

На правах рукописи

ДЖОДЖУА РАМАЗ АНЗОРОВИЧ

**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ:
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ,
ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: член-корр. НАМНУ, ЗДНТУ, Герой Труда ДНР, доктор медицинских наук, профессор
Игнатенко Григорий Анатольевич

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, профессор кафедры аварийно-спасательных работ и техники Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Академия гражданской защиты», г. Донецк, МЧС ДНР

Ушаков Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского», г. Симферополь, МЗ РФ

Ведущая организация: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск, МЗ ЛНР

Защита состоится «29» октября 2020 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Щукина Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Гипертоническая болезнь (ГБ) – генетически индуцированное многофакторное хроническое заболевание сердечно-сосудистой системы, дебютирующее в молодом возрасте, характеризующееся прогрессирующим характером течения с повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), вызванного вазоконстрикцией резистивных сосудов (Асанов Э.О., 2006; Хохлов А.Л., 2012; Дядык А.И., 2014; Бойцов С.А., 2014; Романова Е.Н., 2017).

Распространенность эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) среди взрослого населения составляет 30-45% (Donal E., 2016; Ruilope L.M., 2017). В российской популяции среди мужчин в возрасте 25-65 лет распространенность ЭАГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность ЭАГ около 40% (Кобалава Ж.Д., 2001, 2014; Киношенко К.Ю., 2017).

ЭАГ у молодых пациентов характеризуется прогрессирующим характером течения гипертензивного синдрома, низкой комплаентностью, быстрым вовлечением в процесс органов-мишеней, высокой частотой повышения диастолического давления за счет периферического сосудистого спазма/ремоделирования и высокой частотой развития осложнений, в т.ч. фатальных (Коркушко О.В., 2010; Сигитова О.Н., 2013; Харченко Е.П., 2015; Павлова О.С., 2016).

Продолжаются поиски новых медикаментозных и немедикаментозных лечебно-профилактических направлений. Гипокси-гиперокситерапия (ГГТ) является одним из принципиально новых немедикаментозных направлений, которое целесообразно использовать для коррекции комплекса клинических и лабораторных (Карпов Ю.А., 2013; Ахадов Ш.В., 2018; Oliveira-Paula G.H., 2016) параметров у больных ГБ молодого возраста с недостаточной (неоптимальной) приверженностью к лечению с целью дополнительной гипотензивной активности и кардио-/вазопротекции (Коркушко О.В., 2010; Гелис Л.Г., 2013; Королева Е.В., 2014; Амиров Н.Б., 2015). Основной точкой приложения воздействия ГГТ являются артерии среднего и мелкого калибра, что с позиции активации/восстановления утраченного/угнетенного синтеза оксида азота позволяет рассматривать данную методику с позиции системной и локальной вазодилатации, являющейся одним из базовых механизмов формирования гипертензивного синдрома.

В настоящее время представлено небольшое количество работ по проблеме ЭАГ у лиц молодого возраста (Сигитова О.Н., 2013; Киреева В.В., 2014; Харченко Е.П., 2015; Павлова О.С., 2016). Недостаточно данных о клинических особенностях ЭАГ у больных молодого возраста, мало изучена доля влияния наследственности и внешних факторов риска на клиническое течение и развитие осложнений у данной категории пациентов (Ишеков А.Н., 2008; Ибрагимова Х.И., 2017). Предполагаем, что изучение новых аспектов патогенеза ГБ и факторов риска ее возникновения у лиц молодого возраста позволят повысить эффективность оказания медицинской помощи и улучшить прогноз течения заболевания, чему и посвящено настоящее исследование.

Степень разработанности темы исследования. ГБ у лиц молодого возраста является большой и нерешённой проблемой современной кардиологии (Карпов Ю.А., 2013; Зволинская Е.Ю., 2015). Это обусловлено как довольно большой распространённостью, так и доминированием в патогенетических построениях генетических нарушений, а также плохой приверженностью к длительному (пожизненному) комбинированному медикаментозному лечению (Olsen M.H., 2016).

Наиболее перспективным направлением генетических исследований во всем мире является изучение не одного конкретного гена, а комплекса маркеров нескольких генов-кандидатов (Kolovou V., 2016). Роль генетического полиморфизма в патогенезе ГБ окончательно не установлена (William J. He, 2015), однако известна взаимосвязь некоторых генетических нарушений с основными механизмами формирования гипертензивного синдрома, а в ряде случаев и развития медикаментозной резистентности (Consolim-Colombo, 2018). Выявлена зависимость между некоторыми генетическими полиморфными маркерами генов, кодирующих активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (Archer C.R., 2017; Mikael L.R., 2017; Yandiswa Y.Y., 2018).

Вопросы лечения генетически индуцированной ГБ у лиц молодого возраста остаются во многом не разработанными. Это обусловлено отсутствием этиологического лечения (Mikael L.R., 2017). Основопологающими направлениями терапии ГБ у такой категории больных остается пожизненный прием патогенетически обоснованного комплекса гипотензивных препаратов, воздействующих на те механизмы, которые кодируют/индуцируют соответствующие гены (Marium M., 2015). В последние годы в лечении ГБ у лиц молодого возраста используется ГГТ, позволяющая посредством активации/восстановления механизма синтеза оксида азота оказывать дополнительное антигипертензивное воздействие через механизмы системной и локальной вазодилатации (Коркушко О.В., 2010; Николаева А.Г., 2015; Игнатенко Г.А., 2012, 2016). У лиц с низкой приверженностью к лекарственному лечению такая немедикаментозная терапия окажется эффективной, по крайней мере, на ранних/инициальных этапах ГБ (Jeongok G., 2015).

Цель исследования. Изучить некоторые базисные патогенетические механизмы формирования генетически индуцированной ГБ у людей молодого возраста, выяснить особенности ее клинического течения, оптимизировать лечение и прогноз путем использования в комплексном лечении сеансов гипоксигиперокситерапии.

Задачи исследования:

1. Выяснить частоту генетического полиморфизма и комбинаций генов-кандидатов у больных молодого возраста с генетически индуцированной ГБ.
2. Проанализировать частоту генов-кандидатов у лиц молодого возраста разного пола с генетически индуцированным вариантом ГБ.
3. Оценить клиническое течение генетически индуцированной ГБ у больных молодого возраста.
4. Установить субклинические маркеры раннего поражения сердца у молодых больных генетически индуцированной ГБ.

