточный выброс катехоламинов вызывает вазоконстрикцию и повышение давления в аорте, что повреждает эндотелий и способствует ремоделированию сосудистой стенки, что доказывается полученными корреляционными обратными взаимосвязями катестатина с показателями ТКИМ ОСА слева в группе 2 ( $r = -0,246$ ;  $p = 0,040$ ).

Хроническая нагрузка повышенным АД, обусловленным симпатикотонией, является причиной формирования ГЛЖ у пациентов с ГБ, что объясняет полученные корреляционные взаимосвязи концентраций катестатина с КДО ЛЖ ( $r = 0,827$ ;  $p = 0,011$ ); ТЗСЛЖ ( $r = -0,523$ ;  $p = 0,045$ ) и ТМЖП ( $r = -0,523$ ,  $p = 0,045$ ) в

диастолу в группе 2; ремоделированием ЛЖ ( $r=-0,171$ ,  $p=0,042$ ). У пациентов с ремоделированием ЛЖ отмечается статистически значимое снижение ( $p=0,04$ ) концентраций катестатина в сравнении с пациентами с нормальной геометрией сердца ( $9,05\pm 5,12$  vs  $7,49\pm 3,62$  нг/мл соответственно).

М.Е. Durakoğlu и соавторами [130] в 2015 году с использованием методов множественной линейной регрессии выявлено прогностическое значение сосуществования низких концентраций катестатина, мужского пола и ХС ЛПВП, которое может обеспечивать вероятный механизм прогностического значения ХС ЛПВП с повышенным риском АГ и ССО.

Нами с использованием дискриминантного анализа получена математическая модель прогнозирования ССР у больных ГБ с помощью оценки плазменного уровня катестатина. В качестве независимых предикторов риска ССО у больных ГБ в модель включены 12 признаков: концентрация катестатина, диаметр ОСА и максимальная скорость в ней с обеих сторон, ТКИМ ОСА справа, вариабельность САД и ДАД днём и ночью, ИММЛЖ, ИОТ ЛЖ.

Таким образом, дополнительная прогностическая информация, получаемая при использовании современных биомаркеров в математических моделях в реальной врачебной практике, позволяет расширить наши знания о возможном течении заболевания у конкретного пациента, своевременно провести риск-стратификацию, интенсифицировать диагностическую тактику в группе пациентов высокого и очень высокого риска ССО и обеспечить персонализированный подход. Бесспорно, добавление любого биомаркера к общепринятым шкалам стратификации риска ССО сопряжено с дополнительной экономической нагрузкой, поэтому оно должно быть статистически обосновано, подтверждено адекватными результатами и оправдано с точки зрения ожидаемой клинической пользы.

Наше исследование, выполненное в когорте пациентов с ГБ разного ССР, подтвердило прогностическую надежность традиционных ФР, и вместе с тем продемонстрировало несомненную ценность катестатина в оценке риска ССО. Комплексный подход к ведению данных пациентов, оценивающий различные

звенья патогенеза ГБ, призван индивидуализировать мониторинг и повысить эффективность вторичной профилактики.

## 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 ( $9,05 \pm 5,12$  vs  $7,49 \pm 3,62$  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<sup>2</sup>; 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 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
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИК – индекс Кердо
- ИМ – инфаркт миокарда
- 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
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОШ – отношение шансов
- 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

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ACC – American College of Cardiology

АНА – American Heart Association

ASE – Американское эхокардиографическое общество

ESC – Европейское общество кардиологов

ESH – Европейское общество по гипертонии

NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алейникова, Т.В. Вариабельность сердечного ритма [Текст] (обзор литературы) / Т.В. Алейникова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1(31). – С. 17–23.
2. Алехин, М.Н. Значение эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / М.Н. Алехин // Кардиология. – 2018. – № 58(1). – С.90–100.
3. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ [Текст] / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(4). – С. 4–14.
4. Балахонова, Т.В. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки [Текст] / Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова // SonoAce-Ultrasound. – 2010. – № 21. – С.57–63.
5. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией [Текст] / А.Г. Полупанов, Н.Б. Ческидова, Т.А. Романова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 20(2). – С. 113–119
6. Гогин, Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. Диагностика и лечение в свете новаций фундаментальных представлений о патогенезе и гемодинамике [Текст]: монография / Е.Е. Гогин; под ред. члена-корр. РАМН, проф. В.Б. Симоненко. – Москва: Эко-Пресс, 2010. – 117 с.
7. Горбунов, В.М. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин [Текст] / В.М. Горбунов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5(97). – С.98–104.

