

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ДЖОДЖУА РАМАЗ АНЗОРОВИЧ

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Герой Труда ДНР, член-корр. НАМНУ, ЗДНТУ,
доктор медицинских наук, профессор
Игнатенко Г.А.

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВСТУПЛЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (обзор литературы).....	11
1.1 Мультифакторность механизмов эссенциальной артериальной гипертензии.....	11
1.2 Базовые патогенетические звенья эссенциальной артериальной гипертензии.....	15
1.3 Генетический полиморфизм, ассоциированный с артериальной гипертензией.....	18
1.4 Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Характеристика обследованных больных.....	37
2.2 Методы исследования.....	43
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	53
ГЛАВА 4. СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	80
4.1 Гипертрофия левого желудочка.....	80
4.2 Изменения диастолической функции левого желудочка.....	83
4.3 Лабораторные маркеры миокардиального ремоделирования.....	88

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	94
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	108
6.1 Сравнительная эффективность лечебных мероприятий у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью.....	108
6.2 Приверженность к лечению молодых больных с генетически индуцированной гипертонической болезнью	111
6.3 Прогностические факторы течения генетически индуцированной гипертонической болезни.....	121
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	125
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	147
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	149

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. 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, вызванного вазоконстрикцией резистивных сосудов [11-14, 44].

Распространенность эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) среди взрослого населения составляет 30-45% [225, 233]. 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 % [60, 63, 65].

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 [70, 94, 113, 120].

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 [16, 59, 207] параметров у больных ГБ молодого возраста с недостаточной (неоптимальной) приверженностью к лечению с целью дополнительной гипотензивной активности и кардио- / вазопротекции [24, 25, 71, 116]. 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 [37, 94, 113, 120]. 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 [46, 52]. 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.

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 гипоксии-гиперокситерапии.

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 гипоксии-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 (АД), 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, установлены 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 A₂, оксид азота.

Методы исследования: клинические (опрос, физикальное обследование больных, измерение систолического и диастолического АД, подсчет частоты сердечных сокращений), биохимические (определение мочевой кислоты, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и фракций липопротеидов крови), иммуноферментные (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана A₂ (ТхA₂), оксида азота (NO), 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).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Генетический полиморфизм у больных молодого возраста встречается в каждом втором случае заболевания. Наиболее частыми генами-кандидатами являются: гены ангиотензина (АТ), рецептора 1-го типа АТ 2, альдостеронсинтазы и синтазы NO.

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

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 задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (ЗСЛЖ и МЖП соответственно) по данным ЭхоКГ, релаксационные нарушения функции левого желудочка и диспропорция сывороточного уровня металлопротеиназы 1 (ММР-1) и ее тканевого ингибитора (TIMP-1).

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 ангиотензин-превращающего фермента (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, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. 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 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).

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) Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (отделение кардиологии).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и целесообразность проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, клиническое обследование с оценкой результатов, оценка данных лабораторных и инструментальных исследований, назначение терапии и контроль ее эффективности. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка

полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и рекомендации. Диссертантом подготовлены данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

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 учёных степеней кандидата и доктора наук и 8 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов. 4 работы написаны без соавторов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (обзор литературы)

1.1 Мультифакторность механизмов эссенциальной артериальной гипертензии

ЭАГ – одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире, являющееся основной причиной критических поражений сердечно-сосудистой системы, почек и головного мозга [11, 12, 13, 37], в связи с чем, Всемирная организация здравоохранения определяет борьбу с этим состоянием среди приоритетных направлений, имеющих целью снижение глобальной заболеваемости и смертности [202].

Под термином «артериальная гипертензия» подразумевают синдром повышения АД при ГБ и симптоматических АГ. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная гипертензия» [23, 37]. Под гипертонической болезнью принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными, в современных условиях часто устраняемыми причинами [14, 46, 52, 60, 62]. В силу того, что ГБ – гетерогенное заболевание, имеющее довольно отчетливые клинико-патогенетические варианты [65, 83, 86, 88] с существенно различающимися на начальных этапах механизмами развития, в научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используется понятие «артериальная гипертензия» [46].

Стабильное повышение артериального давления – причина каждого седьмого летального исхода, приводит к большему числу смертей, чем любой другой фактор риска [90, 93, 111, 121, 126]. Артериальная гипертензия являет собой

огромное бремя заболеваемости: прямые последствия повышенного АД – развитие ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), острого нарушения мозгового кровообращения, а также хронической болезни почек, заболеваний периферических артерий и когнитивной дисфункции [3, 77,181, 205]. АГ – самое распространенное неинфекционное заболевание [131, 132, 135, 199], связанные с ним экономические потери исчисляются сотнями миллиардов долларов США за рубежом и в России [44].

По данным популяционных исследований, значительная часть (до 40 %) взрослого населения имеет повышенные цифры АД [137, 153, 171, 191, 217]. Около 7 миллионов людей ежегодно умирают во всем мире от высокого АД, что составляет в среднем 13% всех смертных случаев [52]. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2025 году число заболевших АГ составит 1,5 млрд. человек [191,219].

Несмотря на значительные успехи в изучении этиопатогенеза ЭАГ, эта проблема все еще остается одной из самых актуальных в современной медицине [23, 46, 52]. В развитых индустриальных странах почти у 30 % взрослого населения (возраст > 18 лет) отмечается повышенное систолическое (> 140 мм рт. ст.) и/или диастолическое (> 90 мм рт.ст.) АД, из них 10-15% – резистентная форма артериальной гипертензии, в некоторых исследованиях доля резистентной гипертензии достигает 20% и выше [127, 177]. В структуре заболеваемости АГ увеличился удельный вес лиц молодого возраста [62, 63, 86, 90]. Большая распространенность АГ и тяжелые осложнения, к которым она приводит, требуют дальнейшей разработки новых методов лечения, раннего выявления и профилактики этого заболевания [126].

Патогенез ГБ к настоящему времени достаточно хорошо изучен [1, 21]. Доподлинно известно, что в основе развития гипертензии заложен стойкий дисбаланс между прессорными и депрессорными факторами гемодинамической и нейрогуморальной регуляции АД [111, 121]. Основными параметрами, влияющими на уровень АД, являются сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов [11-12]. В регуляции этих параметров принимают участие симпатoadреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы (РААС),

вазопрессин, оксид азота, простагландины, эндотелин и многие другие нейрогуморальные факторы [90, 93].

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является одним из важных морфологических и функциональных изменений, определяющих поражение органов-мишеней [31, 101, 108, 118, 174]. В основе этих изменений лежит гипертрофия левого желудочка в результате структурно-функциональной перестройки сердца при его адаптации [6, 15, 51, 53, 87] к повышенной гемодинамической нагрузке и нейрогуморальной активации [19, 31 101]. Наличие поражения органов-мишеней, опосредованное гипертензией, увеличивает сердечно-сосудистый риск [127, 177], причем при поражении нескольких органов риск возрастает в большей степени [83, 86].

Предрасположенность к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) реализуется через различные группы генов, в частности, генов, регулирующих гемодинамику (гены РААС, симпатoadреналовой системы, натрийуретических факторов) [9, 34], генов эндотелиальной дисфункции, генов мембранного ионного транспорта и передачи рецепторного сигнала в клетку (гены G-белков и ферментов каскадного фосфорилирования в клетке), генов факторов роста (ген трансформирующего фактора роста- β), генов синтазы оксида азота и др. [32, 64, 76, 114]. Тесная связь функционального состояния кардиомиоцитов с балансом прессорного (тканевая и почечная РАСС, вазоконстрикторы – эндотелины 1,2,3, вазопрессин, альдостерон, лейкотриены С и D и др.) и депрессорного (NO, натрийуретические пептиды, калликреин-кининовая система, простагландин-E₂, простациклин, аденозин и др.) контуров длительного действия позволила оценить вклад полиморфизмов генов РААС при ГЛЖ [158, 167]. Ряд исследований подтверждает связь полиморфизмов генов ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов 1-го типа, ангиотензиновых рецепторов 2-го типа и альдостеронсинтазы с наследственной отягощенностью по ЭАГ [41-43, 79, 151]. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизмов этих генов с развитием ЭАГ [229, 232, 235].

В настоящее время нет однозначного мнения по поводу роли и влияния генетических факторов на развитие и течение ЭАГ [34, 41, 73, 79]. Крайне малочисленны сведения о роли структурного состояния генов РААС в манифестации ЭАГ в раннем возрасте [81, 92, 95, 96]. Разноречивость представленных в литературе сведений о генетических детерминантах ЭАГ, вероятно, определяется аналитическим характером большинства исследований и недостаточно четкой рандомизацией групп обследуемых [41-43]. Это предопределяет необходимость проведения дальнейших молекулярно-генетических исследований и выяснение их вклада в формирование наследственной предрасположенности к АГ [97]. Интересен тот факт, что у больных АГ с детского и подросткового возраста достоверно чаще встречалось абдоминальное ожирение и метаболический синдром. В то же время у пациентов с АГ, не страдавших гипертонией с детского и подросткового возраста [14, 23, 60, 86, 88], превалировали генетические факторы [9, 34], что, вероятно, и повлияло на формирование и течение АГ [98-99]. Остается не до конца ясным вопрос, какие все-таки основные механизмы отвечают за возраст манифестации АГ и клиническое течение у больных АГ молодого возраста [100, 103, 112, 122]. Исходя из обсуждаемых вопросов, открываются новые аспекты в изучении АГ и риска ее возникновения у лиц молодого возраста с целью выявления среди них групп с повышенным риском [127, 177], а также проведения целенаправленных профилактических мероприятий [73].

Учитывая выше изложенное можно с уверенностью сказать, что АГ относится к мультифакторным заболеваниям, развивающимся вследствие процессов нарушения регуляторных механизмов, адаптивных процессов к условиям внешней среды, наличия генетических полиморфизмов [134, 136, 140-143]. Дизрегуляция механизмов управления давлением, закономерно приводящая к стойкому повышению АД и вторичному ремоделированию полостей сердца и сосудов, [19, 31, 118, 174, 212] является одной из основных причин развития системной (полиорганной) дисфункции висцеральных органов (сердца, головного мозга, почек) [145-146].

1.2 Базовые патогенетические звенья эссенциальной артериальной гипертензии

Основными патогенетическими звеньями АГ являются нарушения соотношения активности прессорных (катехоламины, β -адренорецепторы, РААС) и депрессорных (калликреин-кининовая система, простагландины, предсердный натрийуретический пептид и др.) механизмов [88].

Длительное время доминировавшая теория нейрогенного происхождения [21] АГ утверждает, что реализация психоэмоционального перенапряжения происходит в основном через увеличение продукции и выброса катехоламинов, тесно связанной с ней можно считать и концепцию повышения тонуса симпатической нервной системы как ведущего механизма развития АГ [131]. Однако однозначно говорить о том, что простое повышение активности симпатической нервной системы является причиной гипертензии, пожалуй, нельзя, хотя бы потому, что уровень катехоламинов в плазме крови увеличен только у 40 % больных АГ и в большей степени зависит от возраста [132-133].

Современные представления о РААС значительно расширены за счет открытия новых компонентов системы и путей их активации. В классическом определении РААС является пептидергической системой с эндокринными характеристиками [17, 45]. Субстрат системы – ангиотензиноген – образуется в печени и под воздействием ренина, образующегося в клетках юстагломерулярного аппарата почек, расщепляется в циркулирующем русле крови до декапептида ангиотензиногена I [135]. Последний, под влиянием ангиотензинпревращающего фермента, (металлопротеиназы, содержащейся в большом количестве на поверхности эндотелиальных клеток легочного сосудистого русла) трансформируется в октапептид ангиотензин II [199]. Ангиотензин II, являющийся основным эффекторным гормоном РААС, впоследствии воздействует на специфические ангиотензиновые рецепторы и вызывает различные физиологические и патофизиологические эффекты. Наиболее изученными из них являются эффекты, связанные с активацией AT1-рецепторов к

ангиотензину II, – кардиоваскулярные (вазоконстрикция, повышение АД, гипертрофия сосудистой стенки и миокарда, повышение сократимости миокарда), почечные (канальцевая реабсорбция натрия, подавление синтеза ренина), симпатoadреналовые (активация симпатoadреналовой системы, стимуляция секреции альдостерона в коре надпочечников) [20, 58]. AT1-рецепторы также опосредуют эффекты AT II в отношении клеточного роста, пролиферации, воспалительного ответа и оксидативного стресса [11-13]. Эти рецепторы, являющиеся типичными представителями семейства G-белок-сопряженных рецепторов, широко представлены на мембранах большинства клеток в органах-мишенях [137,153].

Представления о РААС, сформированные в течение десятилетий, претерпели существенные изменения в связи с последними открытиями учёных, которые значительно усложнили прежнее видение системы: открыты различные рецепторы к AT II (AT1, AT2, AT3, AT4) и различные пути их активации, выявлен укороченный пептид – гептапептид ангиотензин, расценивающийся в настоящее время как эндогенный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) с эффектами, противоположными AT II [52, 63, 83, 133, 191], определены альтернативные пути активации AT II, в том числе химазный [137, 153]. Ключевым моментом трансформации прежних представлений о системе стало введение концепции локальной, или тканевой, РААС и тканевого синтеза AT II в связи с выявлением ренина, типичного «почечного энзима», в «нетипичных» органах – миокарде, периферических сосудах, головном мозге, жировой ткани, надпочечниках, коже [1]. Выделение компонентов РААС из циркулирующей крови и различных тканей позволило сформировать концепцию о РААС как о двухкомпонентной системе, состоящей из циркулирующего и тканевого (паракринного / аутокринного) звеньев [171].

Циркулирующее звено РААС как система «быстрого реагирования» обеспечивает кратковременный контроль сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза, например, компенсаторные реакции при возникновении гипертензивного криза, острой сердечной недостаточности за счет

кратковременных эффектов – вазоконстрикции, повышения АД, задержки жидкости, активации гликогенолиза и т.д. [65, 171]. Локальная (тканевая) РААС, представленная в органах-мишенях (сердце, почках, головном мозге, сосудах) – это система длительного регулирования, обеспечивающая тоническое медленное действие на структуру и функции органов [217]. Помимо АГ, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, АТ II и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличение массы тела [58]. Именно тканевое звено РААС ответственно за развитие органных поражений. Компоненты локальной РААС вовлечены в процессы клеточного роста, пролиферации, апоптоза, перекисного окисления липидов, секреции гормонов, а также обладают провоспалительными и профибротическими свойствами [144]. Гиперактивация РААС в органах-мишенях стимулирует процессы, получившие название ремоделирования органов и тканей [20]. Гипертрофия, пролиферация гладкомышечных клеток периферических сосудов сопровождаются развитием атеросклероза [102, 201–220]. Значительное количество полученных данных свидетельствуют о существовании множественных органных РААС с самыми различными физиологическими функциями [17, 45]. Выявлены прямые воздействия ангиотензина II на клеточном уровне, влияющие на клеточный рост и клеточную дифференцировку [149, 150, 168].

«Маскированная» гипертензия (скрытая гипертензия) диагностируется у пациентов с нормальными показателями АД, измеренного в медицинском учреждении, но с повышенными значениями АД, измеренного вне медицинского учреждения [12–14]. У таких пациентов метаболические факторы риска встречается чаще, чем у пациентов с истинной нормотензией [111]. Проблему представляет диагностика «маскированной» АГ, поскольку большинство скрининговых программ основано на использовании показателей АД, измеренного в медицинском учреждении, которое является нормальным [20]. «Маскированная» АГ чаще встречается у молодых пациентов, чем у пожилых, а

также у тех, чьи показатели клинического АД находятся в пределах значений высокого нормального АД (130–139/80–89 мм рт. ст.) [11]. Она редко встречается у лиц с показателями клинического АД <130/80 мм рт. ст. «Маскированная» АГ ассоциируется с повышением риска прогрессирования заболевания, стойкой АГ, повышенной частотой развития сахарного диабета 2 типа [46]. Уровень отдаленного риска развития фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий [1] приближается к значению этого показателя у пациентов с устойчивой АГ [60].

1.3 Генетический полиморфизм, ассоциированный с артериальной гипертензией

Первая информация о роли генетических факторов в развитии артериальной гипертензии появилась к 30-м годам XX века [41-43]. Известно, что мультифакториальная природа ЭАГ обусловлена полиморфизмом генов адренергической, брадикининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [73, 79, 81, 92]. Эти заключения основаны на многочисленных исследованиях по изучению ассоциации АГ с полиморфизмом соответствующих генов [95, 96, 97]. Участие полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ГБ в патогенезе нарушения регуляции уровня АД, дали основание определять такие гены, как гены-кандидаты ГБ. В настоящее время их насчитывается более 80 [148].

На сегодняшний день полиморфизм генов определяют как наличие двух и более альтернативных вариантов гена, которые встречаются в популяции с частотой от 1 % до 5 % [99, 100, 103, 112]. В большинстве случаев в геноме человека полиморфизм обусловлен однонуклеотидными заменами – SNP [122, 128, 129, 134]. Наибольшую роль в развитии ЭАГ играют следующие полиморфизмы генов: ренина (REN), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), рецепторов ангиотензина I (AGTR1), рецепторов ангиотензина II (AGTR2), β -адренорецепторов (ADRB), NO-синтазы (NOS), альфа-аддуктина (ADD), альдостерон-синтазы (CYP11B2), гуанин-связывающего

белка (GNB3) [155, 169, 170, 173]. В целом наиболее значимыми мутационными генами, ответственными за возникновение ЭАГ, являются гены, участвующие в образовании прессорного (почечная и тканевая РААС) и депрессорного (NO-синтаза) эффектов [178].

Ангиотензиноген – это белок, синтезируемый печенью, из которого под влиянием ренина образуется ангиотензин I и далее ангиотензин II. Различные варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина II [136, 140, 141, 142]. Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена ангиотензиногена (AGT), он локализован в первой хромосоме (локус 1q42 – 43) [143-146]. В 1992 году X. Jeunemaitre и соавторы доказали взаимосвязь полиморфизма гена AGT с АГ среди европейцев и американцев. Частота встречаемости в европейских популяциях генотипа T174M – 10-15%, генотипа M235T – 15-20% [187].

Ренин синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек, а также в проксимальных почечных канальцах. Под влиянием активации β_1 - и β_2 -адренорецепторов на мембранах клеток юкстагломерулярного аппарата, снижения давления в афферентных артериолах почечных клубочков, уменьшения содержания ионов хлора и натрия высвобождается ренин [58]. Ренин является одним из основных регуляторов артериального давления, катализируя превращение ангиотензиногена в ангиотензин. Ген ренина (REN) находится на длинном плече 1-й хромосомы, в локусе 1q32 и содержит 9 экзонов [151, 155, 169, 170]. В гене REN имеется ряд полиморфизмов, которые ассоциируются с повышением АД и влиянием на развитие стабильной формы АГ [188, 189].

Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) – это фермент, участвующий в отщеплении двух концевых аминокислот от ангиотензина I с образованием ангиотензина II [203]. Ген ACE локализован на хромосоме 17q23. Его полиморфизм типа вставка / отсутствие вставки (insertion/ deletion – I/D) фрагмента из 287 пар нуклеотидов в 16 интроне. Установлено, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE определяет плазменный уровень ангиотензинпревращающего фермента [173, 178, 187, 188]. Среди пациентов с АГ

по сравнению со здоровыми людьми преобладает генотип ID. При наличии сопутствующей ГЛЖ преобладал генотип DD. Результаты проведенного мета-анализа наглядно продемонстрировали наличие высокого риска развития ГЛЖ у носителей генотипа DD, но также было показано, что антигипертензивная терапия нарушает эту взаимосвязь [213]. Также у носителей генотипа DD отмечен более высокий уровень альдостерона в плазме крови и большее значение по сравнению с носителями генотипа ID в развитии АГ у лиц молодого возраста [214].