5. Оценить влияние продолжительности лечения и режимов терапии (медикаментозного и медикаментозного с гипокси-гиперокситерапией) на клинические проявления у молодых больных генетически индуцированной ГБ.

6. Сравнить результаты продолжительного лечения больных молодого возраста генетически индуцированной ГБ и установить влияние различных режимов терапии на частоту госпитализаций, достижение целевого уровня артериального давления, приверженность к лечению, факторы, определяющие кардиальный прогноз.

7. Определить предпочтительные комбинации антигипертензивных средств в комплексном лечении генетически индуцированной ГБ.

Научная новизна исследования. Впервые оценена частота и гендерные особенности встречаемости комбинаций генов-кандидатов у больных молодого возраста с генетически индуцированной ГБ. Впервые оценены клинические и инструментальные изменения у молодых больных генетически индуцированной ГБ. Впервые проанализирована роль базовых патогенетических механизмов в формировании генетически индуцированной ГБ у лиц молодого возраста. Впервые установлены клинические и лабораторные маркеры раннего поражения сердца у молодых больных генетически индуцированной ГБ. Впервые оценена динамика клинических, инструментальных и лабораторных изменений у молодых больных генетически индуцированной ГБ на фоне двух режимов лечения (медикаментозного и медикаментозного с ГГТ). Впервые установлено влияние двух режимов терапии на частоту достижения целевого уровня артериального давления (АД), частоту госпитализаций, приверженность к лечению. Впервые выделены факторы, определяющие кардиальный прогноз у молодых больных генетически индуцированной ГБ. Впервые установлены предпочтительные комбинации антигипертензивных средств, позволяющие достичь максимальной антигипертензивной эффективности и кардиопротекции.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенного продолжительного комплексного проспективного клинического наблюдения, лабораторного и инструментального исследований у молодых больных генетически индуцированной ГБ установлены и систематизированы ранее малоизученные механизмы патогенеза, выявлены признаки раннего (субклинического) поражения сердца, оценена их динамика в процессе длительного периода лечения с использованием медикаментозного комплекса и сеансов ГГТ, проанализировано влияние такой терапии на частоту гипертензивных кризов, повторных госпитализаций, достижения целевого уровня АД, факторы, определяющие кардиальный прогноз.

Методология и методы исследования

Объект исследования: гипертоническая болезнь у молодых больных.

Предмет исследования: показатели АД, функций и структур сердца, генетический полиморфизм, биохимические показатели, эндотелин-1, тромбоксан А₂, оксид азота.

Методы исследования: клинические (опрос, физикальное обследование больных, измерение систолического и диастолического АД, подсчет частоты сердечных сокращений), биохимические (определение мочевого кислоты, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и фракций липопротеидов крови), иммуноферментные (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана А₂

(ТхА2), оксида азота (NO), металлопротеиназы 1 типа (ММР-1) и ее тканевого ингибитора (TIMP-1), исследование активности ангиотензин-альдостероновой (ангиотензин-2 и альдостерон крови) и симпатoadреналовой системы (адреналин и норадреналин мочи)), инструментальные (ЭКГ покоя, холтеровское мониторирование ЭКГ со спектральным анализом вариабельности сердечного ритма, суточное мониторирование АД, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)), статистические (параметрические и непараметрические критерии).

Положения, выносимые на защиту:

1. Генетический полиморфизм у больных молодого возраста встречается в каждом втором случае заболевания. Наиболее частыми генами-кандидатами являются: гены ангиотензина, рецептора 1-го типа ангиотензина 2, альдостеронсинтазы и синтазы оксида азота.

2. У молодых мужчин генетически индуцированной ГБ заболевание протекает на фоне большего количества выявленных генов, принимающих участие в патогенетических построениях АГ.

3. Клинические проявления генетически индуцированной ГБ характеризуются более тяжелым течением заболевания.

4. Субклиническими стигмами поражения сердца у больных молодого возраста с генетически индуцированной ГБ являются признаки гипертрофии ЗСЛЖ и МЖП по данным ЭхоКГ, релаксационные нарушения функции левого желудочка и диспропорция сывороточного уровня металлопротеиназы 1 типа и ее тканевого ингибитора.

5. ГГТ как компонент комплексной терапии позволяет достоверно снизить частоту клинических проявлений гипертензивного, кардиалгического, аритмического, гормонального и метаболического синдромов.

6. Продолжительное использование сеансов ГГТ позволяет уменьшить частоту экстренной и плановой госпитализации, развития лекарственной резистентности к антигипертензивной терапии, улучшить приверженность к лечению, суммарную эффективность лечения и частично корригировать факторы, определяющие кардиальный прогноз.

7. Наиболее оптимальными комбинациями антигипертензивных средств в комплексном лечении генетически индуцированной ГБ у больных молодого возраста являются: диуретик+сартан+бета-адреноблокатор, диуретик+ингибитор АПФ+альфа-2 адреноблокатор и диуретик+сартан+антагонист кальция+бета-адреноблокатор.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на Международной научно-практической конференции «Здоровье людей – высшее благо общества» (Луганск, 2017), Международной научно-практической конференции, посвященной 90-

летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «Здоровье людей – высшее благо общества» (Луганск, 2018), 80-м Медицинском Конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Донецк, 2018), III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2019), Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки 2020» (Тюмень, 2020), 82-м Медицинском Конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Донецк, 2020), II Международной научно-практической конференции с online-участием «Психолого-педагогические и медико-биологические проблемы здоровья человека» (Донецк-Барнаул, 2020), II Международной научно-практической online-конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VI Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие» (Донецк, 2020).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ: 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики, Российской Федерации, Украины для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук; 8 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов. 4 работы написаны без соавторов.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделение неотложной кардиологии и кардиологический диспансер) и учебно-научно-лечебного комплекса (университетская клиника) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (отделение кардиологии).

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, шести глав, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 234 наименований, из них 130 кириллицей и 104 латиницей. Основная часть работы изложена на 174 страницах машинописного текста, содержит 6 рисунков и 50 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана программа исследования, состоящая из 2 этапов. Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Перед обследованием все пациенты были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в них. Работа выполнена на базе отделения кардиологии учебно-научно-лечебного комплекса (университетская клиника) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Критерии включения в исследование: ЭАГ 1-2 стадии и 1-2 степени, возраст пациентов 25-44 года, сохранная функция почек.

Критерии исключения: симптоматический характер гипертензии, ГБ 3 стадии и 3 степени, сниженная функция почек.