8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации VI пересмотр [Текст] / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Д.М. Аронов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 5–22.
9. Драпкина, О.М. Показатели жесткости сосудистой стенки и длина теломер при артериальной гипертензии [Текст] / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, В.Т. Ивашкин // Клиническая медицина Казахстана. – 2015. – №2(36). – С. 6–10.
10. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества [Текст] / Д.В. Небиеридзе, Л.И. Гапон, О.П. Ротарь [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – №24(6). – С. 602–622. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-602-622.
11. Жесткость сосудистой стенки при артериальной гипертензии и возможности ее модуляции [Текст] / Л.Л. Кириченко, С.В. Гацура, А.Н. Голосова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15(6). – С. 83–88.
12. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»). ISBN 978-5-9704-1026-4.
13. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика [Текст]: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – изд. 2-е перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242с.
14. Мазур, Н.А. Суточное мониторирование артериального давления [Текст] / Н.А. Мазур, А.И. Пшеницын. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2015. – 336с.
15. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование [Текст] / Л.М. Макаров. – 3-е изд. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2011. – 340 с.

16. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. [Текст] / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №(12). – С. 131–142. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>.
17. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников [Текст] / сост.: А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко [и др.]. – Москва: РКНПК, 2012. – 42 с.
18. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2(106). – С. 6–71.
19. Остроумова, О.Д. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз [Текст] / О.Д. Остроумова, Е.А. Смолярчук, К.У. Резникова // Лечебное дело. – 2011. – № 3. – С. 41–49.
20. Реброва, О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» [Текст] / О.В. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 380 с.
21. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) [Текст] / Т.Н. Marwick, Т.С. Gillebert, G. Aurigemma [и др.] ; под ред. А.Б. Хадзеговой, С.Т. Мацкеплишвили ; пер. с англ. П.В. Крикунова // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 6–28. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.6-28.
22. Рябыкина, Г.В. Холтеровское и бифункциональное и артериального давления [Текст] / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2016. – 352 с.

23. Турна, Э.Ю. Анализ показателей суточной динамики артериального давления, вариабельности сердечного ритма и скорости клубочковой фильтрации пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт [Текст] / Э.Ю. Турна, О.Н. Крючкова // Молодой ученый. – 2012. – № 12. – С. 562–566.
24. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, определяющие индивидуальный прогноз [Текст] / Л.С. Зорина, Л.В. Саламатина, И.А. Урванцева [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – № 15. – С. 4–9.
25. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций [Текст] / И.Е. Чазова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №9. – С. 4–7. DOI: 10.26442/terarkh20189094-7.
26. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия: от А.Л. Мясникова до наших дней [Текст] / И.Е. Чазова // Consilium Medicum. – 2014. – № 12. – С. 5–9.
27. Чазова, И.Е. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД) [Текст] / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 09, № 1. – С. 24.
28. Чеснокова, И.В. Нейро-вегетативный статус и суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / И.В. Чеснокова // Вестник новых медицинских технологий [Электронный журнал]. – 2014 – № 1. DOI: 10.12737/5483. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22988157>. – Загл. с экрана. (Дата обращения: 22.01.2019).
29. Шевелев, В.И. Влияние различных способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у пациентов с гипертонической болезнью и неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста [Текст] / В.И. Шевелев, С.Г. Канорский // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 33–37.

- 30.2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // Russ. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 1(105). – P. 7–94.
- 31.2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [Text] / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2315–2381.
- 32.2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) [Text] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- 33.A common genetic variant of the chromogranin A-derived peptide catestatin is associated with atherogenesis and hypertension in a Japanese population [Text] / Y. Choi, M. Miura, Y. Nakata [et al.] // Endocr. J. – 2015. – Vol.62(9). – P. 797–804. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0471.
- 34.A new equation to estimate glomerular filtration rate [Text] / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P.604–612.
- 35.A novel catestatin induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K–eNOS pathway in the myocardium [Text] / E. Bassino, S. Fornero, M.P. Gallo [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2011. – Sep. 1, Vol. 91(4). – P. 617–624. doi: 10.1093/cvr/cvr129.
- 36.Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass [Text] / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Borgioni [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – P.871–878.

37. Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus [Text] / P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 18. – P. 346–349.
38. Analysis and validation of traits associated with a single nucleotide polymorphism Gly364Ser in catestatin using humanized chromogranin A mouse models [Text] / Saiful A. Mir, Kuixing Zhang, Milos Milic [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Jan., Vol. 34(1). – P. 68–78. doi: 10.1097/HJH. 0000000000000760.
39. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem [Text] / E. Avolio, S.K. Mahata, E. Mantuano [et al.] // *Neuroscience.* – 2014. – Jun. 13, Vol. 270. – P. 48–57. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.001.
40. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort [Text] / R.F. Gottesman, M.S. Albert, A. Alonso [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74. – P. 1246–1254.
41. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides [Text] / M.A. D'amico, B. Ghinassi, P. Izzicupo [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2014. – Apr. 29, Vol. 3(2). – P. R45–R54. doi: 10.1530/EC-14-0027.
42. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings [Text] / G. Mancia, A. Ferrari, L. Gregorini [et al.] // *Circ. Res.* – 1983. – Vol. 53. – P. 96–104.
43. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people [Text] / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 1899–1911.
44. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis [Text] / D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.

45. Blood pressure variability in relation to outcome in the international Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome [Text] / K. Stolarz-Skrzypek, L. Thijs, T. Richart [et al.] // *Hyp. Res.* – 2010. – Vol.33. – P. 757–766.
46. Borovac, J.A. Catestatin – a novel biomarker of cardiovascular function and blood pressure: research perspectives and clinical applications [Text] / J.A. Borovac, J. Božić, T. Tičinović Kurir // *Cardiol. Croat.* – 2017. – Vol. 12(3). – P. 77. doi: <http://dx.doi.org/10.15836/ccar2017.77>.
47. Brunstrom, M. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses [Text] / M. Brunstrom, B. Carlberg // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – P. 717.
48. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 st March 2003 [Text] / J.A. Staessen, J.G. Wang, L. Thijs [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1055–1076.
49. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers [Text] / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1056–1064.
50. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study [Text] / S.P. Rovio, K. Pahkala, J. Nevalainen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 2279–2289.
51. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study [Text] / V. Nambi, L. Chambless, A.R. Folsom [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1600–1607.
52. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352–372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension [Text] / F. Rao, G. Wen, J.R. Gayen [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115(17). – P.2271–2281.

53. Catestatin (Chromogranin A352–372) and Novel Effects on Mobilization of Fat from Adipose Tissue through Regulation of Adrenergic and Leptin Signaling [Text] / G.K. Bandyopadhyay, U.C. Vu, S. Gentile [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Jun. 29, Vol. 287(27). – P. 23141–23151. doi: 10.1074/jbc.M111.335877.
54. Catestatin could ameliorate proliferating changes of target organs in spontaneously hypertensive rats [Text] / R. Liu, N.L. Sun, S.N. Yang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2013. – Vol. 126(11). – P. 2157–2162.
55. Catestatin Gly364Ser Variant Alters Systemic Blood Pressure and the Risk for Hypertension in Human Populations via Endothelial Nitric Oxide Pathway [Text] / M. Kiranmayi, V.R. Chirasani, P.K. Allu // *Hypertension*. – 2016. – Aug., Vol. 68(2). – P. 334–347. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06568.
56. Catestatin improves postischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart [Text] / C. Penna, G. Alloatti, M.P. Gallo [et al.] // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 30(08). – P. 1171–1179.
57. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure [Text] / D. Zhu, F. Wang, H. Yu [et al.] // *Biomarkers*. – 2011. – Vol. 16(8). – P. 691–697. DOI: 10.3109/1354750X.2011.629058.
58. Catestatin Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis but Not Arterial Injury-Induced Neointimal Hyperplasia [Text] / M. Kojima, N. Ozawa, Y. Mori [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2018. – Jan., Vol. 118(1). – P. 182–194. doi: 10.1160/TH17-05-0349.
59. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines [Text] / G. Aung, F. Niyonsaba, H. Ushio [et al.] // *Immunology*. – 2011. – Vol.132(04). – P. 527–539.
60. Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease [Text] / R.M. Salem, P.E. Cadman, Y. Chen [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Mar., Vol. 19(3). – P. 600–614. doi: 10.1681/ASN.2007070754.