На сегодняшний день имеются данные о двух подтипах рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1): AT1a и AT1b [189, 203, 213, 214]. AT1a синтезируется практически во всех тканях, AT1b – только в плаценте, легких и печени. Ангиотензин II является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, а также увеличивает пролиферацию таких факторов, как тромбоцит-зависимый фактор роста и основной фактор роста фибробластов [215-216]. Ген рецептора 1 типа к ангиотензину II картирован в 3 хромосоме в области 3q23 – 25. Последствия полиморфизма гена могут приводить к изменению регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки. Известно более двух десятков полиморфных вариантов гена AGTR1 [229]. Один из наиболее изученных полиморфизмов представляет собой замену аденина на цитозин в позиции 1166 (1166A>C). Частота встречаемости такого варианта в европейской популяции – 30-40% [232, 235]. Частота C-аллеля A1166 полиморфизма достоверно выше в группах больных артериальной гипертензией и здоровых людей, состоящих в родстве с пациентами, имеющими артериальную гипертензию [215]. По данным российских исследователей, наличие аллеля C тесно коррелирует с развитием гипертрофии левого желудочка в московской и новосибирской популяциях [216].

Рецепторы 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2) представлены практически во всех тканях и, в особенности, в сосудистом эндотелии. Преобладающими эффектами стимуляции рецепторов 2 типа к ангиотензину II являются вазодилатация, повышение натрийуреза, а также усиление апоптоза который сдерживает пролиферативные эффекты стимуляции рецепторов 1 типа к ангиотензину II. Таким образом, можно утверждать, что через рецепторы AGTR2

реализуются депрессорные и антипролиферативные эффекты ангиотензина. Ген AGTR2 расположен на X-хромосоме в локусе Xq22 – 23 и содержит 3 экзона [81, 92, 96, 129]. Описано 5 полиморфизмов гена AGTR2 [134, 136, 140]. В числе наиболее изученных стоит полиморфизм 3123 > А, сцепленный с вариантом 1675G > А в интроне 1, влияющим на начало транскрипции. В различных исследованиях показана ассоциация 3123 варианта с АГ у взрослых женщин и у мальчиков, страдающих АГ [128].

Альдостеронсинтетаза участвует в образовании альдостерона из дезоксикортикостерона. Альдостерон, являясь минералокортикоидным гормоном, играет важную роль в регуляции гомеостаза калия и натрия, а также регулирует объем внеклеточной жидкости [141-142, 146]. Секреция альдостерона стимулируется снижением концентрации ионов натрия в крови и активацией РААС. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что в итоге приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и объема циркулирующей крови, также повышению артериального давления. По данным литературы известно, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и также оказывает системное действие [188, 203, 214, 215]. Под влиянием альдостерона повышается количество AGTR1 в сердечно-сосудистой системе и потенцируются эффекты РААС. Под влиянием активации рецепторов к ангиотензину II и альдостерону развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз [229]. Ген альдостеронсинтетазы (CYP11B2) картирован в области q21-8 хромосомы и состоит из 9 экзонов и восьми интронов. На сегодняшний день наиболее полно исследован полиморфизм 5-го участка данного гена, проявляющийся заменой цитозина на тимин в 344 положении нуклеотидной последовательности [232]. Нуклеотидный полиморфизм, согласно последним данным, воздействует на уровень альдостерон-ренинового соотношения: -344T аллель гена CYP11B2 ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активностью в плазме. По данным исследования, проводившегося с целью выявления взаимосвязи между полиморфизмом гена CYP11B2 с артериальной

гипертензией и поражением органов мишеней, обнаружена ассоциация носительства аллеля С CYP11B2 с массой миокарда левого желудочка, объемом полости левого желудочка у здоровых лиц [129].

По данным литературы G-протеины связывают и гидролизуют гуанозинтрифосфаты функционируют в роли вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах [229, 235]. G-белки экспрессируются во всех клетках и кодируются геном GNB3, осуществляя передачу сигналов внутрь клеток, контролируя сосудистый тонус и клеточную пролиферацию. Нарушение активности GNB3 может повлечь за собой нарушение передачи внутриклеточных сигналов и привести к усилению сосудистого тонуса, повышению артериального давления, гипертрофии левого желудочка и другим патологическим процессам [114, 158, 194, 196, 223]. Многими работами подтверждена связь полиморфного маркера С825Т гена GNB3 с развитием ожирения [42, 103, 155, 169, 213]. Наличие генотипа Т/Т полиморфного маркера С825Т гена ассоциировалось с ранним началом артериальной гипертензии [42, 79]. Гомозиготы по Т-аллелю (генотип Т/Т) более предрасположены к повышению массы тела, чем носители аллеля С. Несмотря на многочисленные исследования, следует иметь в виду, что в разных популяциях вклад генов в развитие одного и того же заболевания может существенно различаться [73, 77].

Оксид азота (NO) образуется из L-аргинина при помощи ферментов NO-синтетаз путем окисления терминального атома азота гуанидина [29]. Среди генов, кодирующих оксид азота, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является ген NOS3, который картируется на хромосоме 7q36. NOS3 принимает участие в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления [147]. Исследователями интенсивно изучается взаимосвязь между полиморфизмом гена NOS3 с развитием артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [183]. Мутация Т786С гена NOS3 приводит к значительному угнетению гена, что приводит к снижению синтеза эндотелиального NO. По данным ряда исследователей, полиморфизм С786Т

ассоциирован с коронареспазмом и повреждением миокарда у японцев, украинцев, повышенным риском эссенциальной гипертензии у европейцев и сердечной недостаточностью у афроамериканцев [29, 147, 183].

Полиморфизм гена α -аддуктина (ADD1) приводит к повышению активности Na–K насоса и нарушению реабсорбции Na в тубулярном аппарате почек. Исследователями выявлена ассоциация данного полиморфного локуса с сольчувствительной артериальной гипертензией [136].

Учитывая частоты генетических полиморфизмов ACE, REN, AGT, AGTR (1,2), ADRB, NOS3, ADD1, CYP11B2, GNB3, их можно использовать в качестве предикторов АГ [103, 112, 128, 134, 169].

Ангиотензиноген синтезируется в клетках печени и под действием ренина трансформируется в ангиотензин I [142-143]. Последний в результате ферментативного воздействия киназы II (ангиотензин-превращающего фермента), проходя химическую трансформацию (потеря 2 аминокислот), превращается в активный пептид ангиотензин II, который является ключевой фигурой в реализации факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда [150, 168].

Ген ангиотензиногена (AGT) картирован на коротком плече первой хромосомы в локусе 1q42. Описано более 30 однонуклеотидных полиморфизмов в гене AGT [79, 81, 95-96]. Наиболее исследованы полиморфизмы AGT с заменой нуклеотидов цитозина на тимина в кодирующей области 2 экзона (C704T, rs 699), с последующей заменой метионина (Met) на треонин (Thr) в 235 кодоне аминокислотной последовательности (Met → Thr или Met235Thr, M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr → Met или Thr174Met, T174M). Также описан полиморфизм промоторной области гена – замена гуанина на аденин в положении -6 (-6G/A). Данная замена влияет на уровень транскрипции гена путем нарушения взаимосвязи между промотором гена и ядерным фактором (trans-acting nuclear factor). Чаще всего в качестве генетических маркеров используются M235T и T174M полиморфизмы AGT. Распространенность аллелей гена AGT (мутации M235T и T174M) в европейских популяциях для генотипа 174M

составляет 10-5%, для генотипа 235Т – 15-20%, в то время как полиморфизм М235Т гена АГТ не выявляют у негроидов и азиатов [170].

Результаты исследований по изучению полиморфизма М235Т у лиц с АГ продемонстрировали достоверное преобладание генотипа ТТ и аллеля Т полиморфизма М235Т гена АГТ у данной категории пациентов, при этом особенно значимой эта взаимосвязь оказалась в группе больных с наследственной отягощенностью по АГ [34]. Полученные данные согласуются с результатами индийских ученых, однако, прогностическая значимость М235Т аллеля гена АГТ в структуре сердечно-сосудистых заболеваний неоднозначна.

Установлено, что среди жителей Юго-Восточной Азии «патологический» полиморфизм Т235Т ассоциирован с трехкратным увеличением частоты развития инфаркта миокарда, однако среди европейской когорты населения данная закономерность не прослеживалась [214].

Наличие аллелей риска в полиморфизме Т174М и М235Т приводит к повышению экспрессии АГТ [145]. С полиморфизмом М235Т также сцеплен полиморфизм промоторной области гена -6G/A, данные полиморфизмы влияли на уровень экспрессии ангиотензиногена и его концентрацию в плазме крови, и, соответственно, были ассоциированы с повышенным риском гипертензии во многих популяциях человека [122, 143, 214, 232].

Изучаемые полиморфизмы наиболее часто встречались у лиц с АГ, а также были ассоциированы с повышенным систолическим и диастолическим давлением и рядом других сердечно-сосудистых заболеваний [100].

Ассоциативные исследования в популяции американских негров также показали связи полиморфизма М235Т с артериальной гипертензией [128]. В то же время, изучение этнически однородной японской популяции продемонстрировало связь варианта 174Т с АГ и уровнем систолического давления. В ряде работ также показано, что ТТ-генотип М235Т ассоциирован с более высокими уровнями систолического и диастолического артериального давления [42, 73, 122, 188].

Среди российской популяции полиморфный маркер Met235Thr гена AGT исследовался в популяции жителей республики Дагестан, где генотип TT полиморфного маркера Met235Thr гена AGT ассоциировался с повышенным уровнем триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, более выраженным нарушением геометрии сердца с увеличением размеров левого желудочка и с нарушением насосной функции [102, 201, 220].

В более ранних исследованиях также предпринималась попытка анализа влияния полиморфизма гена AGT на поражение органов-мишеней при АГ. Наиболее частой аномалией сердца при АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [158, 194, 223]. Однако интересен факт, что, несмотря на единые гемодинамические механизмы воздействия на миокард левого желудочка при повышении АД, в миокарде развиваются неодинаковые морфологические изменения у отдельных индивидов [158]. Предполагается роль наследственной предрасположенности реализации гипертрофии левого желудочка у больных АГ [167]. ГЛЖ является также важным фактором риска внезапной смерти и других сердечно-сосудистых осложнений и высокой смертности. Вероятность развития ГЛЖ у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5% [194, 196].

Для ГЛЖ выявлен ряд общих с АГ генов-кандидатов [64], роль которых в развитии ГЛЖ и ее регресса на фоне лечения активно изучается, однако результаты исследований противоречивы, что, вероятнее всего, обусловлено популяционными различиями. Так, в китайской популяции у больных АГ с гомозиготным вариантом по Т-аллелю при эхокардиографии регистрировался значительно больший индекс массы миокарда левого желудочка, соответственно и более выраженная степень ГЛЖ, чем у носителей гетерозиготного и гомозиготного по М-аллелю M235T полиморфизма [32].

Исследуя T174M полиморфизм гена AGT, выявили ассоциацию М-аллеля и ММ-генотипа с ГЛЖ у больных АГ [187-189]. Мутацию T174M связывают с повышением уровня ангиотензиногена в плазме, приводящим к сосудистому ремоделированию и, соответственно, к повышению артериальной жесткости [43]. Вопрос о связи артериальной жесткости и полиморфизма AGT остается

малоизученным. Частота встречаемости полиморфизма гена AGT одинакова у пациентов с поражением артерий вне зависимости от наличия АГ [155]. Таким образом, полиморфизм Thr174Met гена AGT может рассматриваться как маркер раннего сосудистого ремоделирования.

Связь состояния брахиоцефальных артерий (толщина комплекса интима-медиа) с полиморфизмом T174M гена AGT изучалась саратовскими учеными. В исследовании впервые выявлена ассоциация полиморфизма T174M C>T с увеличением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и, соответственно, ухудшением результатов когнитивных тестов [142-143].

Как известно, увеличение толщины комплекса интима-медиа является признаком атеросклеротического поражения сонных артерий, однако остается не до конца ясным, каким образом гены, кодирующие белки нейрогуморальных систем [112, 140, 169, 170, 214], в том числе и ренин-ангиотензиновой системы, могут способствовать развитию атеросклероза. Можно предположить, что активация ренин-ангиотензиновой системы, ассоциированная с наличием аллеля T гена AGT (полиморфизм T174M C>T), может приводить к формированию и прогрессированию дисфункции эндотелия, который играет чрезвычайно важную роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки [215-216].

Существует взаимосвязь полиморфизмов гена AGT с риском рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) [151]. Исследования, изучавшие ассоциацию M235T и T174M полиморфизмов гена AGT с рестенозом после ЧТКА (безкоронарного стентирования), продемонстрировали связь T-аллеля с рестенозом после повторных ЧТКА. Таким образом, носительство аллеля T полиморфизма M235T гена AGT может рассматриваться как независимый предиктор рестеноза после ЧТКА [98]. Однако полученные результаты противоречивы и ряд исследователей подобную ассоциацию не выявили [76].

Были получены данные о наличии различного эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в зависимости от генотипа M235T гена AGT. При обследовании 251 больного с АГ, получавшего беназеприл, было

отмечено более выраженное снижение диастолического АД у лиц старше 60 лет с генотипом M235M по сравнению с таковым у лиц с генотипом M235T и T235T [140-142]. У больных с АГ коррекция АД достоверно лучше проходила у носителей ТМ-генотипа и более эффективными оказались ингибиторы АПФ, в то время как больные с генотипом ТТ лучше реагировали на БАБ [9]. Не выявлено влияния полиморфизмов гена ангиотензиногена на эффективность терапии рамиприлом. Фармакогенетические аспекты терапии также изучены для эпросартана [34]. Анализ антигипертензивной эффективности эпросартана с учетом M235T-полиморфного маркера гена AGT показал, что препарат был высоко эффективным, независимо от соотношения различных генотипов M235T-полиморфного маркера гена AGT [146].

Одна из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и атеросклеротического поражения артерий при АГ – дисфункция эндотелиальных клеток [30, 208, 209]. На сегодняшний день пока еще не сформулирована единая точка зрения о первичности нарушений функции эндотелия при АГ [30, 39, 47]. Часть авторов предполагает первичность эндотелиальной дисфункции (ЭД): ее наличие у лиц без АГ и отсутствие четкой корреляции с величиной АД [49, 82, 119]. Другие авторы, напротив, считают ее следствием АГ [157, 166]. Предполагают, что ЭД опережает структурную перестройку сосуда и клиническую симптоматику атеросклероза, что наиболее четко проявляется в коронарных артериях при ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме [39, 49, 82, 119]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации регистрировали у пациентов с факторами риска развития атеросклероза, а у лиц с ангиографически неизмененными и мало измененными артериями в ответ на эндотелий-зависимые стимулы в ряде случаев происходила вазоконстрикция [208-209]. На начальных стадиях коронарного атеросклероза сосудодвигательная функция эндотелия прогрессивно ухудшается вследствие селективного нарушения вазодилатации при гиперхолестеринемии до полной потери эндотелийзависимой вазодилатации в артериях с ангиографически определяемым атеросклерозом [102]. Это

предполагает потенциальную возможность для использования маркеров ЭД в качестве предикторов развития атеросклероза [167, 190].

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов является важным эндокринным органом, он продуцирует антикоагулянтные и прокоагулянтные факторы, вазодилатирующие и вазоконстрикторные вещества, играя немаловажную роль в регуляции дилатации и констрикции сосудов, адгезии тромбоцитов, росте гладкомышечных клеток сосудов [30, 209].

Среди большого количества биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием, важнейшим является NO. Недостаточному образованию NO придают определенное значение в патогенезе многих заболеваний [29, 147]. При АГ развивается эндотелиальная дисфункция на различных уровнях циркуляции периферического, коронарного и почечного кровотока. Хроническое ингибирование NO в эксперименте приводило ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, прежде всего к развитию атеросклероза и сосудистым органам поражениям [29]. Эти данные подтверждают участие NO в регуляции АД, следовательно, его недостаток может способствовать АГ [183].

Образование оксида азота осуществляется группой ферментов NO-синтаз. NO-синтаза принадлежит к семейству оксидоредуктаз. На сегодняшний день описано 3 изоформы NO-синтаз: нейрональная изоформа (nNOS, NOS1) – наиболее активна в нейронах мозжечка и в астроглии – представляет собой гомодимер, состоящий из двух одинаковых субъединиц с молекулярной массой 160 кДа, макрофагальная или индуцибельная изоформа (iNOS, NOS2) представляет собой гомодимер с молекулярной массой 130 кДа, эндотелиальная изоформа (eNOS, NOS3) – гомодимер с молекулярной массой 133 кДа. В последние годы обращается внимание на образование эндотелиальной изоформы в эндотелии. Эти ферменты своим аминокислотным составом гомологичны лишь на 50-60% и кодируются разными генами, находящимися в разных хромосомах [147]. Однако эндотелиальная и нейрональная изоформы являются конституциональными разновидностями фермента, а индуцибельная NO-синтаза экспрессируется

преимущественно при воспалении или инфекционном процессе [183]. Так как в реализации патобиохимических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играет ЭД, наибольший интерес в аспекте предрасположенности к ССЗ представляет ген, кодирующий эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). В экзонах и интронах гена эндотелиальной синтазы оксида азота выявлен ряд полиморфных участков: интрон 18 локус A27C, интрон 23 локус G10T, интрон 4 eNOS 4a/b полиморфизм, экзон 7 Glu298Asp полиморфизм (структурный), мутация T786-C в 5'-конце (промоторная область) гена eNOS [103, 112].

Изучена распространенность полиморфизма T786C промотора гена eNOS у больных острым коронарным синдромом в украинской популяции. Было установлено, что среди данной категории лиц приблизительно втрое чаще встречался патологический генотип CC полиморфизма T786C гена eNOS [95-96]. Выдвинута гипотеза о возможной патогенетической роли данного полиморфизма в реализации острого коронарного синдрома в украинской популяции. Это предположение было подтверждено экспериментальными данными. В эксперименте было показано снижение активности промотора гена eNOS более чем на 50% при наличии аллеля C в положении 786, что способствует развитию ЭД в условиях недостаточной продукции NO [100].

Патологические генотипы CC и TC промотора гена eNOS связаны с повышенным тонусом коронарных артерий, склонностью к коронарному спазму и атипичной реакцией коронарных артерий на введение ацетилхолина, что может являться основой для развития ИБС и острого коронарного синдрома [30]. Показано, что полиморфизм T786C промотора связан с повышенным риском рестеноза после стентирования коронарных артерий, также ассоциация с рестенозом стента доказана для полиморфизма гена eNOS – Glu298Asp [41-42].