Диагностическими критериями АГ на момент включения пациентов в исследование считались повышение АД согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ 2010, ЕОК 2013: офисное АД – 140/90 мм рт. ст., среднее АД за сутки – 130/80 мм рт. ст., среднее дневное АД – 135/85 мм рт. ст., среднее ночное АД – 120/70 мм рт. ст.

Генетическое исследование проведено у 170 больных ГБ. 118 (69,4%) пациентов с установленным генетическим полиморфизмом включены в основную группу наблюдения. 52 (30,6%) пациента без генетического полиморфизма вошли в группу сравнения (группа 3). Представители основной группы в последующем были рандомизированы в две группы наблюдения в зависимости от достижения или не достижения целевого уровня АД. Пациенты группы 1 (n=46) достигли целевого уровня АД, а представители группы 2 (n=72) – нет. В последующем, больные группы 2 в зависимости от проводимого лечения были разделены в две сопоставимые по полу ($\chi^2=0,39$, $p=0,56$), возрасту ($t=1,92$, $p=0,17$) и продолжительности гипертензивного синдрома ($t=0,45$, $p=0,81$) подгруппы (2А и 2Б). Подгруппа 2А (n=35) получала только комбинированное медикаментозное лечение (ингибитор АПФ/сартан, диуретик, антагонист кальциевых каналов, бета-адреноблокатор, ингибитор имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокатор в разных комбинациях), при этом объем лечения и количество одновременно принимаемых антигипертензивных средств у них превосходил группу 1 с достигнутыми целевыми значениями АД. Подгруппа 2Б получала аналогичное медикаментозное лечение, но с 10-ти дневными сеансами ГГТ при помощи аппарата «Тибет-4», «Newlife», Россия. Представители группы 1 не отличались статистически от подгруппы 2А и подгруппы 2Б.

Некоторые показатели (параметры и типы суточной вариабельности давления и сердечного ритма, ОПСС, липидограмма, ангиотензин-2, альдостерон, мочева кислота крови и ее клиренс, ММР-1 и TIMP-1, эндотелиальной функции артерий, диастолической функции левого желудочка, катехоламинов мочи) сравнивали с аналогичными у 30 практически здоровых людей (группа контроля), не различавшихся от больных по возрасту и полу.

Наблюдение было разделено на 2 этапа. На этапе I собирали жалобы, проводили объективное исследование, выполняли комплекс лабораторных и инструментальных исследований, а на этапе II оценивали отдаленные результаты лечения (через 1 год). В течение всего периода наблюдения 10-ти дневные сеансы ГГТ повторяли каждые полгода.

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем, в ходе динамического повторения исследований, использовали комплекс следующих методов: общеклинические (опрос, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, изменение АД, подсчет частоты сердечных сокращений), клинический анализ крови и мочи, биохимические (концентрация в крови мочевой кислоты, ее клиренс, исследование сывороточного уровня креатинина и мочевины, липидограммы, маркеров эндотелиальной дисфункции), иммуноферментные (исследование активности ренин-ангиотензиновой и симпато-

адреналовой системы), инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), трансторакальная ЭхоКГ (эхокардиограф «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай), доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ со спектральным анализом variability сердечного ритма, суточное мониторирование АД (кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), расчетные, статистические.

Пациентам 2-ой группы перед началом курса ГГТ определяли индивидуальную чувствительность к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смеси, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторированием частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. На нос одевали зажим. Время задержки регистрировали по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный, 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный), свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие значения ПР свидетельствуют о негативной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O_2 (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча «хорошо», тренировки начинали с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$. Далее рассчитывали уровень ХС ЛПОНП по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛПНП} - \text{ХС ЛПВП}$.

С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевой кислоты крови в реакции с фосфорно-вольфрамовым реактивом.

В качестве маркеров раннего (субклинического) поражения сердца исследовали сывороточные уровни MMP-1 и TIMP-1 при помощи наборов «Biotrak ELISA System» производства «Amersham Biosences» (США) и тест-системы «Diagnostics MMP-1» фирмы «Biochem Canada Inc.» (Канада).

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по уровням в крови эндотелина 1 (ЭТ1) и тромбксана А2 (ТхА2). Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия). Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ-56» (Россия).

Для оценки состояния функции ангиотензин-альдостероновой системы исследовали содержание ангиотензина-2 и альдостерона при помощи наборов «Peninsula Laboratories, LLC» (США) и «Diagnostics Biochem Inc.» (Канада).

Активность симпатoadреналовой системы изучали при помощи определения содержания в моче адреналина и норадреналина флуориметрическим триоксииндоловым методом.

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) проведены генетические исследования полиморфизма генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T), GNB3 (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтаза окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтаза окиси азота 894 G>T).

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы «Meditech», Венгрия).

Параметры вариабельности сердечного ритма получали на основании суточного мониторирования ЭКГ (кардиомонитор «Кардиотехника-04-АД-3», Россия). Желудочковые нарушения ритма и их варианты оценивали и классифицировали по Lown B. i Wolf M. в модификации Ryan M. (1975 p.).

Сонографию и доплерографию проводили при помощи универсального сонографа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай.

Величину ОПСС рассчитывали по формуле: $ОПСС = \frac{АД_{ср} - ЦВД}{МОК} \times 80$ (дин $\times$ с $\times$ см⁻⁵ / м²), где АД_{ср} – среднее АД, ЦВД – центральное венозное давление, МОК – минутный объем крови. АД_{ср} получали после мониторирования АД. ЦВД получали по формуле: ЦВД=1,36 $\times$ [(126+10)-82]. МОК получали по формуле: МОК = УО $\times$ ЧСС, УО – ударный объем за одну систолу, ЧСС – частота сердечных сокращений.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения. Критерий «значительное улучшение» включал стойкую нормализацию АД, исчезновение гипертензивных кризов, физиологический биологический ритм вариабельности АД (тип Dipper), исчезновение жалоб, связанных с гипертензивным синдромом, нормализацию лабораторных тестов. Под критерием «улучшение» подразумевали снижение АД до оптимальных величин, уменьшение частоты жалоб, снижение частоты гипертензивных кризов на 50%, а показатели лабораторных тестов приближались к референтным величинам. Критерий «без