61. Chromogranin/secretogranin proteins in murine heart: myocardial production of chromogranin A fragment catestatin (Chga(364–384)) [Text] / N. Biswas, E. Curello, D.T. O'Connor [et al.] // *Cell. Tissue Res.* – 2010. – Vol. 342(3). – P.353–361.
62. Chromogranins: from discovery to current times [Text] / K.B. Helle, M.H. Metz-Boutigue, M.C. Cerra [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2018. – Jan., Vol. 470(1). – P.143–154.
63. Cooney, M.T. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians [Text] / M.T. Cooney, A.L. Dudina, I.M. Graham // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1209–1227.
64. Corti, A. Circulating chromogranin A and its fragments as diagnostic and prognostic disease markers [Text] / A. Corti, F. Marcucci, T. Bachetti // *Pflugers Arch.* – 2018. – Jan., Vol. 470(1). – P. 199–210.
65. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study [Text] / M. Kikuya, T. Ohkubo, H. Metoki [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1045–1050.
66. Dramatic changes in catestatin are associated with hemodynamics in acute myocardial infarction [Text] / X. Wang, S. Xu, Y. Liang [et al.] // *Biomarkers.* – 2011. – Jun., Vol. 16(4). – P. 372–377. DOI:10.3109/1354750X.2011. 578260.
67. DuBois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known [Text] / D. DuBois, E.F. DuBois // *Arch. Int. Med.* – 1916. – Vol. 17. – P. 863–871.
68. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension [Text] / D.T. O'Connor, M.T. Kailasam, B.P. Kennedy [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – Jul., Vol. 20(7). – P.1335–1345.
69. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands [Text] / I. van Dis, J.M. Geleijnse, J.M. Boer [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 377–383.

70. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries [Text] / S.V. Greve, M.K. Blicher, T. Sehestedt [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P.1563–1570.
71. Effects of chromogranin A deficiency and excess in vivo: biphasic blood pressure and catecholamine responses [Text] / S.M. Vaingankar, Y. Li, N. Biswas [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Apr., Vol. 28(4). – P. 817–825. doi: 10.1097/HJH.0b013e328336ed3e.
72. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis [Text] / X. Xie, E. Atkins, J. Lv [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 435–443.
73. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project [Text] / R.M. Conroy, A.P. Fitzgelald, I.M. Graham [et al.] // *European Heart Journal.* – 2003. – Vol. 11. – P. 987–1003.
74. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring [Text] / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.]; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – P. 1359–1366.
75. Functional genetic variants of the catecholamine-release-inhibitory peptide catestatin in an Indian population: allele-specific effects on metabolic traits [Text] / B.S. Sahu, J.M. Obbineni, G. Sahu [et al.] // *Biol. Chem.* – 2012. – Dec. 21, Vol. 287(52). – P. 43840–43852. doi: 10.1074/jbc.M112.407916.
76. Gaede, A.H. Catestatin in rat RVLM is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex [Text] / A.H. Gaede, P.M. Pilowsky // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 299(6). – P. R1538-45. doi: 10.1152/ajpregu.00335.2010.
77. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015 [Text] / M.H. Forouzanfar, P. Liu, G.A. Roth [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317. – P. 165–182.

78. Granin-derived peptides [Text] / J. Troger, M. Theurl, R. Kirchmair [et al.] // Prog. Neurobiol. – 2017. – Jul., Vol. 154. – P. 37–61. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.04.003.
79. Guidelines Committee. 2003 European society of hypertension – European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // Journal of Hypertension. – 2003. – № 21. – P. 1011–1053.
80. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography [Text] / C. Mitchell, P.S. Rahko, L.A. Blauwet [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2018. – Oct. 1. – P. 1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
81. Guo, X The neuropeptide catestatin promotes vascular smooth muscle cell proliferation through the Ca<sup>2+</sup>/calcineurin- NFAT signaling pathway [Text] / X. Guo, C. Zhou, N. Sun // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – Vol.407(04). – P. 807–812.
82. Helle, K.B. Regulatory peptides from chromogranin A and secretogranin II: putative modulators of cells and tissues involved in inflammatory conditions [Text] / K.B. Helle // Regul. Pept. – 2010. – Nov. 30, Vol. 165(1). – P. 45–51. doi: 10.1016/j.regpep.2009.09.009.
83. Hoshida, S. Early morning hypertension/morning blood pressure surge [Text] / S. Hoshida, K. Kario // Nihon Rinsho. – 2014. – Aug., Vol. 72(8). – P.1395–1399.
84. Human catestatin peptides differentially regulate infarct size in the ischemic-reperfused rat heart [Text] / B.K. Brar, E. Helgeland, S.K. Mahata [et al.] // Regul. Pept. – 2010. – Vol. 165(01). – P. 63–70.
85. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) [Text] / G.Y.H. Lip, A. Coca, T. Kahan [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. – 2017. – Vol. 3. – P. 235–250.

86. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog [Text] / N.R. Mahapatra, D.T. O'Connor, S.M. Vaingankar [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1942–1952. doi: 10.1172/JCI24354.
87. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011 [Text] / E. Falaschetti, J. Mindell, C. Knott [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 1912–1919.
88. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study [Text] / M. Joffres, E. Falaschetti, C. Gillespie [et al.] // *BMJ Open.* – 2013. – Aug. 30, Vol. 3(8). – P. e003423. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003423.
89. Identification of novel loci affecting circulating chromogranins and related peptides [Text] / B. Benyamin, A.X. Maihofer, A.J. Schork [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2017. – Jan. 1, Vol. 26(1). – P. 233–242. doi: 10.1093/hmg/ddw380.
90. Inaba, Y. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis [Text] / Y. Inaba, J.A. Chen, S.R. Bergmann // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 220. – P. 128–133.
91. Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients [Text] / H. Sun, W. Xian, L. Geng [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2017. – Jun., Vol. 49(6). – P. 1063–1069. doi: 10.1007/s11255-017-1528-8.
92. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [Text] / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.
93. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis [Text] / D.L. Bhatt, P.G. Steg, E.M. Ohman; REACH Registry Investigators // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 180–189.

94. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men [Text] / I.U. Haq, L.E. Ramsay, W.W. Yeo [et al.] // *Heart*. – 1999. – № 81. – P. 40–46.
95. Kario, K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives [Text] / K. Kario // *Hypertension*. – 2010. – Nov., Vol.56(5). – P.765–773. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
96. Kario, K. Perfect 24-h management of hypertension: clinical relevance and perspectives [Text] / K. Kario // *J. Hum. Hypertens.* – 2017. – Apr., Vol.31(4). – P. 231–243. doi: 10.1038/jhh.2016.65.
97. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Text] // *Kidney International Supplement*. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
98. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients [Text] / M.L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 731–738.
99. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk [Text] / C. Tsioufis, P. Kokkinos, C. Macmanus [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2299–2308.
100. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network) [Text] / M.T. Lonnebakken, R. Izzo, C. Mancusi [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – P.e004152.
101. Mahata, S. Catestatin: a master regulator of cardiovascular functions [Text] / S. Mahata, M. Kiranmayi, N.R. Mahapatra // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – Vol.25(11). – P. 1352–1374.
102. Mancia, G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future [Text] / G. Mancia // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – P. 512–517.
103. McCraty, R. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk [Text] / R. McCraty, F. Shaffer // *Glob. Adv. Health Med.* – 2015. – Vol. 4. – P. 46–61.

104. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability [Text] / G.S. Stergiou, G. Parati, C. Vlachopoulos [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P.1665–1677.
105. Molecular interactions of the physiological anti-hypertensive peptide catestatin with the neuronal nicotinic acetylcholine receptor [Text] / B.S. Sahu, J.M. Obbineni [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2012. – Vol. 125(2787). – P.2323–2337.
106. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants [Text] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P.37–55.
107. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension [Text] / P. Perrone-Filardi, A. Coca, M. Galderisi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol.35. – P. 1727–1741.
108. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension [Text] / L. Meng, X.J. Ye, W.H. Ding [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2011. – Sep., Vol. 12(9). – P. 643–647. doi: 10.2459/JCM.0b013e328346c142.
109. Plasma Catestatin in Patients with Acute Coronary Syndrome [Text] / W. Xu, H. Yu, H. Wu [et al.] // *Cardiology.* – 2017. – Vol. 136(3). – P. 164–169. DOI: 10.1159/000448987.
110. Plasma catestatin level in patients with acute myocardial infarction and its correlation with ventricular remodeling [Text] / L. Meng, J. Wang, W.H. Ding [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2013. – Vol. 89(1050). – P. 193–196. DOI: 10.1136/postgradmedj-2012-131060.