Согласно данным мета-анализа, проведенного по результатам 7 исследований, распространенность гомозигот CC промотора гена eNOS среди здорового азиатского населения составила 1,1 %, в то время как среди неазиатского населения – 15,36 %. Однако данные литературы относительно роли

этого полиморфизма в развитии ИБС и ее острых проявлений противоречивы [81, 122, 170, 178, 187]. Проанализировали встречаемость разных аллельных вариантов гена eNOS среди украинской молодежи с разным уровнем риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [155]. Статистически значимых различий между частотой СС- и ТС-вариантов не выявили, но наличие данных генотипов ассоциировались с нарушением сосудистого тонуса у молодых лиц больных артериальной гипертензией [30]. Подобное распределение генотипов отмечено и в Белоруссии при обследовании здоровых молодых мужчин [147]. Генотип СС полиморфизма T786C промотора гена eNOS также выявлялся вдвое чаще у больных, прооперированных по поводу стеноза внутренней сонной артерии, причем наибольшая частота патологического генотипа в этой группе отмечалась среди лиц с нестабильной бляшкой в сонной артерии [102]. Среди испанцев частота патологических гомозигот СС у испанцев в возрасте до 60 лет составила 14,3 %, а у курящих мужчин в возрасте до 50 лет, страдающих ИБС, данный генотип выявлялся у 21,8 % пациентов [79]. Таким образом, результаты проведенных исследований позволили оценить прогностически неблагоприятную роль генотипа СС промотора гена eNOS в генезе атеросклероза в условиях влияния неблагоприятных факторов внешней среды (курение). При этом АГ и достоверно более высокие значения систолического АД выявляли у лиц с генотипом СС, что позволило авторам рассматривать генотип СС промотора гена eNOS в качестве фактор развития АГ [34]. В японской популяции у больных острым инфарктом миокарда распространенность разных вариантов промотора не отличалась от таковой в западной популяции, что позволило сделать вывод об отсутствии роли этого полиморфизма в патогенезе острого инфаркта миокарда у японцев [9]. Полиморфизм в интроне 4 представлен двумя аллелями, состоящими из 4 (аллель 4a) или 5 (аллель 4b) tandemных повторов. Полиморфизм не является структурным. Анализ частот аллелей данного полиморфизма у пациентов с эссенциальной гипертензией в японской популяции выявил достоверно большую распространенность аллеля, в том числе и среди пациентов с АГ и ГЛЖ [112].

Идентичная ситуация в японской популяции выявлена для аллеля 298Asp у больных АГ по сравнению со здоровой когортой [43].

В США среди 579 подростков как негроидной, так и европеоидной расы (период наблюдения составлял 15 лет), выявлена ассоциация полиморфизма гена eNOS (интрон 4 eNOS 4a/b, Glu298Asp) с развитием АГ, причем эта взаимосвязь различалась в зависимости от гендерных и возрастных особенностей [213]. Так, генотип aa полиморфизма eNOS 4a/b коррелировал с более низким диастолическим АД у мужчин, но более высоким диастолическим АД у женщин. У лиц с bb генотипом регистрировалось двукратное снижение уровня базального NO, при этом выявлена ассоциация этого аллеля с ГЛЖ у больных эссенциальной АГ [9].

Генотип aa (4/4) сочетается с АГ, снижением эластичности сосудистой стенки и ГЛЖ. Показана связь генотипов 4a/4a и 4a/4b с ИБС при достоверно большей распространенности аллеля 4a в популяции [34].

Продemonстрирована взаимосвязь TT варианта полиморфизма T786C гена eNOS с ремоделированием миокарда. Показано, что наличие в генотипе варианта TT гена NOS является также неблагоприятным маркером ГЛЖ и увеличения размеров левого предсердия [12-13]. Среди пациентов с АГ носители гомозиготного варианта Glu/Glu полиморфизма Glu298Asp по данным эхокардиографии регистрировалась более выраженная ГЛЖ, причем эта ассоциация была статистически достоверной только для группы больных с нормальным уровнем альдостерона крови. Таким образом, в последние десятилетия появились первые работы о связи полиморфизма гена eNOS с поражением органов-мишеней при АГ, однако попытки связать структурную организацию этого гена с наличием ремоделирования стенки крупных сосудов при АГ пока не привели к успеху [136, 156, 213, 232].

В последние годы резко увеличился интерес к семейству эндотелинов (ЕТ) – группе изопептидов, которые играют одну из центральных ролей в генезе патологий вазокардиального профиля [21, 30, 39]. Основными физиологическими эффектами эндотелина являются системная и легочная вазоконстрикция,

положительный хроно- и инотропный эффект, в отдельных случаях возможна бронхоконстрикция, а также участие в регуляции почечного кровотока [82]. Эндотелин, как правило, секретируется из той части эндотелия, где расположены чувствительные к нему ЕТ А-рецепторы. Меньшая часть, взаимодействуя с рецепторами ЕТ В-типа, стимулирует синтез NO [147, 183]. Клинические исследования подтвердили достоверное повышение уровня эндотелина у больных с врожденными пороками сердца, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, первичной легочной гипертензией и резидуальной легочной гипертензией после радикальной хирургической коррекции пороков сердца [29]. Так, микроинъекции эндотелина-1 нормотензивным крысам приводили к повышению АД и систолического давления в левом желудочке. У пациентов с острым ИМ уровень эндотелина-1 служит предиктором исхода заболевания [47]. Ген EDN1, кодирующий эндотелин-1, находится на хромосоме 6p24-23. Хорошо изучено влияние однонуклеотидного полиморфизма этого гена, приводящего к замене аминокислот лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198 полипептидной цепи (G → A), на развитие АГ и ее осложнений. Для носителей аллеля Asn характерен более высокий уровень эндотелина-1 в плазме, в то время как генотип LysLys ассоциирован с наименьшим уровнем эндотелина-1 [23, 37, 83, 111]. Также показана связь полиморфизма Lys198Asn EDN1 с риском развития хронической сердечной недостаточности.ольшое количество исследований показало, что плазменные уровни циркулирующего эндотелина-1 существенно повышены у пациентов с кардиальным синдромом Х. Более того, была обнаружена прямая связь между уровнем эндотелина-1 и нарушением коронарных сосудистых реакций у этих пациентов [142].

Показано, что на культурах клеток полиморфизм Lys198Asn не влияет на уровень содержащегося в клеточном супернатанте эндотелина-1и его предшественников, но содержание пептида в крови больных гипертензией, имеющих генотип ТТ, было существенно выше, чем у больныхс генотипом GG [103, 178]. Кроме того, наличие хотя бы одного аллеля Т является фактором риска

более низкого уровня липопротеидов высокой плотности, что может служить дополнительным фактором в патогенезе атеросклероза и ИБС [145].

При обследовании ставропольской популяции выявлена отчетливая тенденция к повышению уровня эндотелина-1 в плазме у курящих пациентов старше 50 лет с ИМ в анамнезе и гиперхолестеринемией [102, 201, 221].

Наряду с ассоциациями повышенного уровня эндотелина с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, было показано, что эндотелин-1 является стимулятором гипертрофии миокарда и сосудистой стенки и принимает участие в реализации гипертрофического ответа на гемодинамические стимулы [30]. Единичные исследования практически здоровых лиц, проживающих в условиях Европейского Севера, выявили взаимосвязь генотипа ТТ с гипертонической реакцией на нагрузку и периферической вазоконстрикцией [39, 208, 209]. Влияние структурного полиморфизма гена эндотелина на ГЛЖ у больных ГБ пока не изучалось, в тоже время имеются указания на более выраженную ГЛЖ у больных гипертрофической кардиомиопатией, носителей АА- и АG-генотипа в сравнении с GG [64, 158, 223].

1.4 Поражение органов-мишеней при АГ у лиц молодого возраста

Помимо своевременного выявления повышенных значений АД, немаловажное значение имеет ранняя диагностика поражения органов-мишеней, в первую очередь диагностика возникновения изменений в сосудистой стенке и ремоделирования сердца. Выявление этих изменений крайне важно для определения стадии заболевания и оценки прогноза у молодых пациентов с высоким уровнем АД [70, 94]. Одним из проявлений изменений сосудистой стенки для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, является толщина интимы-медии (ТИМ) каротидных артерий, измеренная с помощью ультразвукового исследования [1]. У больных АГ молодого возраста величина ТИМ общих сонных артерий достоверно выше, чем в контрольной группе [113]. Обнаружена взаимосвязь величины ТИМ с липопротеинами низкой плотности

(ЛПНП) и липопротеинами высокой плотности (ЛНВП) в крови, уровне систолического АД и индекса массы тела (ИМТ) у здоровых молодых людей в возрасте 20-38 лет. Кроме того, было показано, что данное сочетание нарушения обмена ЛПНП и ЛПВП в детстве является независимым предиктором увеличения ТИМ в молодом возрасте [21]. Было показано, что такие факторы риска как повышенные значения систолического АД, ИМТ и уровня ЛПНП в крови, а также курение в детском возрасте, достоверно связаны с увеличением ТИМ сонных артерий у лиц в возрасте от 25 до 40 лет [120]. Выявлена прямая зависимость между числом факторов риска, определенных в детском возрасте, и увеличением ТИМ. Также было показано прогностическое значение повышенного пульсового АД в возрасте 3-18 лет в отношении ТИМ сонных артерий, измеренной 21 годом позже. Увеличение АД на каждые 10 мм рт.ст. ассоциировалось с увеличением ТИМ сонных артерий на 0,008 мм [181]. Изучение факторов сердечно-сосудистого риска в детском возрасте необходимо для прогнозирования увеличения ТИМ сонных артерий у лиц молодого возраста.

Важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), является микроальбуминурия (МАУ). Наличие МАУ коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [202]. Как показывают клинические исследования, небольшое повышение уровня экскреции альбумина с мочой ассоциируется с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий, а прогрессирующее увеличение уровня (МАУ) говорит о еще большем увеличении риска, исходя из чего наличие (МАУ) свидетельствует о бессимптомном поражении почек и является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска [46]. Было обнаружено, что уровень экскреции альбумина с мочой у взрослых пациентов с АГ связан с повышенным уровнем АД в детском возрасте. Скрининг по выявлению МАУ, как и своевременно начатое эффективное лечение, направленное на нефропротекцию, имеет важное значение для предупреждения осложнений и улучшения прогноза пациента [37, 60, 171].

ГЛЖ, по сравнению с изменениями ТИМ и выявленной МАУ, является наиболее неблагоприятным прогностическим фактором для оценки тяжести течения АГ [32, 114, 158]. При наличии ГЛЖ у больных АГ смертность от кардиоваскулярной патологии возрастает в 25 раз. У 25-30 % больных АГ выявляется ГЛЖ, в возрасте до 30 лет она наблюдается у 6% и до 43% в возрасте старше 70 лет [108]. Прослеживается влияние различных факторов риска, выявленных в детском возрасте, на формирование ГЛЖ у молодых [120]. Было выявлено, что повышенный ИМТ как в детстве, так и во взрослом возрасте был предиктором развития ГЛЖ [194, 196]. Наличие сахарного диабета в зрелом возрасте и повышенного диастолического АД в детском возрасте были значимыми предикторами развития ГЛЖ [114]. У молодых людей чаще развивается эксцентрическая ГЛЖ, а единственным значимым фактором риска ее развития является повышение ИМТ в детском возрасте [118, 174]. Выявление наличия ГЛЖ и ее типа у больных АГ необходимо в клинической практике для стратификации риска и выбора тактики дальнейшего наблюдения пациента. Кроме того, при выявлении ГЛЖ у больных АГ необходимо назначение медикаментозной терапии [11-14, 63, 135]. Повышение уровня АД, установленное еще в юности, коррелирует с высокими значениями данного показателя в зрелом возрасте, а факторы риска, обнаруженные в раннем возрасте, имеют прогностическую значимость в развитии АГ и поражением органов-мишеней во взрослом периоде жизни [211, 212].

Таким образом, в настоящее время представлено небольшое количество работ по проблеме АГ у лиц молодого возраста [37,94, 113, 120]. В основном исследования посвящены изучению АГ у пациентов более старшего возраста либо у детей. Недостаточно данных о клинических особенностях АГ у лиц юношеского и молодого возраста, мало изучена доля влияния наследственности и внешних факторов риска на клиническое течение и развитие осложнений у больных АГ молодого возраста [46, 52]. Исходя из обсуждаемых вопросов, открываются новые аспекты в изучении АГ и риска ее возникновения у лиц молодого возраста с целью выявления среди них групп с повышенным риском развития

кардиоваскулярной патологии, а также проведения целенаправленных профилактических мероприятий [86, 88, 111, 126].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных больных

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 комиссии по биоэтике 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. [10, 58].

Дизайн исследования и рандомизации в группы наблюдения представлены на рисунке 2.1.

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).



Рисунок 2.1– Дизайн исследования и рандомизация в группы наблюдения

Представители основной группы в последующем были рандомизированы в две группы наблюдения в зависимости от достижения или не достижения целевого уровня АД (табл. 2.1). 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).

Таблица 2.1–Характеристика обследованных больных

Показатели	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Возраст, (М±m, годы)	41,4±0,2	41,1±0,3 ¹	40,6±0,4 ²	43,4±0,1 ³
Пол (М/Ж), абс.	27 / 19	22 / 13 ¹	23 / 14 ²	27 / 25 ³
Стадия АГ:				
- I	29(63,0%)	22(62,8%) ¹	24(64,9%) ²	44(84,6%) ³
- II	17(36,9%)	13(37,1%) ¹	13(35,1%) ²	8(15,4%) ³
Степень АГ:				
- I	25(54,3%)	19(54,3%) ¹	21(56,8%) ²	45(86,5%) ³
- II	21(45,6%)	16(45,7%) ¹	16(43,2%) ²	7(13,5%) ³
Длительность АГ, (М±m, годы)	3,7±0,3	3,5±0,1 ¹	3,4±0,2 ²	5,9±0,2 ³

Примечания:

- 1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,
- 2.различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически не достоверны,
- 3.различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически не достоверны,
- 4.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

Подгруппа 2А (n=35) получала только комбинированное медикаментозное лечение (ингибитор АПФ/сартан, диуретик [66], 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 [54-55, 69,116]. Представители группы 1 не отличались статистически от подгруппы 2А и подгруппы 2Б.

Некоторые показатели (параметров и типов суточной вариабельности давления и сердечного ритма, общего сосудистого периферического сопротивления, липидограммы, ангиотензина-2, альдостерона, мочевой кислоты крови и ее клиренса, ММР-1 и TIMP-1, параметров эндотелиальной функции артерий, диастолической функции левого желудочка сердца, катехоламинов мочи) сравнивали с аналогичными у 30 практически здоровых людей (группа контроля), не различавшихся от больных по возрасту и полу.

Вместе с тем, группа 1 имела достоверные различия с группой 3 как по преобладающей численности женщин (в группе 3 их было статистически достоверно больше), так и по стадии и степени гипертензии, а также по продолжительности гипертензивного синдрома (см. таблицу 2.1).

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.

Таблица 2.2 содержит частоту типов генетического полиморфизма в обследованных группах больных. Как оказалось, подгруппы 2А и 2Б являются статистически однородными по частоте всех изученных генов. При этом группа 1 имела статистически достоверные отличия от подгруппы 2А по частоте генов ангиотензиногена 704 Т>С, ангиотензиногена 521 С>Т, рецепторов 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A, альдостеронсинтазы 344 С>Т, синтазы окиси азота 786 Т>С, синтазы окиси азота 894 G>Т и среднему количеству одновременно выявленных генных мутаций в сторону преобладания их в подгруппе 2А. Имелись также статистически достоверные различия между частотой генных нарушений у больных группы 1 и подгруппы 2Б. Они касались преобладания таких генов в подгруппе 2Б, как: альфа-аддуктина 1378 G>Т, ангиотензиногена 704 Т>С, ангиотензиногена 521 С>Т, рецептора 1-го типа для ангиотензина 2 1166 А>С, рецептора 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A, альдостеронсинтазы 344

C>T, синтазы окиси азота 786 T>C, синтазы окиси азота 894 G>T, средней частоты генных мутаций из расчета на одного больного.

Таблица 2.2–Частота типов генетического полиморфизма при ГБ у пациентов молодого возраста

Генетические маркеры	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)	
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)
Альфа-аддуктин 1378 G>T	10(21,7%)	8(22,8%)	9(24,3%) ²
Ангиотензиноген 704 T>C	25(54,3%)	24(68,6%) ¹	25(67,6%) ²
Ангиотензиноген 521 C>T	10(21,7%)	10(28,6%) ¹	10(27,0%) ²
Рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C	20(43,5%)	16(45,7%)	18(48,6%) ²
Рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A	12(26,1%)	11(31,4%) ¹	11(29,7%)
Альдостеронсинтаза 344 C>T	29(63,0%)	28(80,0%) ¹	27(72,9%) ²
Гуанин-связывающий белок 825 C>T	7(15,2%)	5(14,3%)	4(10,8%) ²
Синтаза окиси азота 786 T>C	29(63,0%)	33(94,3%) ¹	34(91,9%) ²
Синтаза окиси азота 894 G>T	31(67,4%)	26(74,3%) ¹	26(70,3%) ²
Среднее количество одновременно выявленных случаев полиморфизма генов	6,0±0,1	7,6±0,2 ¹	7,7±0,3 ²

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А и статистически достоверны,²– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б и статистически достоверны.

В таблице 2.3 представлен половой диморфизм частоты генных мутаций. Как следует из табличных данных, в группе 1 статистически достоверные различия между представителями разного пола установлены для генов ангиотензиногена 521 C>T и альдостеронсинтазы 344 C>T с доминированием представителей мужского пола. Для таких генов, как альфа-аддуктин 1378 G>T, ангиотензиноген 704 T>C, рецепторов 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C и рецепторов 2-го

типа для ангиотензина 2 1675 G>A, гуанин-связывающего белка 825 C>T, синтазы окиси азота 786 T>C, синтазы окиси азота 894 G>T статистически значимых различий не установлено.

Таблица 2.3 –Частота типов генетического полиморфизма при ГБу пациентов разного пола

Генетические маркеры	Пол	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)	
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)
Альфа-аддуктина 1378 G>T	М	5(10,9%)	6(17,1%)	6(16,2%)
	Ж	5(10,9%)	2(5,7%) ¹³	3(8,1%) ²³
Ангиотензиногена 704 T>C	М	13(28,3%)	14(40,0%) ¹	15(40,5%) ²
	Ж	12(26,1%)	10(28,6%) ³	10(27,0%) ³
Ангиотензиногена 521 C>T	М	6(13,0%)	7(20,0%)	7(18,9%)
	Ж	4(8,7%) ³	3(8,6%) ³	3(8,1%) ³
Рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C	М	10(21,7%)	10(28,6%)	11(29,7%)
	Ж	10(21,7%)	6(17,1%) ¹³	7(18,9%) ²³
Рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A	М	6(13,0%)	7(20,0%)	7(18,9%)
	Ж	6(13,0%)	4(11,4%) ¹³	4(10,8%) ²³
Альдостеронсинтаза 344 C>T	М	16(34,8%)	18(51,4%)	17(45,9%) ²
	Ж	13(28,3%) ³	10(28,6%) ³	10(27,0%) ³
Гуанин-связывающий белок 825 C>T	М	3(6,5%)	3(8,6%)	3(8,1%)
	Ж	4(8,7%)	2(5,7%) ¹	1(2,7%) ²³
Синтаза окиси азота 786 T>C	М	15(32,6%)	25(71,4%) ¹	25(67,6%) ²
	Ж	14(30,4%)	8(22,8%) ³	9(24,3%) ²³
Синтаза окиси азота 894 G>T	М	16(34,8%)	19(54,3%) ¹	20(54,0%) ²
	Ж	15(32,6%)	7(20,0%) ¹³	6(16,2%) ²³
Среднее количество одновременно выявленных случаев полиморфизма генов	М	6,5±0,1	7,8±0,2 ¹	7,8±0,3 ²
	Ж	5,9±0,3 ³	7,5±0,4 ¹	7,6±0,1

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А и статистически достоверны,²– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б и статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей у мужчин и женщин статистически достоверны.