изменений» подразумевал отсутствие изменений гипертензивного синдрома. Критерий «ухудшение» характеризовался прогрессированием/ухудшением показателей гипертензивного синдрома, а также параметров лабораторных методов исследования, появлением «новых» признаков/случаев субклинического или явного поражения сердечно-сосудистой системы.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Уилка. Для сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t). Сопоставление количественных показателей между зависимыми выборками осуществляли при помощи парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). При сравнении частоты проявления признаков использовали критерий χ^2 , а при анализе прогностических факторов – однофакторный дисперсионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез приняли равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. При исходном обследовании у больных группы 3 частота практически всех жалоб была достоверно ниже, чем в группах 1 и 2. Кроме того, частота жалоб в группе 1 была в большинстве случаев достоверно меньше, чем в подгруппах 2А и Б. Это, прежде всего, касается головной боли, сердцебиения, кардиалгии, перебоев в деятельности сердца, тревоги. Полное отсутствие жалоб имело место только у 46,1% представителей группы 3, у 39,1% – пациентов группы 1, у 17,1 и 18,9% в подгруппах 2А и Б соответственно. В группе 1 частота отсутствия жалоб была достоверно ниже, чем в группе 3, что, по нашему мнению, связано с более тяжелым течением генетически индуцированного гипертензивного синдрома. Напротив, в подгруппах группы 2 частота бессимптомного течения ГБ как раз и была обусловлена не достижением целевого уровня давления и достоверно более частыми жалобами, а также их сочетаниями.

При оценке частоты факторов риска в исследуемых категория больных оказалось, что в группе 3 частота практически всех из них была статистически достоверно меньшей, чем в группах с генетически индуцированным вариантом болезни. Однако и среди последних были получены значимые различия. Речь идет о том, что такие факторы, как гиперурикемия, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, тахикардальный синдром встречались у представителей подгрупп группы 2 статистически значимо чаще, чем в группе 1. Наиболее частыми факторами, которые были характерны именно для лиц молодого возраста с генетически индуцированным вариантом ГБ, явились: дислипидемия, гиперурикемия, избыточная масса тела, отягощенный семейный анамнез по ГБ, дебют ГБ у родителей также, как и у их детей, в молодом возрасте, малоподвижный образ жизни и наличие тахикардального синдрома.

При анализе частоты гипертензивных кризов при исходном исследовании оказалось, что частота неосложненных кризов в подгруппах 2А и Б составила 34,3 и 35,1% соответственно при 4,3% уровне в группе 1 и 11,5% – в группе 3. Основными вариантами осложненных кризов в подгруппах 2А и 2Б явились

носовые кровотечения, острый коронарный синдром и нарушения ритма сердца. Более стабильное течение гипертензивного синдрома в группе 3 не сопровождалось осложненными кризами.

По данным суточного мониторингирования ЭКГ во всех группах больных преобладали суправентрикулярные нарушения ритма. Среди больных группы 2 с генетическим полиморфизмом частота суправентрикулярной экстрасистолии была статистически достоверно выше, чем среди представителей группы 1 и 3. Такая же закономерность была присуща желудочковой экстрасистолии и ФП. Частота суправентрикулярных и желудочковых нарушений, а также их сочетаний у больных с генетически индуцированным вариантом ГБ (группа 2) была достоверно выше, чем в сопоставимой группе 1. Наименьшая частота нарушений ритма выявлена среди представителей группы 3.

Частота дилатации левого предсердия по данным ЭхоКГ-исследования была различной. Так, если в группе 3 она составляла 9,6%, то в группе 1 – уже 21,7%, а в подгруппах 2А и 2Б – 40,0 и 40,05% соответственно. Безусловно, что в группе 3 с более легким/стабильным течением ГБ, частота атриодилатации была значительно меньше, чем в группе 1. В группе 1 атриодилатация имела место в 2 раза реже, чем в аналогичных группах, но без достижения целевого давления. Как оказалось, наименьшая частота диастолической дисфункции составила 69,2% в группе 3, а максимальная – в группе 1 и 2, не достигая статистической разницы. При этом отмечается преимущественно ночной диастолический характер гипертензии с высоким пульсовым АД. В группе 1 цифровые показатели указывают на достижение целевого уровня АД. Параметры АД в группе 3 соответствуют 1-2 степени АГ, т.е. цифровые значения в этой группе достоверно ниже, чем в подгруппах 2А и Б, что указывает на менее тяжелую гипертензию, чем у представителей группы с генетическими нарушениями.

У представителей подгрупп 2А и 2Б была наименьшая частота суточного типа вариабельности давления Dipper (8,6 и 10,8% соответственно), при этом большая часть больных этих подгрупп была отнесена типу Non-dipper (51,4 и 48,6% соответственно) и Night-peaker (40,0 и 40,05% соответственно). В отличие от группы 3, где доминирующим вариантом был тип Non-dipper (73,1%) и группы 1, в которой тип Non-dipper составил 69,6%, у больных группы 2 имели место два практически равноценных типа – Non-dipper (с неоптимальным/не достаточным снижением ночного АД) и Night-peaker (в преимущественном повышении давления ночью).

У больных генетически индуцированной ГБ группы 2 установлен резко выраженный дисбаланс симпатической/парасимпатической регуляции сердечного ритма. При этом речь идет как о гиперактивации симпатической составляющей, так и об угнетении парасимпатической. Аналогичные изменения, хотя и менее выраженные, имели место у больных групп 1 и 3.

Установлено, что величина ОПСС находится в прямой зависимости от наличия/отсутствия генетически индуцированного варианта ГБ, а именно, у больных ГБ с генетическими модификациями при отсутствии достижения целевого уровня АД (подгруппы 2А и Б) были достоверно более высокие значения сосудистого сопротивления, чем у таких же пациентов, но с достигнутыми оптимальными параметрами АД в группе 1. При этом, группа 3 имела наименьшие значения ОПСС среди всех групп больных.

В группе 3 нарушения липидного обмена были не столь выраженными, как в группах с генетическим полиморфизмом. Во всех группах больных отмечено преобладание типа ПА над типом ПВ, а их соотношение составило 3:1.

Установлено, что у больных группы 2 наблюдалась максимальная активность ангиотензин-альдостероновой системы. Несколько ниже активность была у представителей группы 1. Наименьшая концентрация ангиотензина и альдостерона в сыворотке крови имела место в группе 3.

У больных с генетическим полиморфизмом наблюдалось 1,8-кратное превышение концентрации гормонов коры надпочечников относительно группы здоровых. Несколько ниже уровни адреналина и норадреналина в моче определялись в группе 1.

Анализ состояния маркеров сосудистого повреждения/защиты у больных генетически индуцированной ГБ показал выраженные признаки эндотелиальной дисфункции в виде 3-кратного превышения в сыворотке крови маркеров сосудистого повреждения – ЭТ-1 и TxA2 и 1,5-кратного угнетения продукции оксида азота.