111. Plasma Catestatin: A Useful Biomarker for Coronary Collateral Development with Chronic Myocardial Ischemia [Text] / W. Xu, H. Yu, W. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Jun. 15, Vol. 11(6). – P. e0149062. DOI: 10.1371/journal.pone.0149062.
112. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure [Text] / L. Liu, W. Ding, R. Li [et al.] // *Peptides*. – 2013. – Aug., Vol. 46. – P.20–25. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.05.003.
113. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome Investigators. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension [Text] / A. Cordero, P. Morillas, V. Bertomeu-Gonzalez [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2011. – Vol. 25. – P. 600–607.
114. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries [Text] / C.K. Chow, K.K. Teo, S. Rangarajan [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310. – P.959–968.
115. Reactivation of intestinal inflammation is suppressed by catestatin in a murine model of colitis via M1 macrophages and not the gut microbiota [Text] / M.F. Rabbi, N. Eissa, P.M. Munyaka [et al.] // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P.985.
116. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document [Text] / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei // *J. Hypertens.* – 2009. – Nov., Vol. 27(11). – P. 2121–2158. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
117. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol. 16(3). – P. 233–270. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

118. Redon, J. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold [Text] / J. Redon, B. Williams // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 353–355.
119. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension [Text] / M.J. Koren, R.B. Devereux, P.N. Casale [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P. 345–352.
120. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population [Text] / G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1072–1077.
121. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference [Text] / M. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P.112–123.
122. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE [Text] / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 883–891.
123. Ronghua, W. GW24-e3855 The Role of Catestatin on Blood Pressure and Arterial Elasticity [Text] / W. Ronghua // *Heart.* – 2013. – Vol. 99(Suppl. 3), A280.3–A280. doi:10.1136/heartjnl-2013-304613.791
124. Sahu, B.S. Chromogranin A: a novel susceptibility gene for essential hypertension [Text] / B.S. Sahu, P.J. Sonawane, N.R. Mahapatra // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2010. – Mar., Vol. 67(6). – P. 861–874. doi: 10.1007/s00018-009-0208-y.
125. Schillaci, G. An endogenous brake on the sympathetic nervous system: the emerging role of catestatin in hypertension [Text] / G. Schillaci, S. De Vuono, G. Pucci // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2011. – Sep., Vol. 12(9). – P.609–612.
126. Shaffer, F. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms [Text] / F. Shaffer, J.P. Ginsberg // *Front Public Health.* – 2017. – Vol. 5. – P.258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.

127. The neuropeptide catestatin acts as a novel angiogenic cytokine via a basic fibroblast growth factor-dependent mechanism [Text] / M. Theurl, W. Schgoer, K. Albrecht [et al.] // *Circ. Res.* – 2010. – Nov. 26, Vol. 107(11). – P. 1326–1335. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.219493.
128. The NO stimulator, Catestatin, improves the Frank-Starling response in normotensive and hypertensive rat hearts [Text] / T. Angelone, A.M. Quintieri, T. Pasqua [et al.] // *Nitric. Oxide.* – 2015. – Aug. 1, N 50. – P. 10–19. doi: 10.1016/j.niox.2015.07.004.
129. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients [Text] / F. Peng, S. Chu, W. Ding [et al.] // *Peptides.* – 2016. – Dec., Vol. 86. – P. 112–117. DOI:10.1016/j.peptides.2016. 10.007.
130. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol [Text] / M.E. Durakoglugil, T. Ayaz, S.A. Kocaman [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 15(7). – P. 577–585.
131. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society [Text] / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241. – P.507–532.
132. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts [Text] / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1928–1936.
133. Usefulness of catestatin to predict malignant arrhythmia in patients with acute myocardial infarction [Text] / Z. Pei, D. Ma, L. Ji [et al.] // *Peptides.* – 2014. – May, Vol. 55. – P. 131–135. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.02.016.

134. Wu, Z. The important role of catestatin in cardiac remodeling [Text] / Z. Wu, D. Zhu // *Biomarkers*. – 2014. – Dec., Vol. 19(8). – P. 625–630. doi: 10.3109/1354750X.2014.950331.
135. Zanchetti, A. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal [Text] / A. Zanchetti, C. Thomopoulos, G. Parati // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116. – P. 1058–1073.
136. Zanchetti, A. Wars, war games, and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability [Text] / A. Zanchetti // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42(10). – P. 2722–2724.
137. Zhao, Y. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases [Text] / Y. Zhao, D. Zhu // *Biomark. Med.* – 2016. – Aug., Vol. 10(8). – P.877–888. doi: 10.2217/bmm-2016-0086.