У мужчин в подгруппах 2А и 2Б установлено достоверное преобладание частоты для таких генов: альфа-аддуктина 1378 G>T, ангиотензиногена 704 T>C, ангиотензиногена 521 C>T, рецепторов 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C, рецепторов 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A, альдостеронсинтазы 344 C>T, синтазы окиси азота 786 T>C, синтазы окиси азота 894 G>T. Среднее количество выявленных генов-кандидатов у мужчин в этих подгруппах также была достоверно выше, чем у женщин.

2.2 Методы исследования

Основные методы исследования представлены на рисунке 2.2.

В процессе проведения иницилирующего 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 симпатoadреналовой системы), инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), трансторакальная ЭхоКГ (эхокардиограф «SonoscapeS22», фирмы «SonoscapeCo», Китай), доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ со спектральным анализом вариабельности сердечного ритма, суточное мониторирование АД (кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), расчетные, статистические.



Рисунок 2.2– Основные методы исследования.

Пациентам 2-ой группы перед началом курса ГГТ определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии[195] путем проведения 10-минутного гипоксического теста [26-28] (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) [33, 35]. 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 [50]. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя [28, 35, 50, 54]. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха [54, 55, 69]. 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) [24-26]. 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 [78]. Графическое представление процесса ГГТ приведено на рисунке 2.3.

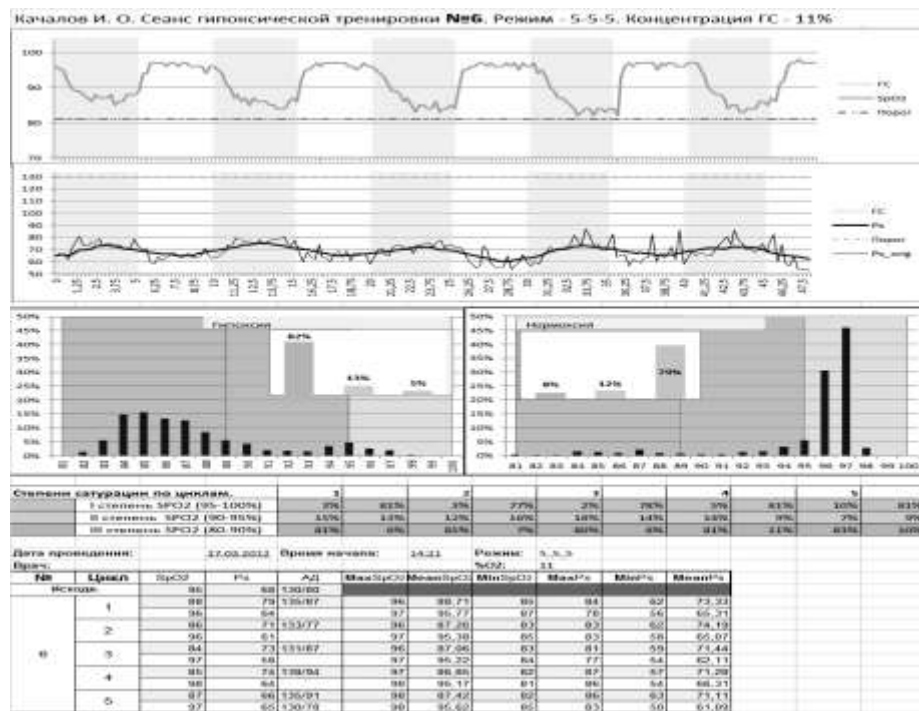


Рисунок 2.3 – Графическое представление сеанса ГТТ.

АД измеряли по методу Короткова. Перед измерением давления пациент отдыхал на протяжении 5 минут. Во время измерения пациент сидел на стуле, рука лежала на подлокотнике (уровень сердца) [10]. Измерение проводилось, ртутным манометром с точностью до 2 мм рт. ст., двукратно с 5-минутным интервалом, в положении сидя. Систолическое давление фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое АД – при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа использовали среднюю величину из двух измерений [12].

В 8 часов утра, после 12-и часового голодания, проводили забор крови из поверхностных вен локтевой ямки, в объеме 10 мл, с использованием одноразовых стерильных инъекционных игл. Для получения сыворотки венозную кровь собирали в чистые сухие пробирки, с последующим центрифугированием при частоте 3000 оборотов в минуту – 10 минут. Полученную сыворотку крови использовали для определения комплекса лабораторных показателей.

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 рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2 - \text{ХС ЛПВП})$ (данная формула применима, при концентрации ТГ не более 4,4 ммоль/л). Далее проводили расчет ХС ЛПОНП по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛПНП} - \text{ХС ЛПВП}$.

С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевой кислоты крови в реакции с фосфорно-вольфрамовым реактивом. Наличие гиперурикемии считали при сывороточных уровнях мочевой кислоты $>0,42$ ммоль/л для мужчин и $>0,36$ ммоль/л для женщин.

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 «Amersham 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). Для этого использована методика полимеразной цепной реакции (ПЦР), которую проводили по схеме: денатурация 94°C – 5 мин, 35 циклов амплификации, включающей в себя денатурацию 94°C – 30 сек., отжиг праймеров 65°C – 45 сек, элонгация 72°C – 30 сек и окончательной элонгации 72°C – 7 мин. ПЦР-амплификаты разделяли с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Гель фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете, в результате чего получали фрагмент длиной 319 пары нуклеотидов (п.н.), имеющий генотип D/D, генотип II имел длину 597 п.н. Наличие двух фрагментов 319 и 597 п.н. – соответствовало гетерозиготному генотипу I/D. Дорожки 1,8: ПЦР с фрагментами 319 и 597 п.н. гетерозиготный генотип I/D. Дорожки 2,6,7: ПЦР фрагмент 597 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу II. Дорожки 3,4,5: ПЦР фрагмент длиной 319 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу D/D. Дорожка 9: отрицательный контроль. Дорожка 10: маркер длин фрагментов от 100 до 1000 п.н.

Принцип метода ПЦР основан на использовании процесса амплификации ДНК, заключающегося в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройки полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой. В смесь для амплификации введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки Fam и Hex на каждый вариант определяемого генетического полиморфизма. После окончания ПЦР проводился раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, в результате чего изменяется уровень флуоресценции, который фиксируется и представляется программным обеспечением прибора в виде графика. Если сигнальный зонд частично комплементарен ДНК-мишени, температура плавления такого дуплекса будет ниже температуры плавления

дуплекса в случае полной комплементарности зонда. На основании температуры плавления сигнальных зондов проводилась интерпретация результатов анализа.

На рисунках 2.4 и 2.5 представлены окна программы с выведенными количественными и графическими результатами исследования.

№	Идентификатор	Тест	Результат
80	Образец_1	AGT1_1278_Su-T	26.0
81	Образец_2	AGT1_1278_Su-T	26.0
82	Образец_3	AGT1_1278_Su-T	26.0
83	Образец_4	AGT1_1278_Su-T	26.0
84	Образец_5	AGT1_1278_Su-T	26.0
85	Образец_6	AGT1_1278_Su-T	26.0
86	Образец_7	AGT1_1278_Su-T	26.0
87	Образец_8	AGT1_1278_Su-T	26.0
88	Образец_9	AGT2_1278_Su-A	31.0
89	Образец_10	AGT2_1278_Su-A	26.5
90	Образец_11	AGT2_1278_Su-A	26.0
91	Образец_12	AGT2_1278_Su-A	26.5
92	Образец_13	AGT2_1278_Su-A	26.5
93	Образец_14	AGT2_1278_Su-A	26.5
94	Образец_15	AGT2_1278_Su-A	26.5
95	Образец_16	AGT2_1278_Su-A	26.5
96	Образец_17	AGT2_1278_Su-A	26.5
97	Образец_18	AGT2_1278_Su-A	26.5
98	Образец_19	AGT2_1278_Su-A	26.5
99	Образец_20	AGT2_1278_Su-A	26.5

Рисунок 2.4 – Окна программы с результатами исследования

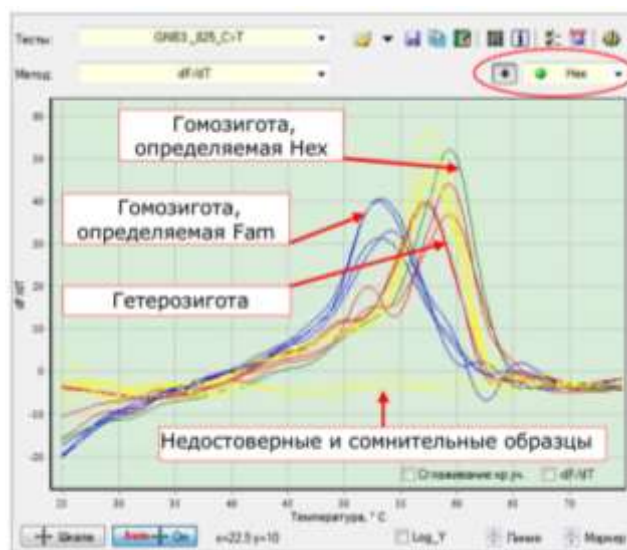


Рисунок 2.5 – Графическое изображение истинных и сомнительных/недостовверных результатов

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы “Meditech”, Венгрия) [38]. С целью выявления циркадного варианта колебаний АД рассчитывали циркадный индекс. При его величине от 10 до 20% устанавливали так называемый тип Dipper, при индексе менее 10% – тип

Non-dipper, при значении более 20% – тип Over-dipper, а при негативных значениях – тип Night-peaker.

Параметры ВСР получали на основании суточного мониторинга ЭКГ (кардиомонитор «Кардиотехника-04-АД-3», Россия) [8,40]. Мы получали следующие значения: RRNN – среднюю продолжительность интервалов RR, SDNN – стандартное отклонение нормальных интервалов RR, RMSSD – стандартное (среднеквадратичное) отклонение различий последовательных интервалов RR, PNN50 – процент последовательных интервалов RR, различия которых превышает 50 мс, CV – коэффициент вариации, TP – общая мощность спектра в исследуемом диапазоне, LF – мощность спектра на частоте 0,05–0,15 Гц, HF – мощность спектра на частоте 0,15–0,4 Гц, LF/HF – соотношение низко- и высокочастотного компонентов ритма.

Желудочковые нарушения ритма и их варианты оценивали и классифицировали по Lown B. и Wolf M. в модификации Ryan M. (1975).

Сонографию и доплерографию проводили при помощи универсального сонографа «SonoscapeS22», фирмы «SonoscapeCo», Китай. Сонографическое исследование сердца проводили на этом же аппарате по стандартной методике из трансторакального доступа [8, 107, 109, 165]. Для выявления диастолической дисфункции левого желудочка измеряли пиковую скорость раннего (Е) и позднего (А) потоков, их соотношение (Е/А), время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка – DT и время его изоволюметрического расслабления (IVRT). На основании полученных данных оценивали трансмитральный поток и классифицировали варианты диастолической дисфункции [2, 18, 61, 67, 80]. При $E/A < 1,0$, $IVRT > 100$ мс и $DT > 230$ мс говорили о наличии релаксационного типа диастолической дисфункции [123, 154, 159, 160]. При значениях E/A 1,0-2,0, $IVRT$ 90-100 мс, $DT > 160$ мс и при проведении пробы Вальсальвы $E/A < 1,0$, $DT > 230$ мс диагностировали псевдонормальный тип диастолической дисфункции [205-206, 221, 222, 234]. При $E/A > 2,0$, $IVRT < 90$ мс и $DT < 60$ мс констатировали наличие рестриктивного типа диастолической дисфункции [192, 193, 200, 230].

Определяли электрокардиографические (ЭКГ) признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона > 35 мм, или амплитуда зубца R в отведении VL ≥ 11 мм, корнельское произведение > 2440 мм х мс или корнельский вольтажный индекс > 28 мм для мужчин и > 20 мм для женщин) [48, 89].

Для выявления и оценки выраженности ГЛЖ в ходе ЭхоКГ-исследования в автоматическом режиме при помощи интегрированного в эхокардиограф программного обеспечения получали величину массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [32, 64]. При величине индекса миокарда левого желудочка (ИМЛЖ) > 125 г/м² для мужчин и > 110 г/м² – для женщин расценивали наличие ГЛЖ. С целью установления геометрической модели ЛЖ использовали показатель относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС). При отсутствии признаков ГЛЖ считали наличие нормальной геометрии (ОТС $< 0,45$). При значениях ОТС $> 0,45$ констатировали наличие концентрического ремоделирования. В случаях наличия ГЛЖ при ОТС $\geq 0,45$ определяли концентрическую, а при ОТС $< 0,45$ – эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

Величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОПСС} = \text{АД}_{\text{ср}} - \text{ЦВД} \times 79,92 / \text{МОК} (\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5} / \text{м}^2) (2.1)$$

где АД_{ср} – среднее АД, ЦВД – системное венозное давление, МОК – минутный объем крови. АД_{ср} получали после мониторирования АД. ЦВД получали по формуле:

$$\text{ЦВД} = 1,36 \cdot x [(126 + 10) - 82] (2.2)$$

МОК получали по формуле:

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС} (2.3)$$

где 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 variability 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» [91]. 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.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Анализ клинических проявлений у больных генетически индуцированной ГБ представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Клинические проявления у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Клинические проявления	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Головная боль	5(10,9%)	12(34,3%) ³	11(29,7%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
Одышка	4(8,7%)	5(14,3%) ³	5(13,5%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
Сердцебиение	5(10,9%)	21(60,0%) ³	22(59,5%) ⁴	3(5,8%) ¹²⁵
Кардиалгия:				
- колющая боль	7(15,2%)	15(42,8%) ³	15(40,5%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
- ноющая боль	2(4,3%)	10(28,6%) ³	9(24,3%) ⁴	-
- иррадиация под лопатку	5(10,9%)	11(31,4%) ³	10(27,0%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
Тревога/страх	8(17,4%)	19(54,3%) ³	20(54,1%) ⁴	5(9,6%) ¹²⁵
Неритмичность работы сердца	6(13,0%)	21(60,0%) ³	22(59,5%) ⁴	4(7,7%) ¹²⁵
Бессонница/нарушения сна	5(10,9%)	17(48,6%) ³	18(48,6%) ⁴	6(11,5%) ¹²
Ортостатические обмороки/головокружение	3(6,5%)	1(2,8%) ³	1(2,7%) ⁴	2(3,8%)
Отсутствие жалоб	18(39,1%)	6(17,1%) ³	7(18,9%) ⁴	24(46,1%) ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

Как следует из таблицы 3.1, 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 своем большинстве достоверно меньше, чем в подгруппах 2А и Б. Это, прежде всего, касается головной боли, сердцебиения, кардиалгии с иррадиацией, перебоев в деятельности сердца, тревоги. Следует отметить, что полное отсутствие жалоб имело место у 46,1% представителей группы 3, у 39,1% пациентов группы 1 и у 17,1 и 18,9% соответственно в подгруппах 2А и Б. Последнее свидетельствует о том, что клинически более легкое течение гипертензивного синдрома и более эффективная терапия с достижением целевого уровня АД позволила достичь исчезновения субъективных проявлений заболевания почти в половине случаев в группе 3. 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 и, соответственно, необходимостью больших усилий по достижению оптимального АД. Напротив, в подгруппах группы 2 частота бессимптомного течения как раз и была обусловлена не достижением целевого уровня давления и присутствия комплекса частых жалоб.

При оценке частоты факторов риска в исследуемых категориях больных оказалось, что в группе 3 частота практически всех из них была статистически достоверно меньшей, чем в группах с генетически индуцированным вариантом заболевания (таблица 3.2). 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 значим чаще, чем в группе 1. Резюмируя данные таблицы 3.2, следует отметить наиболее частые факторы, которые были характерными именно для лиц молодого возраста с генетически индуцированным вариантом ГБ. К ним относятся: дислипидемия, гиперурикемия, избыточная масса тела, отягощенный семейный анамнез по ГБ, дебют ГБ у родителей в молодом возрасте, малоподвижный образ жизни и наличие тахикардального синдрома.

Таблица 3.2–Частота факторов риска у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Факторы риска	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Дислипидемия	29(63,0%)	22(62,8%) ³	21(56,7%) ⁴	13(25,0%) ¹²⁵
Гиперурикемия	23(50,0%)	20(57,1%) ³	20(54,1%) ⁴	18(34,6%) ¹²⁵
Нарушение гликемии натошак/толерантности к глюкозе	12(26,1%)	7(20,0%) ³	8(21,6%) ⁴	6(11,5%) ¹²⁵
Избыточная масса тела	36(78,3%)	30(85,7%) ³	31(83,8%) ⁴	12(23,1%) ¹²⁵
Семейный анамнез развития сердечно- сосудистых заболеваний в молодом возрасте	33(71,7%)	25(71,4%)	26(70,3%)	4(7,7%) ¹²⁵
Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье	25(54,3%)	18(51,4%) ³	19(51,4%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
Малоподвижный образ жизни	22(47,8%)	19(54,3%) ³	20(54,1%) ⁴	25(48,1%) ¹²⁵
ЧСС в покое >80 ударов в минуту	31(67,4%)	25(71,4%) ³	26(70,3%) ⁴	17(32,7%) ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

К неотложным ситуациям при АГ относится выраженное повышение систолического и диастолического АД, сопровождающееся угрозой или прогрессированием поражения органов-мишеней, например, неврологической симптоматикой, гипертонической энцефалопатией, инфарктом головного мозга,

внутричерепным кровоизлиянием, острой левожелудочковой недостаточностью, отеком легких, расслоением аорты, почечной недостаточностью, эклампсией. Изолированное резкое повышение АД без признаков острого поражения органов-мишеней (гипертонические кризы), часто развивающееся на фоне прекращения/перерыва в терапии, необоснованного снижения дозы препаратов, не относится к неотложным ситуациям и подлежит коррекции путем возобновления или интенсификации медикаментозной терапии [23].

При анализе частоты гипертензивных кризов 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 (таблица 3.3).

Таблица 3.3–Типы и частота гипертензивных кризов у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Гипертензивные кризы	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Неосложненный	2(4,3%)	12(34,3%) ³	13(35,1%) ⁴	6(11,5%) ¹²⁵
Осложненный:				
- носовое кровотечение	-	4(11,4%)	5(13,5%)	2(3,8%) ¹²
- отек легких	-	-	-	-
- нарушение ритма	-	3(8,6%)	4(10,8%)	-
Гипертензивная энцефалопатия	-	-	-	-
Острый коронарный синдром	1(2,3%)	2(5,7%)	2(5,4%)	-

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

Из таблицы 3.3 понятно, что такая существенная разница обусловлена тем, что в группу 1 были включены пациенты с уже достигнутым целевым уровнем давления, а в группу 3 – лица с менее тяжелым гипертензивным синдромом с негативным результатом генетического тестирования. Основными вариантами осложненных кризов в подгруппах группы 2 явились носовые кровотечения, острый коронарный синдром и нарушения ритма сердца. Из приведенных данных следует, что более легкое течение гипертензивного синдрома в группе 3 не сопровождалось осложненными кризами вообще. Достижение целевого уровня АД в группе 1 у лиц с генетически индуцированным вариантом гипертензии во многом позволяет превентировать и не допускать возникновения осложненных (жизнеопасных) проявлений гипертензивных кризов. Таким образом, достижение целевого уровня АД является не только формальной самоцелью, а и позволяет превентировать развитие серьезных и жизнеугрожающих осложнений.