Концентрация мочевой кислоты крови при исходном исследовании у больных генетически индуцированным вариантом ГБ была статистически достоверно выше, чем у больных группы 1 и 3.

У больных группы 3 легкая степень ГЛЖ отмечена в 90,5% случаях, а умеренная – в 9,5% случаев. При этом выраженной гипертрофии не было установлено. В группе 1, напротив, частота легкой степени составляла 65,4%, а умеренной – 35,6%. Так же, как и в группе 3, отсутствовали пациенты с выраженной степенью гипертрофии. Частота легкой и умеренной степени в подгруппе 2А была аналогична частоте этих же степеней в группе 1. В подгруппе 2Б она достоверно не отличалась от аналогичных значений в группе 1 и подгруппе 2А.

Преобладающими геометрическими вариантами левого желудочка явились в группе 3 концентрическая гипертрофия (у 40,4% пациентов) и нормальная геометрия (у 59,6% больных). В группе 1 таковыми явились концентрическая гипертрофия (у 60,8%), нормальная геометрия (у 21,7%) и концентрическое ремоделирование (у 17,4%). В подгруппе 2А и 2Б частота концентрической гипертрофии составила 65,7 и 64,8% соответственно, концентрического ремоделирования – 17,1 и 18,9% соответственно при более низких значениях в подгруппе 2Б частоты нормальной геометрии (16,2 против 22,8% в подгруппе 2А).

Наименее измененные диастолические параметры левого желудочка имели место у представителей группы 3. В подгруппах 2А и 2Б величина IVRT не только превышала аналогичную у здоровых, но и показатели в группах 1 и 3. Если соотношение Е/А в группе 3 не имело достоверных отличий от группы контроля, то в группе 1 и 2 различия были высоко достоверными в сторону значительного снижения соотношения Е/А. DT у представителей группы 3 была достоверно выше уровня здоровых. В группе 1 DT достоверно превосходила группу 3, а в подгруппах 2А и Б ее величина была достоверно выше, чем в группе 1. В группе 3 только у 46,2% больных имел место релаксационный тип диастолической дисфункции, в группе 1 частота его составила уже 54,3% и у 4,3% появился псевдонормальный вариант. В подгруппах 2А и 2Б отмечался еще более

выраженный прирост частоты релаксационных нарушений, чем в группе 1.

В группе 3 выявлено статистически значимое по сравнению со здоровыми снижение концентрации в сыворотке крови ТИМР-1 и увеличение ММР-1. При этом, в группе 1 темпы изменения изучаемых параметров были еще больше, а в подгруппах 2А и Б изменения превышали аналогичные величины не только у здоровых и представителей группы 3, но группы 1.

Частота симптомов гипертензивного синдрома в группе 3 на фоне 12-месячного лечения активно снижалась. Это, в первую очередь, относилось к таким жалобам, как головная боль, сердцебиение и обмороки. При этом частота бессимптомного течения ГБ в этой группе выросла с 46,1 до 70% (разница – 23,9%). В то же время, в этой группе регресс частоты жалоб был менее интенсивным, чем у представителей группы 1. Частота бессимптомного течения ГБ увеличилась с 39,1 до 70,0% (разница – 30,9%). В отличие от групп 1 и 3, в подгруппе 2А частота бессимптомного течения ГБ выросла с 17,1 до 46,1% (разница – 29,0%). Частота бессимптомного течения на фоне лечения в подгруппе 2Б возросла с 18,9 до 54,8% (разница – 35,9%).

Анализ динамики частоты гипертензивных кризов на фоне различных режимов лечения продемонстрировал отсутствие кризов на 2-м этапе лечения в группе 3. В подгруппах 2А и 2Б имело место достоверное снижение частоты как осложненных, так и не осложненных гипертензивных кризов.

Анализ частоты нарушений сердечного ритма на фоне 12-месячного лечения продемонстрировал исчезновение в группе 3 суправентрикулярно-вентрикулярной экстрасистолы и пароксизмов мерцания предсердий. В группе 1 лечение успешно позволило снизить частоту суправентрикулярной экстрасистолы, синусовой тахикардии и синусовой аритмии. В подгруппе 2А статистически значимое снижение частоты до и после лечения наблюдалось для таких нарушений ритма, как: суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, синусовая тахикардия и синусовая аритмия. В подгруппе 2Б, в отличие от подгруппы 2А, интенсивность снижения была более явной и касалась она преимущественно изолированной суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолы, их сочетанного варианта, синусовой тахикардии и аритмии.

Данные ЭхоКГ-исследования в процессе наблюдения показали отсутствие динамики нарушений структуры и функции сердца в группе 3 за исключением регрессирования размеров левого желудочка и диастолической дисфункции, что указывает на потенциальную обратимость некоторых нарушений в отсутствии явного органического компонента. В группе 1, несмотря на достижение целевого уровня АД, продолжались процессы миокардиального ремоделирования, что проявлялось в виде дилатации левого предсердия, прогрессирования гипертрофических процессов и диастолических нарушений левого желудочка. В подгруппе 2А аналогичные изменения были более интенсивными. Следует отметить, что в подгруппе 2А в процессе наблюдения отмечено увеличение частоты левосторонней атриодилатации, тяжести гипертрофии левого желудочка и его дилатации, диастолических нарушений, частота которых через год от начала наблюдения имела место у всех обследуемых. В подгруппе 2Б имела место тенденция к увеличению частоты атриодилатации, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, что по интенсивности изменений близка к группе 1. Частота диастолических

нарушений в подгруппе 2Б, в отличие от группы 1 и подгруппы 2А, была ниже и составила 96,8%.

В группе 3 среднесуточные величины систолического и диастолического АД, а также дневные и ночные параметры давления в процессе динамического наблюдения вернулись к оптимальным значениям, сопоставимым с группой здоровых людей. В группе 1 величины всех суточных параметров давления были достоверно выше, чем в группе 3. По результатам 12-месячного лечения в подгруппе 2А не было достигнуто целевое АД. Это в равной степени касается всех параметров его вариабельности. При этом, если дневные результаты в большей степени приближались к пограничным цифрам, то ночные параметры, напротив, отдалялись от оптимальных значений. В группе 3 наблюдалась отчетливая позитивная динамика в виде достоверного прироста числа Dipper пациентов, сокращения Non-dipper и исчезновения Night-peaker за счет относительного перераспределения больных между этими категориями. В группе 1, напротив, динамики Dipper и Non-dipper вариантов не установлено на фоне исчезновения Night-peaker и Over (hyper)-dipper пациентов. В процессе наблюдения в подгруппе 2А число Dipper, Non-dipper и Night-peaker больных достоверно снизилось по сравнению с исходными данными. В подгруппе 2Б число представителей Dipper типа увеличилось, Non-dipper – осталось без изменений, Night-peaker – снизилось и появился Over (hyper)-dipper тип.