ЭКГ в 12 отведениях является частью рутинного обследования всех больных ГБ. Ее чувствительность в плане выявления ГЛЖ невелика, а гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ – равняется нулю. Тем не менее, в обсервационных и клинических исследованиях было показано, что ГЛЖ, установленная по индексу Соколова-Лайона ($SV1 + RV5 > 3,5 \text{ мВ}$), модифицированному индексу Соколова-Лайона (самый большой зубец S + самый большой зубец R $> 3,5 \text{ мВ}$), $RaVL > 1,1 \text{ мВ}$ или индексу Корнелла (произведение амплитуды и длительности комплекса QRS $> 244 \text{ мВ} \times \text{мсек}$), является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [48]. В соответствии с этим, регистрация ЭКГ имеет значение, как минимум, у пациентов старше 55 лет. Кроме того, с помощью ЭКГ можно выявить пациентов с признаками перегрузки левого желудочка, что означает более выраженный риск, с ишемией, нарушениями проводимости, дилатацией левого предсердия и аритмиями, включая фибрилляцию предсердий.

Учитывая, что ЭКГ-исследование является обязательным для всех пациентов с ГБ, мы провели анализ ЭКГ-нарушений, а результаты изложили в таблице 3.4. Выявленными нарушениями явились исключительно внутрижелудочковая блокада и блокада ножек пучка Гиса, при этом достоверной

разницы между группами наблюдений выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 3.4–ЭКГ-нарушения у молодых больных генетически индуцированной ГБ

ЭКГ-нарушения	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Блокада правой ножки пучка Гиса	4(8,7%)	3(8,6%)	4(10,8%)	3(5,7%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	4(8,7%)	3(8,6%)	3(8,1%)	3(5,7%)
Внутрижелудочковая блокада	5(10,9%)	4(11,4%)	4(10,8%)	5(9,6%)

Нередко у больных ГБ проявлениями измененных электрофизиологических свойств миокарда и формированием аритмогенного субстрата являются экстрасистолия либо тахикардия (в случае очаговых поражений) и фибрилляция/трепетание (при диффузном процессе) [185-186]. Фибрилляция предсердий (ФП) после экстрасистолии является наиболее частым наджелудочковым нарушением ритма, как у мужчин, так и у женщин, при этом ГБ увеличивает риск ее развития, соответственно в 1,5 и 1,4 раза [5, 164, 231].

Широкая распространенность ГБ определяет ее значение как наиболее важного популяционного фактора риска развития ФП [186]. Ее регистрируют, по меньшей мере, у 70% пациентов с ФП, для сравнения тиреотоксикоз как этиологический фактор ФП выявляют примерно у 2% пациентов с ФП, а значение приобретенных пороков сердца, таких как митральный стеноз, в развитых странах стремительно снижается в связи с высоким уровнем диагностики и лечения ревматизма.

По данным суточного мониторирования ЭКГ во всех группах больных преобладали суправентрикулярные нарушения ритма сердца. Среди больных группы 2 с генетическими мутациями частота суправентрикулярной экстрасистолии оказалась статистически достоверно выше, чем среди представителей группы 1 и 3 (таблица 3.5). Такая же закономерность была присуща желудочковой экстрасистолии и ФП. Следует подчеркнуть, что 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, однако имеющей достижение целевого АД. Наименьшая частота нарушений ритма сердца выявлена среди больных группы 3. Таким образом, генетический полиморфизм и отсутствие достижения целевых уровней АД у молодых больных генетически индуцированной ГБ являются основными факторами аритмогенеза у данной категории больных. Целесообразно отметить еще один важный момент. Он касается функции синусового узла. Согласно полученным данным, присутствие синусовой тахикардии и синусовой аритмии также напрямую было связано с двумя уже указанными факторами. Так, у больных групп 1 их частота составляла 43,5 и 39,1%, в подгруппах 2А и Б – 80,0 и 60,0, 78,4 и 59,5% соответственно, в группе 3 – 28,8 и 13,5% соответственно.

Хотя эхокардиография и не лишена определенных технических ограничений, она более чувствительна, чем ЭКГ, в диагностике ГЛЖ и помогает уточнить сердечно-сосудистый риск [7]. Исследование левого желудочка у больных ГБ включает измерение толщины ЗСЛЖ, МЖП, конечного диастолического размера левого желудочка. Повышенную частоту сердечно-сосудистых заболеваний можно прогнозировать при концентрической ГЛЖ (отношение толщины стенки к радиусу левого желудочка $\geq 0,42$ при наличии увеличенного индекса ММЛЖ), при эксцентрической гипертрофии (увеличение массы миокарда при отношении толщины стенки к радиусу $< 0,42$) и концентрическом ремоделировании (отношение толщины стенки к радиусу $\geq 0,42$ при нормальном индексе ММЛЖ). Однако самым сильным предиктором повышенного риска является концентрическая ГЛЖ [64]. Нарушения циркадного ритма АД могут играть существенную роль в аритмогенезе у больных с ГБ. Так, отсутствие должного оптимального ночного снижения АД (non-dipper по сравнению с dipper) при повышенных значениях АД на протяжении суток является независимым предиктором частоты и тяжести желудочковых аритмий нелеченных больных с ГБ [114].

Таблица 3.5 – Нарушения сердечного ритма у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Нарушения ритма	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Суправентрикулярная экстрасистолия	8(17,4%)	12(34,3%) ³	13(35,1%) ⁴	6(11,3%) ¹²⁵
Желудочковая экстрасистолия	4(8,7%)	6(17,1%) ³	7(18,9%) ⁴	4(7,7%) ¹²
Суправентрикулярно- вентрикулярная экстрасистолия	2(4,3%)	6(17,1%) ³	6(16,2%) ⁴	2(3,8%) ¹²
Пароксизмы фибрилляции предсердий	4(8,7%)	6(17,1%) ³	7(18,9%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
Синусовая тахикардия	20(43,5%)	28(80,0%) ³	29(78,4%) ⁴	15(28,8%) ²¹⁵
Синусовая аритмия	18(39,1%)	21(60,0%) ³	22(59,5%) ⁴	7(13,5%) ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

Связующим звеном между повышенным АД желудочковыми нарушениями ритма выступает именно развитие ГЛЖ. Опубликованы данные о росте частотыжелудочковых экстрасистол при ЭКГ-верифицированной ГЛЖ по сравнениюс лицами с АГ без ГЛЖ и лицами с нормальным уровнем АД. Позднее была установлена связь между степенью ГЛЖ и тяжестью желудочковых нарушений ритма [158]. Вместе с тем, по данным популяционных исследований, существуют большие различия в диагностике ГЛЖ: по ЭКГ-критериям ее устанавливают значительно реже, чем при эхокардиографии.

ГЛЖ, верифицируемая при ЭКГ либо эхокардиографии, ассоциируется с

повышенным риском смерти у бессимптомных пациентов ГБ. Как и в случае с электрокардиографически регистрируемой ГЛЖ, была установлена связь между частотой и тяжестью желудочковых нарушений ритма и степенью ГЛЖ, верифицируемой эхокардиографически. В ряде исследований отмечено, что при мягкой и умеренной ГЛЖ (по данным ЭхоКГ) связь между степенью ГЛЖ, частотой и тяжестью желудочковых аритмий отсутствует. Эти исследования указывают на то, что для развития аритмогенного субстрата у больных с ГБ важно не столько наличие ГЛЖ, сколько ее выраженность (тяжесть), определяемая размерами и толщиной стенки. Логично было бы предполагать, что любая антигипертензивная терапия, достаточно длительная для обеспечения регресса ГЛЖ, может оказывать влияние на риск развития аритмий и внезапной смерти. С этой точки зрения, чем более выражено действует препарат на реверсию ГЛЖ, тем, по-видимому, он должен более отчетливо влиять и на аритмогенный субстрат. При этом и различия в механизмах действия антигипертензивных препаратов могут в значительной мере определять их про- либо антиаритмогенное влияние.

Диуретики достаточно интенсивно изучались в связи с потенциально возможным проаритмогенным влиянием, обусловленным электролитными нарушениями, активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Хотя в ряде исследований и отмечено появление либо усиление нарушений ритма сердца в случае развития гипокалиемии, однако обычно указывают на отсутствие каких-либо изменений либо тенденцию к улучшению [186].

Отдельно рассматривали антагонисты альдостерона, в частности спиронолактон, который оказывал протекторное действие в отношении желудочковых аритмий, улучшая показатели ВСР, особенно при систолической дисфункции.

Антигипертензивные препараты могут оказывать влияние и на другие, наряду с ГЛЖ, предикторы аритмий. Так, при длительном применении антигипертензивных препаратов различных классов (бета-адреноблокатор атенолол, ингибитор АПФ каптоприл, препарат центрального действия клонидин,

антагонист кальция дилтиазем, диуретик гидрохлоротиазид и альфа-адреноблокатор празозин) их эффективность как протективного фактора для развития аритмий зависела от степени уменьшения размеров левого предсердия у больных с мягкой и умеренной ГБ [17, 45]. Наиболее значимая доказательная база сформирована для блокаторов РААС – как сартанов, так и ингибиторов АПФ [22].

ГБ сопровождается нарушением процессов расслабления и наполнения левого желудочка, что обычно обозначают как «диастолическая дисфункция» [18, 56, 61]. Вызванная ГБ диастолическая дисфункция ассоциирована с концентрической гипертрофией сама по себе может индуцировать появление симптомов и признаков сердечной недостаточности, даже при все еще нормальной фракции выброса (так называемая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса) [2, 61, 67]. Характеристики трансмитрального кровотока, определенного с помощью доплерографии, помогают количественно оценить нарушение наполнения и предсказать последующее развитие сердечной недостаточности и общую смертность [18, 72, 74, 75], однако этого недостаточно для полной стратификации клинического состояния и прогноза ГБ [56, 80, 84, 123]. Ее следует сочетать с пульсовой тканевой доплерографией митрального отверстия.

Выявление дилатации левого предсердия может предоставить дополнительную информацию и является необходимой предпосылкой для диагностики диастолической дисфункции. Размер левого предсердия лучше всего оценивать по его индексированному объему [154]. Показано, что индексированный объем $> 34 \text{ мл/м}^2$ является независимым предиктором смерти, сердечной недостаточности, ФП и ишемического инсульта [159].

Согласно сегодняшним взглядам, именно концентрическая ГЛЖ ассоциирована с высоким сердечно-сосудистым риском более 20 % в ближайшие 10 лет [114]. Уменьшение ГЛЖ тесно связано со снижением АД [194, 196, 223]. В рандомизированных клинических исследованиях было установлено, что при одинаковом снижении АД ингибиторы АПФ, сартаны и антагонисты кальция

более эффективны, чем бета-блокаторы [158]. При этом уменьшение массы левого желудочка на фоне лечения сопровождалось достоверным снижением числа сердечно-сосудистых событий[218].

Анализируя данные ЭхоКГ-исследования, мы считаем важным акцентировать внимание на частоте дилатации левого предсердия (см. таблицу 3.6). Величина данного показателя был различной: если в группе 3 она составила только 9,6%, то в группе 1 – уже 21,7%, а в подгруппах группы 2 – 40,0 и 40,05% соответственно.

Таблица 3.6–Наиболее значимые ЭхоКГ-нарушения у молодых больных генетически индуцированной ГБ

ЭхоКГ-нарушения	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Дилатация левого предсердия	10(21,7%)	14(40,0%) ³	15(40,5%) ⁴	5(9,6%) ¹²⁵
Гипертрофия МЖП	11(23,9%)	12(34,3%)	13(35,1%) ⁴	7(13,5%) ¹²⁵
Гипертрофия ЗСЛЖ	19(41,3%)	23(65,7%) ³	24(64,9%) ⁴	15(28,8%) ²⁵
Дилатация левого желудочка	9(19,6%)	10(28,6%)	11(29,7%) ⁴	6(11,5%) ¹²⁵
Диастолическая дисфункция	42(91,3%)	33(94,3%) ³	34(91,9%) ⁴	36(69,2%) ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

По всей вероятности, причинами дилатации предсердия являются не только более высокие значения АД. Фактор избыточного системного давления скорее имеет инициирующее значение, в последующем дополняющееся процессами перестройки ткани миокарда с увеличением жесткости и снижением эластичности. Безусловно, что в группе 3 с более легким течением ГБ частота

атриодилатации значительно меньше, чем в группе 1. В группе 1 в 2 раза частота этого признака меньше, чем в аналогичных группах, но без достижения целевого давления. Кроме того, нельзя не учитывать и генетический фактор. Признаки гипертрофии ЗСЛЖ и МЖП в обследованных категориях больных имеют аналогичные закономерности, увеличиваясь по мере появления генетических нарушений и не контролируемого АД. Косвенным подтверждением роли миокардиального ремоделирования не только желудочков, но и предсердий, является частота диастолической дисфункции. Как оказалось, наименьшая частота равнялась 69,2 % в группе 3, а максимальная – в группах 1 и 2, не достигая статистической разницы.

У больных ГБ часто имеется отягощенный семейный анамнез [41]. Наследуемость АГ в большинстве исследований колебалась от 35 % до 50 % [58]. Описано несколько редких моногенных форм АГ, например, гиперальдостеронизм, отвечающий на терапию глюкокортикоидами, синдром Лиддла и другие, при которых патогенез гипертонии полностью связан с мутацией одного гена и определяет выбор наилучшего метода лечения [4]. ЭАГ – крайне неоднородное состояние с многофакторной этиологией [12-14]. Несколько исследований по изучению всего генома и их мета-анализы указывают на существование, в общей сложности, 29 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с систолическим и/или диастолическим АД [52, 63, 111, 126].

Во многих исследованиях снижение систолического АД до уровня менее 140 мм рт.ст. сопровождалось значимым снижением неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, по сравнению с таковыми в контрольной группе с уровнем САД >140 мм рт.ст. [132-133, 137, 171]. Раздел анализа исследования FEVER показал уменьшение частоты сердечно-сосудистых исходов за 10 лет при уровне систолического АД до 137 мм рт.ст., по сравнению со 142 мм рт.ст., у больных без сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, имевших сердечно-сосудистый риск от 11% до 17% [163].

Молодым пациентам с умеренным повышением АД практически невозможно дать рекомендации, которые бы основывались непосредственно на

доказательных данных интервенционных исследований, так как исходы у таких пациентов наступают через много лет [94, 113]. Результаты обсервационного исследования у 1,2 миллиона мужчин, которых первично обследовали в среднем возрасте 18,4 года, на момент оценки пригодности к военной службе, а затем наблюдали в течение 24 лет (медиана) [70], показали, что связь систолического АД с общей смертностью носила U-образный характер, а связь с сердечно-сосудистой смертностью была прямой (риск увеличивался пропорционально росту давления). У этих молодых мужчин (не имевших жестких, пораженных атеросклерозом артерий) связь диастолического АД с общей и сердечно-сосудистой смертностью была даже сильнее, чем систолического АД, с явным пороговым значением около 90 мм рт.ст. Около 20 % общей смертности этих молодых мужчин объяснялось именно уровнем диастолического давления [120].

Результаты суточного мониторингирования АД представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7—Основные показатели суточной вариабельности АД у больных и здоровых

Показатели суточной вариабельности АД	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Среднесуточное систолическое АД	127,0±2,2	135,6±1,8 ⁶	159,1±0,9 ³	160,2±0,4 ⁴	146,9±1,5 ¹²⁵
Среднесуточное диастолическое АД	77,0±1,8	86,7±0,7 ⁶	125,3±1,4 ³	125,0±1,3 ⁴	100,5±1,6 ¹²⁵
Среднесуточное пульсовое АД	50,6±1,3	49,6±1,1 ⁶	108,2±1,2 ³	107,8±0,6 ⁴	44,6±1,7 ¹²⁵
Среднедневное систолическое АД	130,1±1,7	137,1±1,4 ⁶	155,8±0,3 ³	155,3±0,8 ⁴	145,0±1,3 ¹²⁵
Среднедневное диастолическое АД	85,6±1,0	95,4±1,3 ⁶	123,1±1,2 ³	122,7±0,5 ⁴	98,9±0,8 ¹²⁵
Среднедневное пульсовое АД	45,1±1,2	38,2±1,9 ⁶	32,0±1,5 ³	32,5±1,1 ⁴	47,6±0,5 ¹²⁵

Продолжение табл.3.7

Средненочное систолическое АД	108,2±2,6	122,3±2,0 ⁶	168,9±2,1 ³	170,7±1,9 ⁴	159,8±2,5 ¹²⁵
Средненочное диастолическое АД	70,1±1,8	90,1±0,6 ⁶	130,8±1,3 ³	131,1±1,9 ⁴	125,3±1,2 ¹²⁵
Средненочное пульсовое АД	38,3±1,1	32,8±0,7 ⁶	38,2±1,6 ³	38,9±1,8 ⁴	34,5±1,4 ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶– различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

При анализе данных оказалось, что у молодых больных генетически индуцированной ГБ исходные величины систолического и диастолического АД соответствовали 2 степени АГ. При этом отмечался преимущественно диастолический характер гипертензии с высоким (более 100 мм рт.ст.) пульсовым АД. Кроме того, отчетливо визуализировался преимущественно ночной характер гипертензии.

Как следует из таблицы 3.7, в группе 1 представлены цифровые показатели, которые указывают на достижение целевого уровня АД. Параметры АД в группе 3 соответствовали 1-2 степени АГ, т.е. цифровые значения в этой группе достоверно ниже, чем в подгруппах 2А и Б и речь идет о менее тяжелой гипертензии, чем у представителей группы с генетическими нарушениями [38].

Относительно типов суточной вариабельности АД следует отметить, что у представителей группы 2 была наименьшая частота типа Dipper (8,6 и 10,8% соответственно), при этом большая часть больных соответствовала типу Non-

dipper(51,4 и 48,6% соответственно) и Night-peaker (40,0 и 40,05% соответственно) (таблица 3.8).

Таблица 3.8–Типы суточной вариабельности АД у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Типы суточной вариабельности АД	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Dipper	20(66,7%)	7(15,2%) ⁶	3(8,6%) ³	4(10,8%) ⁴	9(17,1%) ¹²⁵
Non-dipper	7(23,3%)	32(69,6%) ⁶	18(51,4%) ³	18(48,6%) ⁴	38(73,1%) ¹²⁵
Over (hyper)-dipper	3(10,0%)	1(2,2%) ⁶	-	-	3(5,7%) ⁵
Night-peaker	-	6(13,0%)	14(40,0%) ³	15(40,5%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶– различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

В отличие от группы 3, где доминирующим вариантом был тип Non-dipper (73,1%) и группы 1 Non-dipper (69,6%), у больных группы 2 имели место два практически равноценные типы – Non-dipper и Night-peaker. Это указывает либо на недостаточное снижение ночного давления, либо, напротив, преобладание ночного давления над дневным. Принято считать, что Night-peaker тип является наиболее неблагоприятным вариантом, поскольку обуславливает существенно большую частоту ночных эпизодов сосудистых катастроф, в частности геморрагического инсульта и инфаркта. Кроме того, считается, что такой вариант гипертензии во многом способствует прогрессированию поражения органов-мишеней, в частности миокарда и почек. Нарушение оптимального диапазона наблюдается у ряда пациентов с первичной АГ (в том числе при

атеросклеротическом поражении сонных артерий), оно характерно также для синдрома злокачественного течения гипертонии, хронической почечной недостаточности, вазоренальной гипертонии, синдрома Кушинга, наблюдается после трансплантации сердца и почек, при застойной сердечной недостаточности, эклампсии, диабетической и уремической нейропатии, при распространенном атеросклерозе у пожилых людей [184]. Степень ночного снижения АД чрезвычайно чувствительна к качеству сна, режиму дня и типу активности в дневное время, относительно плохо воспроизводится при повторных мониторинговых [10].