Комбинированное медикаментозное лечение в сочетании с ГГТ (подгруппа 2Б) позволило получить дополнительный периферический вазодилатирующий эффект в виде достоверного снижения ОПСС по сравнению с группой традиционного медикаментозного лечения (подгруппа 2А). В подгруппе 2Б хотя результаты и не достигли аналогичных значений у здоровых, они приблизились к значениям группы 3.

Анализ динамики липидных показателей свидетельствует о том, что в группе 3 уровень ОХ снизился до уровня здоровых. Напротив, в группе 1 имела место лишь тенденция его уменьшения, так и не достигшая уровня контрольной группы. Аналогичная динамика имела место и в подгруппах 2А и 2Б. В подгруппе 2Б различия между этапами наблюдения были статистически значимыми. Аналогичные изменения касались и сывороточного уровня ТГ. Так, в группе 3 величина ТГ достигла значения здоровых. В группе 1 и подгруппе 2А уровни ТГ по-прежнему превышали уровень контроля. Только в подгруппе 2Б концентрация ТГ в процессе наблюдения сравнялась с аналогичными референтными значениями.

В группе 1 интенсивность регресса ангиотензина-2 и альдостерона крови в динамике наблюдения была сопоставимой с группой 1. В подгруппе 2А на фоне 12-месячного лечения имела место только тенденция снижения уровня ангиотензина-2 на фоне достоверного снижения уровня альдостерона. Комбинированное медикаментозное лечение и ГГТ в подгруппе 2Б приводило к более интенсивному и статистически значимому угнетению продукции ангиотензина-2 и альдостерона как базовых механизмов формирования гипертензивного синдрома.

Изменений уровней катехоламинов мочи в процессе динамического наблюдения в группе 3 не отмечено, как по отношению к исходным показателям, так и по отношению к здоровым. В группе 1 установлена тенденция снижения

адреналина мочи и достоверное угнетение продукции норадреналина. В подгруппе 2А уровень адреналурии не изменился, а норадреналина мочи – достоверно уменьшился. В подгруппе 2Б наблюдалось угнетение экскреции катехоламинов с мочой, при этом по интенсивности снижения их выведения оно приближалось к значениям группы 1.

Несмотря на активное снижение уровней ЭТ-1, ТхА2 и увеличение оксида азота в группе 3 на фоне проводимого лечения, их значения так и не достигли референтных значений. В группе 1 динамика их изменений не прослеживалась. В подгруппе 2А изменения носили лишь тенденционный характер. В подгруппе 2Б отмечен достоверный регресс ЭТ-1 и ТхА2 на фоне активации синтеза оксида азота, что и объясняет существование комплекса клинических эффектов, базирующихся именно на механизме активации системной и периферической вазодилатации.

Основными причинами плановой госпитализации в группе 3 явились необходимость в специальных/дополнительных методах исследования для исключения симптоматического характера гипертензии (26,9%) и развитие рефрактерности к лечению (15,4%). Частота исключения симптоматического характера гипертензии была выше в подгруппах 2А и Б. Кроме того, в группах 1 и 2 в отличие от группы 3 довольно часто имела место исходная рефрактерность к лечению (19,6; 20,0; 21,6% соответственно). В отличие от группы 3, в группах 1 и 2 частота необходимости смены/замены антигипертензивных препаратов и их комбинаций была в 6 раз выше.

В группе 3 среднее количество таблетированных антигипертензивных средств было в 2,5-3,0 раза меньше, чем в группах 1 и 2, что объяснимо более тяжелым течением гипертензивного синдрома именно в категориях больных с генетически индуцированной ГБ. В подгруппах 2А и Б численность антигипертензивных препаратов была еще выше, чем в группе 1, что объясняется тем, что в начале исследования в группу 1 уже входили лица с достигнутым целевым уровнем АД, а в группу 2, напротив, с недостигнутыми значениями давления. В динамике наблюдения численность регулярно принимаемых препаратов в группе 1 и 3 не изменилась. В подгруппе 2А она достоверно выросла, а в подгруппе 2Б – достоверно снизилась не только по отношению к исходному значению, но и аналогичному параметру в подгруппе 2А. В целом в подгруппе 2А прирост числа таблетированных средств составил +0,7, а подгруппе 2Б, напротив регресс -0,6 таблетки.

На эффективность лечения гипертензивного синдрома в группах 1 и подгруппах 2А и 2Б влияли: ингибиторы АПФ, сартаны, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы. В группе 1 таковыми являлись: БАБ, ингибиторы АПФ, сартаны и диуретики.

На кардиоваскулярный прогноз позитивно влияли следующие классы лекарственных средств: БАБ, ингибиторы АПФ, сартаны, антиагреганты и статины, независимо от категории больных, тяжести течения гипертензивного синдрома, наличия или отсутствия генетического полиморфизма.

При анализе влияния различных комбинаций антигипертензивных средств на частоту достижения целевого уровня АД оказалось, что в группе 1 таковыми были комбинации: диуретик+ингибитор АПФ+альфа-2 адреноблокатор и диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ. В подгруппе 2А:

диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ; диуретик+ингибитор АПФ+альфа-2 адреноблокатор. В подгруппе 2Б: диуретик+ингибитор АПФ+альфа-2 адреноблокатор; диуретик+сартан+БАБ; диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ. Следует отметить, что в подгруппе 2Б, в отличие от подгруппы 2А, нередкими были случаи достижения целевого АД даже при использовании 3-х, а не 4-х (как в подгруппе 2А) компонентных антигипертензивных комбинаций.

Анализ приверженности к лечению показал, что в группах 1 и 2А она преимущественно была низкой (65,0 и 53,8% соответственно). В подгруппе 2Б низкая приверженность была наименьшей среди всех групп (33,5%). За счет перераспределения пациентов из одной в другую категорию на фоне лечения увеличилась частота «умеренной» (до 25,8%) и «высокой» (до 38,7%) комплаентности.

Основными причинами неоптимальной приверженности лечению явились: в группе 1 – пропуски в приеме препаратов и нарушения времени и последовательности их приема; в подгруппе 2А – пропуски в приеме медикаментов, нарушения последовательности и времени приема, неоптимальные дозы/кратность приема, не оптимальные комбинации. В подгруппе 2Б таковыми явились: пропуски в приеме препаратов, нарушения последовательности приема и времени приема. В группе 3 причинами были: прием медикаментов по требованию (эпизодически, при ухудшении состояния) и пропуски в приеме плановых (постоянных) лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

В диссертации изучены некоторые базисные патогенетические механизмы формирования генетически индуцированной ГБ у больных молодого возраста, установлены особенности ее клинического течения, оптимизировано лечение и улучшен прогноз путем использования в комплексном продолжительном лечении сеансов гипоксии-гиперокситерапии.

1. Частота генетического полиморфизма составила 69,4%. Наиболее частыми генами-кандидатами у молодых больных генетически индуцированной ГБ явились: гены ангиотензиногена 704 Т>С (63,5%), рецептора 1-го типа для ангиотензина 2 1166 А>С (45,9%), альдостеронсинтазы 344 С>Т (71,9%), синтазы окиси азота 786 Т>С (83,1%) и синтазы окиси азота 894 G>T (70,6%).

2. Гендерные различия характеризовались статистически достоверным ($p<0,05$) преобладанием среди мужчин частоты генов альфа-аддуктина 1378 G>T, ангиотензиногена 704 Т>С, ангиотензиногена 521 С>Т, рецепторов 1-го типа для ангиотензина 2 1166 А>С, рецепторов 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>А, альдостеронсинтазы 344 С>Т, синтазы окиси азота 786 Т>С, синтазы окиси азота 894 G>T.

3. Клиническое течение генетически индуцированной ГБ у лиц молодого возраста характеризовалось преобладанием жалоб на головную боль, учащенное сердцебиение, кардиалгию и бессонницу, доминированием неосложненных гипертензивных кризов, суправентрикулярных нарушений ритма, миокардиального ремоделирования, диастолического, ночного характера АГ, гиперактивации симпатической, ангиотензин-альдостероновой и

надпочечниковой систем, умеренно выраженной гиперлипидемии IIa/IIb типов, признаков эндотелиальной дисфункции и гиперурикемии.

4. Ранними (субклиническими) симптомами поражения сердца у больных молодого возраста с генетически индуцированной ГБ являются: эхокардиографические признаки концентрической ГЛЖ (у 65,2% больных) и релаксационного типа диастолической дисфункции (у 62,5% больных) с преобладанием IVRT > 88,75 мс и DT > 236,85 мс, а также E/A < 0,82 у.е. Лабораторными маркерами доклинического вовлечения в патологический процесс сердца явилась депрессия уровня TIMP-1 и преобладание MMP-1.

5. Включение гипоксии-гиперокситерапии в комплексную продолжительную лечебную программу у молодых больных генетически индуцированной ГБ по сравнению с изолированным медикаментозным лечением позволило достоверно ($p < 0,05$) уменьшить частоту жалоб (головной боли на 15,9%, сердцебиения на 21,6%, перебоев в работе сердца на 26,7%), неосложненных (на 10,7%) и осложненных (на 8,2%) гипертензивных кризов, суправентрикулярной (на 8,9%), суправентрикулярно-вентрикулярной (на 9,5%) экстрасистолии, пароксизмов ФП (на 9,5%), синусовой тахикардии и аритмии (на 50,4 и 23,5% соответственно), размеров левого предсердия (на 21,5%), гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ (на 13,8 и 22,6% соответственно), среднесуточного систолического и диастолического АД (на 31,2 и 20,7 мм рт. ст. соответственно), ОПСС (на 24,8 мм рт.ст.), Night-peaker (на 24,2%) типа циркадной вариабельности АД и увеличить частоту Dipper-типа (на 25,2%).

6. Комбинированное лечение (медикаментозное с гипоксии-гиперокситерапией), в отличие от традиционного, позволило достоверно ($p < 0,05$) снизить сывороточные концентрации ангиотензина (на 13,5 пмоль/л), альдостерона (на 17,4 пмоль/л), эндотелина-1 (на 3,0 пг/мл), тромбоксана A₂ (на 4,9 нг/мл) и повысить уровень оксида азота (на 3,6 мкмоль/л).

7. Продолжительная комплексная лечебно-реабилитационная программа с курсовым использованием ГГТ позволила уменьшить частоту резистентности к медикаментозным антигипертензивным средствам (на 12,4%), суточное количество таблетированных антигипертензивных препаратов, увеличить частоту достижения целевого уровня АД, оптимизировать комплаентность, повысить суммарную эффективность лечебных мероприятий ($\chi^2=6,3$, $p=0,03$), частично корригировать факторы, оказывающие непосредственное влияние на кардиальный прогноз.

8. Предпочтительными комбинациями антигипертензивных средств с точки зрения достижения оптимального АД и кардиопротекции явились: диуретик+сартан+БАБ, диуретик+ингибитор АПФ+альфа-2 адреноблокатор, диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ, что обусловлено в большинстве случаев воздействием базовых классов антигипертензивных средств на механизмы, кодируемые соответствующими верифицированными генами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным молодого возраста с впервые выявленной ГБ, особенно мужского пола, целесообразно включить в комплекс обязательного обследования генотипирование с целью верификации генов-кандидатов: ангиотензиногена 704

T>C, рецептора 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C, альдостеронсинтазы 344 C>T, синтазы окиси азота 786 T>C и 894 G>T с целью оценки риска, анализа целесообразности раннего назначения многокомпонентной терапии и ГГТ с учетом наиболее вероятных механизмов развития гипертензии.

2. Для выявления ранних (доклинических) признаков вовлечения сердца в патологический процесс у больных молодого возраста с генетически индуцированным вариантом ГБ целесообразно выполнять ЭхоКГ-исследование с целью определения признаков гипертрофии МЖП/ЗСЛЖ, оценки трансмитрального кровотока и исследование сывороточного уровня металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора.

3. ГГТ следует рассматривать у молодых больных генетически индуцированной ГБ как один из компонентов терапии, позволяющий длительно и активно воздействовать на базовые патогенетические механизмы формирования/прогрессирования гипертензии (снижать активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, активировать синтез оксида азота клетками сосудистого эндотелия).

4. Целью ГГТ является дополнительный (кроме базового медикаментозного лечения) антигипертензивный эффект, снижение частоты госпитализаций, рефрактерности к медикаментозному комплексу, снижение суточного количества таблетированных антигипертензивных препаратов, увеличение частоты достижения целевого уровня АД, улучшение приверженности к лечению и прогноза.