Имеется немало экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о немалом важном значении вегетативной нервной системы [37, 46, 133, 171, 191] как в регуляции АД, так и в механизмах развития АГ [1, 21]. Согласно данным Фремингемского исследования, у мужчин и женщин со стабильной АГ ВСР снижена. Более того, у мужчин с нормальным уровнем АД, но сниженной ВСР риск развития АГ был выше, что согласовывалось с представлением о значении нарушений вегетативной регуляции для развития ГБ. Имеются указания на параллелизм между тяжестью АГ и степенью нарушений автономной регуляции деятельности сердца. Нарушение циркадных ритмов АГ также сопряжено с дисбалансом симпатических/парасимпатических влияний, в частности, более выраженные нарушения вегетативной регуляции установлены у пациентов с суточным профилем АД Non-dipper по сравнению с Dipper. Степень нарушений ВСР определяется и наличием ГЛЖ [8], хотя результаты исследований различных авторов носят разноречивый характер. Несмотря на массив данных о характере и выраженности нарушений автономной нервной регуляции, нет доказательной базы для предикторного значения параметров ВСР [40].

Согласно нашим данным, у больных генетически индуцированной ГБ группы 2 установлен резко выраженный дисбаланс симпатической / парасимпатической регуляции сердечного ритма (таблица 3.9). При этом речь идет о гиперактивации симпатической составляющей и угнетением

парасимпатической. В меньшей степени аналогичные изменения имели место у больных групп 1 и 3.

Таблица 3.9–Параметры ВСР у больных и здоровых

Параметры ВСР	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
RR, мс	730,8±5,10	769,1±5,90 ⁶	788,0±5,08 ³⁶	785,0±5,20 ⁴⁶	744,3±6,24 ¹²⁵⁶
SDNN, мс	48,0±1,22	63,4±1,11 ⁶	68,7±1,20 ³⁶	69,5±1,36 ⁴⁶	51,1±1,29 ¹²⁵⁶
SDANN, мс	70,2±2,16	89,2±2,03 ⁶	95,2±2,06 ³⁶	96,1±2,04 ⁴⁶	77,0±2,30 ¹²⁵⁶
RMSSD, мс	15,5±1,13	26,8±2,32 ⁶	34,3±2,36 ³⁶	35,6±2,20 ⁴⁶	19,0±2,29 ¹²⁵⁶
pNN50, %	5,4±1,06	10,7±0,78 ⁶	12,4±1,60 ⁶	13,0±1,24 ⁴⁶	5,5±1,16 ¹²⁵⁶
tr.ind	10,8±2,13	25,0±2,13 ⁶	29,5±2,70 ³⁶	30,2±2,19 ⁴⁶	19,4±2,21 ¹²⁵⁶
Индекс Баевского	164,1±5,04	186,2±8,19 ⁶	199,2±8,02 ³⁶	200,3±8,17 ⁴⁶	176,6±6,34 ¹²⁵⁶
АМо, %	41,6±1,02	52,2±1,05 ⁶	56,0±1,13 ³⁶	57,7±1,06 ⁴⁶	46,2±1,10 ¹²⁵⁶
VLF, мс ²	1944,1±15,17	1780,3±20,22 ⁶	1637,0±17,24 ³⁶	1640,5±22,18 ⁴⁶	1830,5±18,57 ¹²⁵⁶
LF, мс ²	1151,9±3,08	971,8±4,12 ⁶	801,7±4,09 ³⁶	805,9±4,11 ⁴⁶	1103,6±4,24 ¹²⁵⁶
HF, мс ²	361,4±4,11	403,5±4,50 ⁶	561,6±4,20 ³⁶	550,0±4,06 ⁴⁶	388,1±4,18 ¹²⁵⁶
LF/HF	4,7±0,03	3,17±0,03 ⁶	2,11±0,01 ³⁶	2,14±0,03 ⁴⁶	3,10±0,04 ¹²⁵⁶
LFn, %	88,4±1,07	62,5±2,07 ⁶	51,2±2,16 ³⁶	52,1±1,15 ⁴⁶	71,5±2,17 ¹²⁵⁶
HFn, %	21,0±1,21	34,0±1,25 ⁶	43,1±1,10 ³⁶	44,0±2,21 ⁴⁶	26,3±1,09 ¹²⁵⁶

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,
2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶– различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны.

Все антигипертензивные препараты уменьшают жесткость артерий, так как снижение АД уменьшает нагрузку на жесткие/каркасные компоненты артериальной стенки [23, 37, 46, 90]. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают сосудистое сопротивление [22]. Однако, несмотря на то, что комбинация амлодипина с валсартаном снижала центральное систолическое АД более эффективно, чем комбинация амлодипина с ателололом, обе комбинации уменьшали скорость прохождения волны на 0,95 м/сек, без значимых

различий на протяжении 24 недель [139]. У больных мягкой и умеренной АГ годовичная терапия вазодилатирующим бета-блокатором небивололом снижала центральное пульсовое давление больше, чем лечение бета-блокатором метопрололом, не обладающим вазодилатирующим эффектом.

Изучение особенностей изменений гемодинамики при ГБ показало, что повышение ОПСС встречается в 80-90% [44]. Отсюда следует, что ведущей основой функциональных и структурных изменений являются резистивные сосуды. При этом при последовательном уменьшении радиуса сосуда наблюдается уменьшение влияния на величину его просвета нервных факторов и возрастает значимость гуморальных механизмов. Это заставляет несколько по-иному взглянуть на природу изменений в органах-мишенях ГБ, основную роль в которых играют РААС, метаболические нарушения, и в первую очередь дислипидемия, дисфункция эндотелия, воспаление, изменение коагуляционных свойств крови и оксидативный стресс. То есть все то, что составляет основу атеросклеротического процесса.

По данным нашего исследования величина ОПСС находится в прямой зависимости от наличия / отсутствия генетически индуцированного варианта ГБ, а именно, у больных ГБ с генетическими модификациями отмечены при не достижении целевого уровня АД (подгруппы 2А – $1044,2 \pm 1,24$ дин \times с \times см⁻⁵ / м² и 2Б – $1045,3 \pm 1,41$ дин \times с \times см⁻⁵ / м²) достоверно более высокие значения сосудистого сопротивления, чем у таких же пациентов, но с достигнутыми оптимальными значениями АД ($1033,2 \pm 1,81$ дин \times с \times см⁻⁵ / м²). При этом группа 3 имела наименьшие значения ОПСС ($1014,1 \pm 1,58$ дин \times с \times см⁻⁵ / м²) среди всех групп больных.

Ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины КИМ и оценкой наличия бляшек позволяет прогнозировать как инсульт, так и ИМ, независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [177]. Это верно как для значения толщины КИМ на уровне бифуркации сонной артерии (что отражает, главным образом, атеросклероз), так и для значения КИМ на уровне общей сонной артерии (что отражает, в основном, сосудистую

гипертрофию). Связь между КИМ сонных артерий и сердечно-сосудистыми событиями носит непрерывный характер поэтому выбор порогового значения для более высокого сердечно-сосудистого риска является несколько произвольным. О наличии бляшки говорит КИМ $>1,5$ мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50%, по сравнению со значением КИМ в прилежащих участках сонной артерии. Скрининговое исследование сонных артерий может иметь дополнительное прогностическое значение в основном у лиц промежуточным сердечно-сосудистым риском, не имеющих симптомов. У больных АГ, особенно с диабетом 2 типа или метаболическим синдромом, часто имеется атерогенная дислипидемия, которая характеризуется повышением уровней триглицеридов и холестерина ЛПНП и низким холестерином ЛПВП [4]. Клиническая польза добавления статина к антигипертензивной терапии была четко установлена в группе гиполипидемической терапии англо-скандинавского исследования сердечных исходов (ASCOT-LLA) [102]. Анализ данных исследования ASCOT показал, что добавление статина к антигипертензивной терапии на основе амлодипина может снизить частоту главных сердечно-сосудистых конечных точек еще сильнее, чем добавление статина к терапии на основе ателолола. Положительный эффект статинов у больных, уже перенесших сердечно-сосудистые события [целевой уровень холестерина ЛПНП $<3,0$ ммоль/л (115 мг/дл)], подтвердился результатами интервенционного исследования розувастатина для обоснования применения статинов в целях первичной профилактики (JUPITER) [201]. Исследование показало, что снижение холестерина ЛПНП на 50% у больных с его исходными значениями $<3,4$ ммоль/л (130 мг/дл), но с повышенным С-реактивным белком снижало частоту сердечно-сосудистых событий на 44 %. Это оправдывает применение статинов у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском [220]. Есть убедительные доказательства того, что при наличии клинически манифестной ИБС необходимо назначать статины до достижения уровней холестерина ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл). Положительные эффекты лечения статинами также были показаны у больных с инсультом в анамнезе, у которых целевые значения холестерина ЛПНП

находятся явно ниже 3,5 ммоль/л (135 мг/дл). Однако при первичной профилактике соотношение пользы и вреда другое, так как абсолютное снижение числа сердечно-сосудистых событий невелико и лишь ненамного превышает абсолютное увеличение числа массивных кровотечений. Более благоприятное соотношение риска и пользы от назначения аспирина для первичной профилактики изучалось в особых группах больных. В исследованиях по диабету до сих пор не удалось доказать положительное соотношение пользы и риска. В то же время, в разделе исследования HOT была выявлена значимая тенденция к снижению основных сердечно-сосудистых событий и смертности при назначении аспирина. В этой группе больных риск кровотечений был небольшим по сравнению с улучшением сердечно-сосудистых конечных точек. Установлено, что у больных без генетических нарушений нарушения липидного обмена были не столь выраженными, как при их наличии (табл. 3.10).

Таблица 3.10 – Липидные нарушения у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Показатели	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
ОХ (ммоль/л)	4,6±0,02	5,6±0,03 ⁶	6,0±0,01 ³	6,1±0,06 ⁴	5,0±0,04 ¹²⁵
ТГ (ммоль/л)	0,9±0,03	1,3±0,02 ⁶	1,3±0,05	1,3±0,02	1,0±0,03 ¹²

Примечания:

1. различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,
- 2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

Как следует из таблицы 3.10, преимущественно был повышенным уровень общего холестерина (ОХ) над концентрацией триглицеридов (ТГ). Во всех

группах больных отмечено преобладание типа ПА гиперлипидемии над типом ПВ, а примерное соотношение равнялось 3:1 (таблица 3.12).

Таблица 3.11 – Типы гиперлипидемии у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Типы гиперлипидемии	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
I	-	-	-	-
ПА	32(69,6%)	25(71,4%) ³	26(70,3%)	35(67,3%) ¹²
ПВ	14(30,4%)	10(28,6%) ³	11(29,7%)	17(32,7%) ¹²⁴
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-

Примечания:

1. различия аналогичных показателей подгруппы 2 А и 2 Б статистически не достоверны, различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически не достоверны

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

Изучение сывороточных концентраций ангиотензина и альдостерона является одним из направлений, помогающим оценить состояние ангиотензиновой и альдостероновой систем и их роль в патогенезе генетически индуцированной ГБ. Нами установлено, что у больных группы 2 наблюдается максимальная активность ангиотензин-альдостероновой системы. Несколько ниже эта активность у больных группы 1, поскольку все они получают базовые классы антигипертензивных средств, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а, именно, ингибиторы АПФ, сартаны, калийсберегающие, тиазидные или тиазидоподобные диуретики (таблица 3.12).

Как представлено в таблице 3.12, наименьшая концентрация ангиотензина-2 и альдостерона наблюдалась в группе 3, что, по нашему мнению, обусловлено менее агрессивным характером АГ и, как следствие, более низкой активностью ангиотензина и альдостерона.

Таблица 3.12 – Уровни ангиотензина-2 и альдостерона в крови у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Уровни	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Ангиотензин-2, пмоль/л	70,0±0,7	80,2±0,5 ⁶	84,6±0,9 ³	84,5±1,1 ⁴	75,3±0,6 ¹²⁵
Альдостерон, пмоль/л	166,5±2,3	178,5±1,9 ⁶	185,2±1,3 ³	186,0±2,0 ⁴	171,0±2,1 ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны, различия между аналогичными показателями группы здоровых и группы 1 статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶– различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

Активность симпатoadреналовой системы наряду с РААС является основополагающей в формировании и прогрессировании ГБ. Вместе с тем, у больных с генетически индуцированным вариантом гипертензии активность этих систем модулируется именно генетическими механизмами активации и это значительно повышает АД и способствует более агрессивному течению заболевания [110, 180, 198, 227]. В результате анализа данных нами были получены параметры адреналурии, которые подтверждают концепцию о том, что именно у пациентов с генетическим вариантом гипертензии течение заболевания активируется состоянием адреналинового стресса. В данном контексте у такой категории больных наблюдалось 1,8-кратное превышение гормонов коры надпочечников над уровнем у здоровых людей (таблица 3.13). Несколько ниже значения адреналина и норадреналина в моче определялись у больных группы 1. Различия между группой 1 и подгруппами 2А и Б статистически достоверны. По нашему мнению, такие различия были обусловлены довольно активным

применением в комплексной гипотензивной программе бета-адреноблокаторов/альфа-блокаторов, частично угнетающих продукцию надпочечниками адреналовых гормонов.

Таблица 3.13 – Катехоламинурия у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Катехоламины	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			Подгруппа 2А (n=35)	Подгруппа 2Б (n=37)	
Адреналин мочи, мкг/сутки	10,8±0,7	15,2±0,5 ⁵	18,2±0,3 ³	18,0±0,1 ⁴	12,3±0,2 ¹²
Норадреналин мочи, мкг/сутки	29,2±1,0	35,0±1,3 ⁵	37,2±0,9 ³	37,6±0,6 ⁴	30,3±0,7 ¹²

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны, различия между аналогичными показателями группы здоровых и группы 1 статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

Превышение уровня адреналовых гормонов в подгруппах 2А и Б над уровнем группы 1, по-видимому, определяется как не достижением нормальных цифр давления на фоне терапии, так и,по-видимому, недостаточными дозировками бета-адреноблокаторов и альфа-блокаторов.

Анализ состояния маркеров сосудистого повреждения/защиты у больных генетически индуцированной ГБ показал 3-кратное превышение в сыворотке крови маркеров сосудистого повреждения – эндотелина-1 (ЭТ-1) и тромбксана А2 (ТхА2) и 1,5-кратное угнетение продукции вазодилатора оксида азота (таблица 3.14). В контексте приведенных результатов можно считать, что у данной категории больных имеют место выраженные признаки эндотелиальной дисфункции, наличие которых является не только показателем преобладания

вазоспастических реакций, но и хронического повреждения артерий среднего и крупного калибра, результатом которого является как тотальный артериальный и артериоларный спазм с увеличением ОПСС, так и процесс сосудистого ремоделирования (преобладание жесткостных характеристик стенки артерий над эластичными) и прогрессирующего развития атероматозного процесса [47].

Таблица 3.14 – Маркеры вазодилатации и вазоспазма у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Маркеры	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
ЭТ-1, пг/мл	3,8±0,01	7,4±0,02 ⁶	9,8±0,04 ³	9,9±0,05 ⁴	5,0±0,02 ¹²⁵
ТхА2, нг/мл	9,0±0,19	12,9±0,10 ⁶	15,8±0,13 ³	16,0±0,08 ⁴	10,8±0,07 ¹²⁵
НО, мкмоль/л	12,5±0,04	7,8±0,05 ⁶	5,5±0,08 ³	5,2±0,02 ⁴	10,0±0,03 ¹²⁵

Примечания:

1. различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны, различия между аналогичными показателями группы здоровых и группы 1 статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

Мочевая кислота является конечным продуктом деградации пуриновых оснований. Большая ее часть (до 80%) образуется в организме и только около 20% поступает с пищей в виде пуриновых оснований. Ежедневно обменивается около 50-70% общего количества мочевой кислоты. Пул мочевой кислоты у здоровых людей составляет около 1100 мг, из них 2/3 элиминирует с мочой и 1/3 поступает в кишечник, где в результате бактериального уриколиза расщепляется до аллантоина и углекислого газа. Процесс уриколиза происходит в меньшей степени в печени, легких, почках под воздействием пероксидазы и цитохромоксидазы.

Мочевая кислота почти полностью выделяется почками и лишь незначительное ее количество экскретируется с потом, мокротой, кишечным соком и желчью. Процесс выделения мочевой кислоты почками условно подразделяют на 4 фазы: полную фильтрацию, полную реабсорбцию в проксимальных канальцах, активную секрецию и вновь реабсорбцию в проксимальных канальцах, но дистальнее первичной реабсорбции.

В норме содержание мочевой кислоты в организме человека определяется взаимоотношением, с одной стороны биосинтеза и распада пуриновых нуклеотидов, с другой – процессами экскреции уратов в мочу и просвет кишечника.

В физиологических условиях процессы синтеза и утилизации мочевой кислоты сбалансированы, благодаря чему в сыворотке крови и тканях поддерживается относительно постоянная концентрация. Кратковременное физиологическое повышение концентрации мочевой кислоты приводит к срабатыванию механизмов, усиливающих экскрецию ее почками или кишечником. В последние годы высказывается предположение о роли гиперурикемии как фактора, способствующего прогрессированию ИБС, в связи с чем она является одним из биохимических маркеров метаболического синдрома. У пациентов с ГБ развитие гиперурикемии объясняют повышением канальцевой секреции мочевой кислоты, которая усугубляется у пациентов с инсулинорезистентностью.

Полагают, что мочевая кислота может оказывать неблагоприятное воздействие на процессы атерогенеза через воздействие на выработку цитокинов. Окислительный стресс и повышение окисления липопротеидов низкой плотности в стенке артерий может играть определенную роль в процессах прогрессирования атеросклероза.

Роль мочевой кислоты в процессах развития эндотелиальной дисфункции остается окончательно не изученной. Полагают, что концентрация МК и ксантина оксида в атеросклеротически измененных сосудах выше, чем в здоровых артериях [126]. Вместе с тем, МК способна накапливаться в стенках артерий

преимущественно среднего и крупного калибра, может реагировать с тромбоцитами посредством активации простагландин-продуцирующей системы и увеличения выработки тромбоксана А₂, а в последующем запускать агрегационный каскад тромбообразования. Вместе с тем, остается неясной роль мочевого кислоты в развитии эндотелиальной дисфункции, хотя поверхностные свойства МК позволяют оказывать в больших концентрациях влияние на функциональное состояние интимы артерий и способствовать формированию в ней атеросклеротических бляшек.

Сывороточная концентрация мочевого кислоты в крови больных генетически индуцированным вариантом ГБ статистически достоверно выше, чем у здоровых и у больных группы 1 (таблица 3.15).

Таблица 3.15–Сывороточный уровень мочевого кислоты и ее клиренс у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Показатели	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	398,9±1,33	415,2±1,50 ⁶	425,6±1,68 ³	426,0±1,90 ⁴	408,5±1,02 ¹² ₅
Клиренс мочевого кислоты, мл/мин	7,6±0,81	5,1±0,30 ⁶	4,5±0,11 ³	4,4±0,22 ⁴	7,0±0,09 ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны, различия между аналогичными показателями группы здоровых и группы 1 статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶– различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

Следовательно, более высокая концентрация мочевой кислоты именно у представителей генетически индуцированной ГБ является дополнительным биохимическим маркером неблагоприятного кардиального прогноза, поскольку ассоциируется с высокой вероятностью смерти от кардиоваскулярных осложнений, прежде всего с фатальным инфарктом миокарда и инсультом.

Таким образом, течение генетически индуцированной ГБ у лиц молодого возраста характеризуется преобладанием жалоб на головную боль, учащенное сердцебиение, боль в области сердца, бессонницу. В клиническом течении заболевания преобладающими являются: неосложненные гипертензивные кризы, суправентрикулярные нарушения ритма сердца, синусовая аритмия и тахикардия, дилатация левого предсердия, диастолические нарушения, преимущественно диастолический ночной характер АГ, гиперактивация симпатической нервной системы, умеренно выраженная гиперлипидемия IIa или IIb типов, повышенная активность ангиотензин-альдостероновой и надпочечниковой системы, выраженные признаки эндотелиальной дисфункции и нарушения уратного обмена.

ГЛАВА 4

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1 Гипертрофия левого желудочка

Ремоделирование левого желудочка сердца при АГ, возникающее в ответ на чрезмерную («повреждающую») перегрузку давлением и/или объемом, включает: прогрессирующее увеличение массы миокарда (ГЛЖ), дилатацию полостей левых отделов сердца, а также изменение геометрических характеристик желудочков [76, 114].

Клиническое значение ГБ определяется не только и не столько констатацией собственно превышения уровня АД, но и структурированием на основе этого процесса сложного комплекса явлений, протекающих на структурном и функциональном уровнях и определяющих в будущем соответствующую симптоматику [58].

Во Фремингемском исследовании наличие повышения систолического АД более 140 мм рт. ст. связывают с 4-кратным увеличением риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Для ее развития имеет значение не только повышение систолического АД, но и повышение диастолического АД [77]. Успешное лечение АГ – наиболее эффективное предупреждение прогрессирования ХСН. Нормализация АД позволяет на 50% снизить риск развития данного синдрома.

Трудность диагностики ХСН у больных ГБ заключается в том, что в развитии этих процессов (ГБ и ХСН) лежат одни и те же механизмы, а именно, ГЛЖ, активация симпатoadреналовой и РААС, задержка жидкости, изменение структуры и функции артерий разных типов. Различие состоит в последовательности или одновременности на разных этапах единого патогенетического процесса включения этих механизмов в патологический каскад изменений [210]. При ГБ активация нейрогормонального звена сопровождается повышением ОПСС и последующим развитием гипертрофии миокарда [101, 108,

174]. Сердечная недостаточность при ГБ возникает лишь как результат снижения сократительной функции левого желудочка, являясь следствием невозможности или недостаточности компенсаторных механизмов для сдерживания воздействия основного гемодинамического фактора и снижения сократительной функции левого желудочка [228].

При ГБ концентрическая гипертрофия миокарда начинает развиваться в еще неповрежденном сердце, часто при отсутствии, как жалоб, так и объективных признаков поражения миокарда (гипертрофии, дилатации), а поэтому его компенсаторные ресурсы выше, чем поврежденного органа. Поэтому клинические признаки ХСН у больных ГБ длительное время могут не проявляться. Неманифестные (асимптомные) формы ХСН встречаются у них значительно чаще, чем клинически выраженные [62, 131]. Диагностика этих форм ХСН затруднена из-за отсутствия надежных методов ее исследования. Фракция выброса, как основной показатель систолической сердечной недостаточности, у больных ГБ не только не уменьшена, а, наоборот, компенсаторно увеличена. В последние годы присутствие клинической картины ХСН у больных с ГБ при сохранных «систолических» показателях функции левого желудочка (ФВ, КСР, КСО) преимущественно ассоциируют с нарушением диастолических характеристик.

При анализе степени тяжести ГЛЖ по данным ЭхоКГ-исследования оказалось, что у больных группы 3 легкая степень отмечена в 90,5% случаях, а умеренная – в 9,5% случаев, что составило приблизительно 1:5 (таблица 4.1). При этом выраженной ГЛЖ не было зарегистрировано, что, по нашему мнению, обусловлено не тяжелым течением гипертензивного синдрома. В группе 1, напротив, частота легкой степени составила 65,4%, а умеренной – 35,6%, что составляет 1:3. Так же, как и в группе 3, отсутствовали пациенты с выраженной степенью ГЛЖ. Частота легкой и умеренной степени в подгруппе 2А аналогична частоте этих же степеней в группе 1. В подгруппе 2Б она достоверно не отличалась от аналогичных значений в группе 1 и подгруппе 2А. Следовательно, тяжесть гипертрофического процесса зависит от наличия или отсутствия

генетических стигм, поскольку последние во многом определяют тяжесть течения гипертензивного синдрома, темпы и тяжесть развития гипертрофического процесса.

Таблица 4.1–Степень гипертрофии левого желудочка у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Степени гипертрофии	Толщина стенки ЛЖ, см	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=21)
			подгруппа 2А (n=28)	подгруппа 2Б (n=29)	
Легкая	1,2-1,4	17(65,4%)	18(64,3%)	19(65,5%)	19(90,5%) ¹²³
Умеренная	1,4-1,6	9(34,6%)	10(35,7%)	10(34,5%)	2(9,5%) ¹²³
Выраженная	1,6-2,0	-	-	-	-

Примечания:

1. в таблице представлен процент по отношению к численности больных с ГЛЖ в каждой из групп,
2. различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,
3. различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически не достоверны,
4. различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически не достоверны,
- 5.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

Исходя из результатов таблицы 4.2, можно утверждать, что преобладающими геометрическими вариантами левого желудочка явились в группе 3 концентрическая гипертрофия (40,0%) и нормальная (не измененная) геометрия у 59,6%. 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).

Таблица 4.2–Частота геометрических вариантов левого желудочка у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Геометрические варианты	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Концентрическое ремоделирование	8(17,4%)	6(17,1%)	7(18,9%)	-
Концентрическая ГЛЖ	28(60,8%)	23(65,7%) ³	24(64,8%) ⁴	21(40,4%) ¹²⁵
Эксцентрическая ГЛЖ	-	-	-	-
Нормальная геометрия	10(21,7%)	8(22,8%)	6(16,2%)	31(59,6%) ¹²⁵

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

Таким образом, наличие генетических маркеров является неблагоприятным вариантом течения ремоделирования миокарда левого желудочка, поскольку существенно сокращает частоту нормальной геометрии и увеличивает концентрическую гипертрофию и концентрическое ремоделирование, в отличие от больных с негативными результатами генотипирования.

4.2 Изменения диастолической функции левого желудочка

Ремоделирование миокарда левого желудочка – это его структурно-функциональные изменения, возникающие под действием патологического фактора и приводящие физиологическую и анатомическую норму к патологии. Основные геометрические типы ремоделирования левого желудочка связаны с

условиями, в которых они формируются [118]. По современным представлениям, выделяют четыре типа ремоделирования, характерных для больных с ГБ [19, 108, 211, 212]: 1) нормальная геометрия левого желудочка, 2) концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки желудочка), 3) эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы при нормальной относительной толщине), 4) концентрическое ремоделирование (нормальная масса и увеличенная относительная толщина стенки). Однако на ранних стадиях и при небольшой степени АГ ГЛЖ обычно отсутствует, а первым проявлением ГБ является именно так называемая диастолическая дисфункция.

Диастолическая дисфункция – это ремоделирование / видоизменение / конформация сердечной механики, и прежде всего, транзитного кровотока в ответ на повышение давления наполнения левого желудочка при ГБ, а также ее физиологическое изменение с возрастом [182, 205]. Диастолическая дисфункция 1 типа (нарушенное расслабление левого желудочка или так называемый релаксационный вариант) выявляется при соотношении $E \leq A$ (давление наполнения левого желудочка, как правило, нормальное или незначительно повышено). Диастолическая дисфункция 2 типа (псевдонормальный тип) диагностируется при наличии структурных изменений сердца (гипертрофия, дилатация левого желудочка, увеличение объема левого предсердия), снижении ФВ либо у пациентов старше 65 лет, когда $E > A$ и DT менее 200 мс. Диастолическая дисфункция 3 типа (рестриктивный тип) определяется при наличии структурных изменений сердца, когда отношение E/A более 2 [206].

Многочисленные метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические нарушения [14, 23, 46, 52] у больных ГБ, ассоциированной с ожирением, причем даже в отсутствие ассоциированных заболеваний и состояний (анемии, гипотиреоза), приводят к развитию структурно-функционального ремоделирования сердца, проявляющегося различными паттернами, в т.ч. концентрической ГЛЖ и предсердия, нарушением диастолической и, в меньшей степени и гораздо позднее, систолической функции левого желудочка [221].

Разнообразные патофизиологические механизмы данной ассоциации

становятся объектом различных исследований, результаты которых продемонстрировали главенствующее значение абдоминального висцерального и эктопического (эпикардального) ожирения, гиперактивации симпатoadреналовой и РААС, селективной лептин - и инсулинорезистентности, хронического воспаления вследствие повышенной секреции провоспалительных адипоцитокинов, гиперсекреции неприлизина, приводящей к более интенсивному клиренсу циркулирующих натрийуретических пептидов, снижения уровня адипонектина и развития адипонектинорезистентности [222]. Кроме того, в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца, несомненно, имеют значение и механизмы, связанные с влиянием повышенной артериальной жесткости [234].

Нами проанализированы базовые параметры, отражающие диастолическую функцию сердца. Оказалось, что наименьшие изменения параметров имели место у представителей группы 3 с негативными результатами генотипирования (таблица 4.3). В подгруппах 2А и 2Б значения IVRT не только превышали аналогичные величины у здоровых, группы 3, но и группы 1, что указывает на то, что не достижение целевых (оптимальных) значений АД проявляется дальнейшим процессом видоизменения/конформации структуры и функции миокарда левого желудочка. Если соотношение Е/А в группе 3 не имело достоверных отличий от группы здоровых, то в группе 1 и 2 различия были высоко достоверными в сторону значительного снижения величины данного показателя. Величина DT у представителей группы 3 была достоверно выше уровня здоровых. В группе 1 величина DT достоверно превосходила группу 3, а в подгруппах 2А и Б значения DT были значимо выше, чем в группе 1. Таким образом, параметры трансмитрального кровотока являются чувствительными значениями, изменение которых в патологическую сторону происходит уже у лиц без генетических мутаций с медикаментозным достижением целевого уровня АД. В категории больных с генетическими нарушениями отклонения этих параметров еще более выражено, при этом недостижение целевого АД у представителей группы 2 является доказательством продолжающегося процесса миокардиального

ремоделирования.

Таблица 4.3–Параметры диастолической функции левого желудочка у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Параметры	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
IVRT, мс	72,4±2,5	84,8±1,2 ⁶	88,5±1,9 ³	89,0±2,0 ⁴	77,2±1,5 ¹²⁵
Е/А, у.е.	1,19±0,01	0,86±0,02 ⁶	0,82±0,03 ³	0,82±0,02 ⁴	1,03±0,06 ¹²⁵
DT, мс	187,5±2,05	229,3±1,10 ⁶	236,3±1,71 ³	237,4±1,19 ⁴	201,4±2,13 ¹⁵²

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶– различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

Относительно изменений параметров диастолической функции левого желудочка изменяются и варианты диастолической дисфункции (таблица 4.4). Так, если только у 46,2 % больных группы 3 имел место релаксационный тип диастолической дисфункции, то в группе 1 его частота составила уже 54,3% и у 4,3% появился псевдонормальный вариант. Из этого следует, что присутствие генетических механизмов формирования/прогрессирования ГБ приводит к дальнейшему увеличению релаксационных нарушений и появлению псевдонормализации. В подгруппах группы 2 отмечается еще большая частота релаксационных нарушений, чем в группе 1.

В настоящее время уточняются патофизиологические основы формирования диастолической дисфункции, среди которых основное значениеприобретают дисфункция гладкомышечных клетки нарушение их соотношения с объемом экстрацеллюлярного матрикса [72].

Таблица 4.4 – Варианты диастолической дисфункции у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Варианты	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Релаксационный	25(54,3%)	22(62,8%) ³	23(62,2%) ⁴	24(46,2%) ¹²⁵
Псевдонормальный	2(4,3%)	2(5,7%)	2(5,4%)	-
Рестриктивный	-	-	-	-

Примечания:

1.различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны.

Несколько исследований показали, что обратное развитие бессимптомного поражения органов-мишеней на фоне лечения отражает обусловленное последним снижение сердечно-сосудистой заболеваемости смертности [202]. Тем самым, врач получает важную информацию о том, удастся ли за счет выбранной тактики лечения более или менее эффективно улучшать прогноз конкретного пациента. Это было показано для индуцированного лечением обратного развития электрокардиографических признаков ГЛЖ (амплитудные критерии или критерии нагрузки), эхокардиографических признаков ГЛЖ и эхокардиографических индексов массы левого желудочка и размеров левого предсердия [74]. Многократно была также показана ассоциация между снижением частоты сердечно-сосудистых событий, замедлением прогрессирования поражения почек и снижением экскреции белков мочой как у больных диабетом, так и у пациентов бездиабета [124], хотя, особенно для МАУ, были получены и противоположные результаты [125]. Такие же результаты были получены и в недавно проведенном разделе анализа исследования ACCOMPLISH, в котором комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция более эффективно, чем комбинация ингибитора АПФ

с диуретиком, предотвращала удвоение уровня креатинина сыворотки или развитие терминальной стадии почечной недостаточности, хотя и в меньшей степени снижала протеинурию. С другой стороны, в недавнем анализе исследования ELSA не удалось четко доказать, что снижение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии является предиктором снижения сердечно-сосудистых событий, возможно, потому, что эти изменения минимальны, и их влияние маскируется большими индивидуальными различиями [220].

4.3 Лабораторные маркеры миокардиального ремоделирования

ММР-1 (также известная как интерстициальная коллагеназа, коллагеназа позвоночника, фибробластов и коллагеназа I) синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Синтез ММР-1 стимулируется различными агентами, например, эпидермальным фактором роста, цитокинами и фактором некроза опухолей-альфа (TNF- α), а также химическими соединениями, такими как цАМФ и эфирами фторбола. ММР-1 ингибируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (Tissue inhibitors of metalloproteinases — TIMP-1 и -2), а также α 2-макроглобулином [101, 108]. ММР-1 принимает участие в деградации коллагена и, следовательно, в процессе ремоделирования внеклеточного матрикса. Повышенный уровень ММР-1 определяют при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, остеоартрит, различные опухоли, изъязвление роговицы, воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, аневризма и стеноз аорты, наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз [130]. К тому же ММР-1 может также расщеплять другие субстраты: казеин, желатин, энтактин и линкпротеин хряща. Известно, что значительную активность ММР-1 проявляет в микроокружении ран, где продуцируется фибробластами, макрофагами и другими клетками грануляционной ткани. Имеются данные о повышенном уровне экспрессии ММР-1 в гладкомышечных клетках сосудов при атеросклерозе [102]. Уровень ММР-1 при различных патологических состояниях является наиболее

часто изучаемым. Важно заметить, что ММР-1, являющаяся центральной по важности для феномена регрессии капиллярных трубок, описанного в этом исследовании, также регулирует редукцию желез эндометрия в ходе менструального цикла. В этом случае регрессия как эндометриальной, так и сосудистой тканей коррелирует с максимальной экспрессией ММР-1. Это предполагает вовлечение ММР-1 в качестве ключевого фактора регрессии тканей у человека. ММР-1 проявляет свою активность, оказывая влияние на инвазию и прогрессию опухоли. Показана новая функция ММР-1, которая регулирует регрессию сосудов в трехмерных компонентах внеклеточного матрикса. Способность различных сериновых протеаз инициировать активацию ММР ведет к протеолизу коллагена, внеклеточного матрикса и регрессии ткани.

В организме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными MMPs, в виде секреции клетками стромы тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса. TIMP представляют собой белки небольшого размера, способные формировать нековалентные комплексы со многими членами семейства матриксных металлопротеаз. Кроме TIMPs ингибировать металлопротеиназы могут различные макроглобулины (α 1-макроглобулин, α 1-ингибитор-3) [185]. Концентрация TIMP обычно зависит от концентрации ММР в тканях и внеклеточной жидкости, ограничивая таким образом протеолитическую активность в фокальном околоклеточном пространстве. Имеются четыре известных TIMP (TIMP 1-4). Все TIMP состоят из двух доменов, фиксируемых шестью дисульфидными связями. Один домен в основном ответственен за ингибирование, в то время как другой домен может связываться с про-желатиназами, а также стимулировать клеточную пролиферацию. Все соединительные ткани содержат TIMP. TIMP действуют как ключевые ингибиторы MMPs в тканях путем связывания в активном сайте и формирования стабильного, инактивного комплекса фермент-ингибитор. TIMP отличаются в своей специфичности ингибирования желатиназ, с наибольшей активностью TIMP-2 к ММР-2, и TIMP-1, преимущественно связывающейся с

ММР-9. Дополнительно некоторые TIMP обладают активностью, способствующей росту, которая не зависит от их ингибиторной функции в отношении ММР и также апоптоз-индуцирующими свойствами (например, TIMP-3). Транскрипция TIMP регулируется теми же цитокинами и факторами роста, которые контролируют экспрессию ММР, а именно TGF- β , TNF- α , IL-1, IL-6, хотя часто посредством других путей. Другими эндогенными ингибиторами ММР являются плазменный белок α 2-макроглобулин и поверхностный ингибитор MMPs, RECK-ингибитор. Особо следует отметить роль TIMP в ангиогенезе [153, 171]. Так, TIMP-2 обладает двумя типами антиангиогенной активности, которые могут дополнять друг друга. Первая представлена ММР-зависимой ингибиторной активностью, которая может ингибировать только эмбриональную неоваскуляризацию, и вторая представлена ММР-независимым механизмом, который ингибирует и нормальный ангиогенез, и митоген-опосредованный ангиогенез *in vivo*. Регуляция активности ММР достигается на транскрипционном уровне, также, как и семейством эндогенных ингибиторов, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Сдвиг протеолитического баланса в сторону активности MMPs показал их принципиальную роль в регуляции ангиогенеза, так же как в росте и метастазировании опухолей. Несмотря на то, что общепринятым считается ингибирование всеми тремя типами TIMP (TIMP-1, 2, 3) активности MMPs и миграции эндотелиальных клеток, стимулированных ангиогенными митогенами, эти ингибиторы отличаются по своей способности регулировать другие процессы ангиогенеза. TIMP-1 представляет собой белок массой 28,50 кДа, определяемый во многих тканях. Основные места экспрессии TIMP-1 находятся в яичниках и костной ткани. Регуляторные функции TIMP-1 еще не до конца изучены. Показано, что TIMP-1 ингибирует развитие опухоли, метастазирование и ангиогенез. С другой стороны, для TIMP-1 описана и антиапоптотическая активность. TIMP-1 стимулирует синтез MMP-1 в фибробластах, очевидно, по механизму отрицательной обратной связи [217].

Как следует из результатов анализа уровней MMP-1 и TIMP-1, в группе 3 наблюдалось статистически значимое снижение концентрации в сыворотке крови

ТИМР-1 и увеличение ММР-1 (таблица 4.5). 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 и группы 1. Из представленных результатов можно резюмировать, что диспропорция уровней ММР-1 и ТИМР-1 находится в прямой зависимости не только от присутствия генетических механизмов в формировании гипертензивного синдрома, но и зависит от достижения или не достижения целевого уровня АД.

Таблица 4.5 – Уровни ММР-1 и ТИМР-1 у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Уровни ММР-1 и ТИМР-1	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
			подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
ТИМР-1, нг/мл	90,0±1,33	72,9±1,95 ⁶	66,0±1,18 ³	67,1±1,24 ⁴	80,6±1,60 ¹²⁵
ММР-1, нм/мл	56,6±1,50	78,8±1,17 ⁶	84,6±1,20 ³	85,3±1,36 ⁴	66,1±1,08 ¹²⁵

Примечания:

1. различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически не достоверны,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и группой 1 статистически достоверны.