5. Пациентам с генетически индуцированным вариантом ГБ целесообразно начинать медикаментозную комбинированную антигипертензивную программу в сочетании с курсовыми сеансами ГГТ сразу же после установления диагноза и проведения комплекса генетических исследований.

6. Больным молодого возраста с генетически индуцированной ГБ наиболее целесообразными комбинациями базисной антигипертензивной терапии являются: диуретик+сартан+БАБ, диуретик+ингибитор АПФ+альфа-2 адреноблокатор, диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ, что обусловлено воздействием данных классов антигипертензивных средств на механизмы, кодируемые соответствующими верифицированными генами.

7. Перед началом курса ГГТ необходимо определить индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смеси, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений и насыщения гемоглобина кислородом для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания целесообразно проводить в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Курсы лечения ГГТ должны проводиться дважды в год продолжительностью по 10 дней.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Джоджуа, Р. А. Сердечная недостаточность I. Этиология, патогенез, клиника, диагностика / Р.А. Джоджуа // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2010. – Т 11, № 1. – С 133-136.
2. Роль гиперволемии и периферического сосудистого спазма в патогенетических построениях у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.С. Щербаков, А.С. Дзюбан, С.А. Коваль, В.Г. Гавриляк, О.В. Колычева, Р.А. Джоджуа, Н.Ю. Паниева, Д.С. Паниев, С.В. Туманова, Е.Н. Чеботарева, Н.Ш. Назарян // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, № 2. – С. 111-115.
3. Половой диморфизм клинических и электрокардиографических изменений у больных безболевым ишемией миокарда 3 типа / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.В. Дубовик, Т.С. Игнатенко, А.С. Дзюбан, Г.С. Рыбалко, С.В. Туманова, О.В. Колычева, С.А. Коваль, Р.А. Джоджуа, Ю.А. Брова, Н.Ш. Назарян, А.А. Федорченко, Ю.В. Алагос // Университетская клиника. – 2019. – № 4 (33). – С. 52-57.
4. Клиническое течение гипертензивного синдрома у больных молодого возраста с генетическим полиморфизмом / Г.А. Игнатенко, Р.А. Джоджуа, И.В. Мухин, Т.С. Игнатенко, В.Г. Гавриляк // Сборник научных трудов Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2019. – Вып. 4 (154). – С. 60-66.
5. Игнатенко, Г.А. Особенности клинического течения гипертонической болезни, ассоциированной с генетическим полиморфизмом / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.А. Джоджуа // Сборник научных трудов Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2019. – Вып. 5 (155). – С. 51-63.
6. Игнатенко, Г.А. Приверженность к лечению у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.А. Джоджуа // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т.25, № 2. – С. 80-85.
7. Игнатенко, Г.А. Влияние разных режимов терапии на частоту гипертензивных кризов и суточные профили артериального давления у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.А. Джоджуа // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т.24, № 2. – С. 159-163.
8. Причины смерти молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.А. Джоджуа, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский // Университетская клиника. – 2020. – № 2 (35). – С. 39-43.

Публикации апробационного характера

9. Джоджуа, Р. А. Морфогенез генетически индуцированной гипертонической болезни у больных молодого возраста / Р. А. Джоджуа // Материалы Международной научно-практической конференции «ЗДОРОВЬЕ

ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА», 19 декабря 2017, Луганск. – Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2017. – Вып. 6 (144). — С. 113-115.

10. Джоджуа, Р. А. Половой диморфизм у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью / Р. А. Джоджуа // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА», 5-6 декабря 2018, Луганск. – Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2018. – Вып. 6 (150). – С. 171-172.

11. Джоджуа, Р. А. Генетический анализ у больных гипертонической болезнью как путь к патогенетически обоснованному лечению / Р.А. Джоджуа, К.А. Ступакова, Ю.А. Брова / Материалы 80-го Медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2018. – С. 344-345.

12. Влияние разных режимов консервативного лечения на частоту госпитализаций, смертность и прогноз у больных безболевым ишемией миокарда на фоне сахарного диабета / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.В. Дубовик, А.С. Дзюбан, В.Г. Гавриляк, С.В. Туманова, О.В. Колычева, С.А. Коваль, Р.А. Джоджуа, Ю.А. Брова, Н.Ш. Назарян, А.А. Федорченко, Ю.В. Алагос // Материалы III Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь». – Донецк, 14-15 ноября 2019. – Университетская клиника. – 2019. – Приложение. – С. 191-192.

13. Роль гипоксии-гиперокситерапии в коррекции метаболических нарушений / Р.А. Джоджуа, Н.Ю. Паниева, К.А. Ступакова, Ю.А. Брова, А.А. Федорченко // Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2020», посвященного 75-летию победы в Великой Отечественной войне. – Тюмень, 20 мая 2020. – С. 124.

14. Джоджуа, Р. А. Факторы риска у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью / Р.А. Джоджуа // Сборник материалов 82-го Международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины». – Донецк, 2020. – С. 122-123.

15. Игнатенко, Г.А. Дисбаланс маркеров синтеза / деградации экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью / Г.А. Игнатенко, Р.А. Джоджуа // Материалы II Международной научно-практической online-конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VI Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие». – Донецк, 27 мая 2020. – Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Приложение. – С. 40.

16. Игнатенко, Г.А. Особенности полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у взрослых и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / Г.А. Игнатенко, А.В. Дубовая, Ю.В. Науменко, Р. А. Джоджуа // Материалы II Международной научно-практической online-

конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VI Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие». – Донецк, 27 мая 2020. – Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Приложение.– С. 41-42.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	Артериальное давление
ГБ	Гипертоническая болезнь
ГГТ	Гипокси-гиперокситерапия
ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
ОПСС	Общее периферическое сосудистое сопротивление
ЭАГ	Эссенциальная артериальная гипертензия
ЭхоКГ	Эхокардиография
А	Пиковая скорость позднего диастолического потока
DT	Время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка
Е	Пиковая скорость раннего диастолического потока
IVRT	Время изоволюметрического расслабления левого желудочка
NO	Оксид азота
ММР-1	Металлопротеиназа 1 типа
ТИМР-1	Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа
ТхА2	Тромбоксан А2

Подписано в печать 27.08.2020. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 238. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «Документ-Центр»
на цифровых издательских комплексах Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00
<http://doc.dn.ua>, e-mail: print@ doc.dn.ua