Кроме того, у представителей различных групп больных имелись разные факторы, оказывающие влияние на формирование диастолической дисфункции (рисунок 4.1). У представителей группы 3 факторами, оказывающими влияние на формирование диастолической дисфункции, были: стадия и степень ГБ, семейный анамнез ГБ, наличие ГЛЖ, симпатическая гиперактивность, гипехолестеринемия, уровень альдостерона, адреналина, ангиотензина и оксида азота крови. У представителей подгруппы 2Б таковыми явились: возраст, пол, стадия и степень ГБ, длительность ГБ, дебют гипертензии в молодом возрасте, семейный анамнез

по ГБ, исходная тахикардия, ГЛЖ, желудочковые аритмии, симпатическая гиперактивность, гиперхолестеринемия, гиперальдостеронемия, гиперангиотензинемия, гиперадrenalурия.

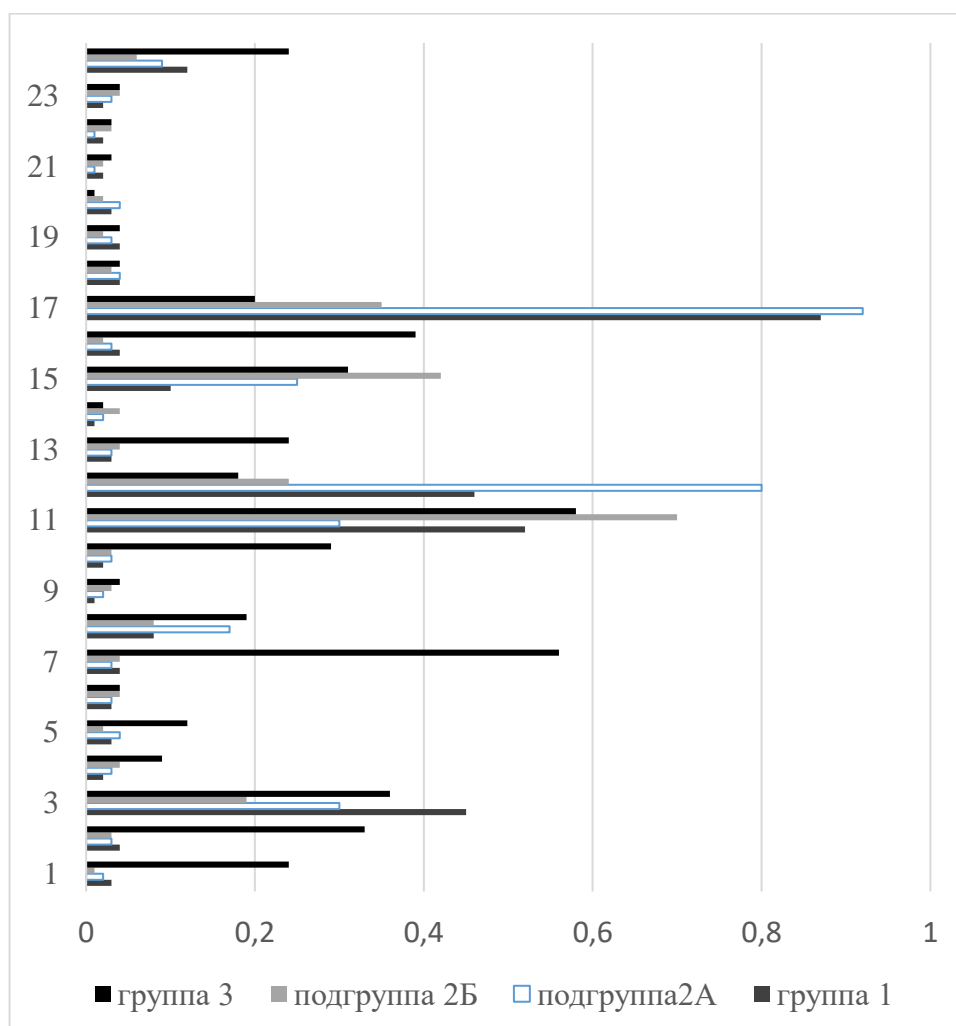


Рисунок 4.1 – Достоверность влияния отдельных факторов на формирование диастолической дисфункции у больных разных групп(р)

Примечание. 1 – возраст, 2 – пол, 3 – длительность АГ, 4 – стадия ГБ, 5 – степень ГБ, 6 – длительность ГБ, 7 – дебют ГБ в молодом возрасте, 8 – избыточная масса тела, 9 – семейный анамнез ГБ, 10 – исходная тахикардия, 11 – гипертензивные кризы, 12 – суправентрикулярные нарушения ритма, 13 – желудочковые нарушения ритма, 14 – ГЛЖ, 15 – дилатация левого предсердия, 16 – преимущественно ночной тип суточного колебания АД (Night-peaker), 17 – пульсовое давление, 18 – гиперактивность симпатической нервной системы, 19 – гиперхолестеринемия, 20 – уровень альдостерона крови, 21 – уровень ангиотензина крови, 22 – уровень адреналина/норадреналина в моче, 23 – уровень оксида азота крови, 24 – уровень мочевой кислоты крови.

Для представителей подгруппы 2А факторами, влияющими на формирование диастолической дисфункции, были: пол, возраст, степень ГБ, длительность ГБ, дебют в молодом возрасте, семейный анамнез ГБ, гиперангиотензиногенемия, гиперадrenalурия. У представителей группы 1 таковыми явились: возраст, стадия ГБ, исходная тахикардия, ГЛЖ.

Таким образом, 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.

ГЛАВА 5

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В таблице 5.1 представлена динамика клинических проявлений у больных на фоне различных режимов лечения.

Таблица 5.1 – Динамика клинических проявлений у молодых больных генетически индуцированной ГБ на фоне различных режимов лечения

Клинические проявления	Этапы обследования	Группа 1 (n _I =46) (n _{II} =40)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n _I =52) (n _{II} =50)
			подгруппа 2А (n _I =35) (n _{II} =26)	подгруппа 2Б (n _I =37) (n _{II} =31)	
Головная боль	I	5(10,9%)	12(34,3%) ³	11(29,7%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
	II	2(5,0%) ⁶	10(38,5%)	7(22,6%) ⁶⁷	-
Сердцебиение	I	5(10,9%)	21(60,0%) ³	22(59,5%) ⁴	3(5,8%) ¹²⁵
	II	2(5,0%) ⁶	14(53,8%) ⁶	10(32,2%) ⁶⁷	-
Кардиалгии	I	9(19,6%)	25(71,4%)	24(64,9%)	2(3,8%)
	II	3(7,5%) ⁶	20(55,6%) ⁶	16(51,6%) ⁶⁷	1(1,9%)
Нарушение ритма	I	6(13,0%)	21(60,0%) ³	22(59,5%) ⁴	4(7,7%) ¹²⁵
	II	3(7,5%) ⁶	17(65,4%) ⁶	12(38,7%) ⁶⁷	2(3,8%) ⁶
Обмороки	I	3(6,5%)	1(2,8%) ³	1(2,7%) ⁴	2(3,8%)
	II	-	-	-	-
Отсутствие жалоб	I	18(39,1%)	6(17,1%) ³	7(18,9%) ⁴	24(46,1%) ¹²⁵
	II	28(70,0%) ⁶	12(46,1%) ⁶	17(54,8%) ⁶⁷	35(70,0%) ⁶

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 1 год,

2. На этапе обследования I и этапе II представлен % по отношению к количеству больных при исходном исследовании и через 1 год,

3. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Как представлено в таблице 5.1, частота симптомов гипертензивного синдрома у представителей группы 3 на фоне лечения активно редуцировала. Это, в первую очередь, относится к таким жалобам, как головная боль, сердцебиение и обмороки. При этом частота бессимптомного течения ГБ в этой группе возросла с 46,1 до 70% (разница – 23,9%). В группе 3 уменьшение частоты жалоб также имело место, однако не столь интенсивно, как в группе 1. В группе 3 полностью исчезли обмороки. Большинство же жалоб уменьшилось, по крайней мере, вдвое. При этом частота бессимптомного течения болезни выросла с 39,1 до 70,0% (разница – 30,9%). Относительно подгруппы 2А можно утверждать, что достоверный регресс касался таких проявлений, как: сердцебиение, кардиалгии, перебои в работе сердца. В отличие от предыдущих групп 1 и 3, в этой подгруппе частота отсутствия жалоб выросла с 17,1 до 46,1% (разница – 29,0%). В подгруппе 2Б регресс симптомов был не только более интенсивным, чем в подгруппе 2А, но и во всех без исключения случаях статистически достоверным. Частота бессимптомного течения на фоне лечения в подгруппе 2А выросла с 18,9 до 54,8% (разница – 35,9%).

Анализ динамики частоты гипертензивных кризов на фоне различных режимов лечения продемонстрировал полное отсутствие (т.е. реверсию) кризов на 2-м этапе лечения в группе 3 и частичную реверсию (только по осложненным кризам) в группе 3 (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Динамика частоты и типов гипертензивных кризов у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Гипертензивные кризы	Этапы обследования	Группа 1 (n _I =46) (n _{II} =40)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n _I =52) (n _{II} =50)
			подгруппа 2А (n _I =35) (n _{II} =26)	подгруппа 2Б (n _I =37) (n _{II} =31)	
Неосложненный	I	2(4,3%)	12(34,3%) ³	13(35,1%) ⁴	6(11,5%) ¹²⁵
	II	1(2,5%)	5(13,9%) ³⁶	1(3,2%) ⁶⁷	-

Продолжение табл. 5.2

Осложненный	I	1(2,2%)	9(25,7%)	11(29,7%) ⁴	2(3,8%) ¹²
	II	-	6(23,1%) ⁶	4(12,9%) ⁶⁷	-

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 1 год,
2. На этапе обследования I и этапе II представлен % по отношению к количеству больных при исходном исследовании и через 1 год,
3. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

В подгруппах 2-ой группы полная реверсия не получена, но имело место достоверное снижение частоты обоих типов кризов, причем в большей степени такие изменения наблюдались в подгруппе 2А. Анализ частоты нарушений сердечного ритма на фоне лечения продемонстрировал полную реверсию в группе 3 сочетанной экстрасистолии и пароксизмов фибрилляции предсердий (табл. 5.3).

Таблица 5.3–Динамика нарушений сердечного ритма у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Нарушения сердечного ритма	Этапы обсле дован ия	Группа 1 (n _I =46) (n _{II} =40)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n _I =52) (n _{II} =50)
			подгруппа 2А (n _I =35) (n _{II} =26)	подгруппа 2Б (n _I =37) (n _{II} =31)	
Суправентрику лярная экстрасистолия	I	8(17,4%)	12(34,3%) ³	13(35,1%) ⁴	6(11,3%) ¹²⁵
	II	4(10,0%) ⁶	9(25,0%) ⁶	5(16,1%) ⁶⁷	1(2,0%) ⁶
Желудочковая экстрасистолия	I	4(8,7%)	6(17,1%) ³	7(18,9%) ⁴	4(7,7%) ¹²
	II	3(7,5%)	4(11,1%) ⁶	3(9,7%) ⁶	1(2,0%) ⁶
Сочетанная экстрасистолия	I	2(4,3%)	6(17,1%) ³	6(16,2%) ⁴	2(3,8%) ¹²
	II	1(2,5%)	5(19,2%)	3(9,7%) ⁶⁷	-
Пароксизмы фибрилляции предсердий	I	4(8,7%)	6(17,1%) ³	7(18,9%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
	II	3(7,5%)	5(19,2%)	3(9,7%) ⁶⁷	-

Продолжение табл. 5.3

Синусовая тахикардия	I	20(43,5%)	28(80,0%) ³	29(78,4%) ⁴	15(28,8%) ²¹⁵
	II	10(25,0%) ⁶	24(92,3%) ⁶	13(41,9%) ⁶⁷	3(6,0%) ⁶
Синусовая аритмия	I	18(39,1%)	21(60,0%) ³	22(59,5%) ⁴	7(13,5%) ¹²⁵
	II	8(20,0%) ⁶	17(65,4%) ⁶	13(41,9%) ⁶⁷	5(10,0%) ⁶

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 1 год,
2. На этапе обследования I и этапе II представлен % по отношению к количеству больных при исходном исследовании и через 1 год,
3. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Как следует из таблицы 5.3, в группе 1 лечение успешно уменьшило суправентрикулярную экстрасистолию, синусовую тахикардию и аритмию. В подгруппе 2А статистически значимое снижение частоты наблюдалось для таких нарушений, 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 экстрасистолии, их сочетанного варианта, синусовой тахикардии и аритмии. Таким образом, годичное лечение показало, что у больных ГБ с генетическим полиморфизмом ГГТ как компонент продолжительного немедикаментозного лечения, позволяет получить дополнительный (кроме гипотензивного) антиаритмический эффект.

Данные динамического ЭхоКГ-исследования с разницей в 1 год показали отсутствие динамики нарушений в группе 3 за исключением регрессирования размеров левого желудочка и диастолической дисфункции, что указывает на потенциальную обратимость нарушений в отсутствии явного органического компонента, делающего последнее невозможным (таблица 5.4). В группе

1,несмотря на достижение целевого АД, продолжались процессы миокардиального ремоделирования (дилатация левого предсердия, гипертрофические процессы, диастолические нарушения) [19, 38, 108, 118, 174].

В подгруппе 2А таковые нарушения были более интенсивными. Это касалось как прогрессирующего увеличения частоты левосторонней атриодилатации, так и процессов гипертрофии левого желудочка, дилатации левого желудочка и диастолических нарушений, частота которых в этой подгруппе, как и предыдущей группе,составила уже 100%. В подгруппе 2Б имела место тенденция к возрастанию частоты атриодилатации, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, что по интенсивности процессов напоминает тенденции в группе 1. При этом частота диастолических нарушений в отличие от группы 1 и подгруппы 2А составляла 96,8%.

Таблица 5.4 – Динамика ЭхоКГ нарушений у молодых больных генетически индуцированной ГБ

ЭхоКГ- нарушения	Этапы обслед ования	Группа 1 (n _I =46) (n _{II} =40)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n _I =52) (n _{II} =50)
			подгруппа 2А (n _I =35) (n _{II} =26)	подгруппа 2Б (n _I =37) (n _{II} =31)	
Дилатация левого предсердия	I	10(21,7%)	14(40,0%) ³	15(40,5%) ⁴	5(9,6%) ¹²⁵
	II	11(27,5%)	19(73,1%)	16(51,6%) ⁷	5(10,0%)
Гипертрофия МЖП	I	11(23,9%)	12(34,3%)	13(35,1%) ⁴	7(13,5%) ¹²⁵
	II	12(30,0%)	17(65,4%) ⁶	16(51,6%) ⁶	7(14,0%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	I	19(41,3%)	23(65,7%) ³	24(64,9%) ⁴	15(28,8%) ²⁵
	II	21(52,5%) ⁶	26(100%) ⁶	24(77,4%) ⁷	15(30,0%)
Дилатация левого желудочка	I	9(19,6%)	10(28,6%)	11(29,7%) ⁴	6(11,5%) ¹²⁵
	II	9(22,5%)	12(46,1%) ⁶	11(35,5%) ⁷	3(6,0%)
Диастоличес кая дисфункция	I	42(91,3%)	33(94,3%) ³	34(91,9%) ⁴	36(69,2%) ¹²⁵
	II	40(100%) ⁶	26(100%) ⁶	30(96,8%) ⁶⁷	26(52,0%)

Примечания:

- 1.Этапы обследования: I– до лечения,II – через 1 год,
- 2.На этапе обследования I и этапе II представлен % по отношению к количеству больных при исходном исследовании и через 1 год,
3. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3

статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны,⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Таблица 5.5 содержит цифровые (абсолютные) значения различных параметров variability АД. Как оказалось, в группе 3 среднесуточные величины систолического и диастолического АД, а также дневные и ночные параметры давления вернулись к оптимальным значениям, мало отличимым от группы здоровых людей. В группе 1 величины всех параметров давления были достоверно выше, чем в группе 3, при этом большая часть их них не соответствовала здоровым, хотя средние величины АД и были ниже 140 мм рт.ст.

Таблица 5.5–Динамика основных показателей суточной variability АД у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Показатели суточной variability и АД	Этапы обследования	Здоровые (n=30)	Группа 1	Группа 2		Группа 3
				подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
Среднесуточное САД	I	127,0±2,2	135,6±1,8 ⁶	159,1±0,9 ³⁶	160,2±0,4 ⁴⁶	146,9±1,5 ¹²⁵⁶
	II		130,2±1,5 ⁷	150,1±0,8 ⁶⁷	131,2±0,6 ⁷⁸⁶	122,4±1,1 ⁶
Среднесуточное ДАД	I	77,0±1,8	86,7±0,7 ⁶	125,3±1,4 ³⁶	125,0±1,3 ⁴⁶	100,5±1,6 ¹²⁵⁶
	II		86,0±0,8 ⁶⁷	115,9±1,2 ⁶⁷	95,2±1,0 ⁷⁸⁶	81,0±1,9 ⁶
Среднедневное САД	I	130,1±1,7	137,1±1,4 ⁶	155,8±0,3 ³⁶	155,3±0,8 ⁴⁶	145,0±1,3 ¹²⁵⁶
	II		139,2±2,0 ⁶	153,1±1,5 ⁶⁷	130,0±2,2 ⁷⁸⁶	126,9±2,4
Среднедневное ДАД	I	85,6±1,0	95,4±1,3 ⁶	123,1±1,2 ³⁶	122,7±0,5 ⁴⁶	98,9±0,8 ¹²⁵⁶
	II		88,3±0,9 ⁶⁷	124,0±0,4 ⁶	90,2±0,2 ⁷⁸⁶	85,6±0,3
Средненочное САД	I	108,2±2,6	122,3±2,0 ⁶	168,9±2,1 ³⁶	170,7±1,9 ⁴⁶	159,8±2,5 ¹²⁵⁶
	II		120,1±1,8 ⁶	169,1±2,6 ⁶	136,0±1,3 ⁷⁸⁶	118,2±1,8 ⁶
Средненочное ДАД	I	70,1±1,8	90,1±0,6 ⁶	130,8±1,3 ³⁶	131,1±1,9 ⁴⁶	125,3±1,2 ¹²⁵⁶
	II		89,1±0,5 ⁶	131,2±1,9 ⁶	92,1±2,0 ⁷⁸⁶	77,0±1,4 ⁶

Примечания:

1. Этапы обследования: I– до лечения, II – через 1 год,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵ – различия аналогичных показателей между группой

1 и группой 3 статистически достоверны,⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и группами больных статистически достоверны,⁷ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны,⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

По результатам лечения в подгруппе 2А не было достигнуто целевого АД. Это в равной степени касается всех параметров. При этом, если дневные результаты в большей степени приближались к граничным данным, то параметры ночью, напротив, существенно отдалялись от граничных величин. Все это указывает на неоптимальные режимы лечения (неоптимальные препараты, их классы, комбинации, кратность и дозы). Напротив, в подгруппе 2Б в отличие от аналогичных значений в подгруппе 2А, различия между этапами 1 и 2 не только были статистически достоверно ниже, но и результаты лечения по большинству значений приближались к цифровым показателям у пациентов группы 1.

Относительно влияния лечения на суточные биоритмы колебания АД следует сказать, что если в группе 3 наблюдалась отчетливая позитивная динамика в виде достоверного прироста числа Dipper пациентов и сокращения Non-dipper и исчезновения Night-peaker, то в группе 1 динамики первых двух типов вообще не установлено на фоне исчезновения Night-peaker и Over (hyper)-dipper пациентов (таблица 5.6).

Таблица 5.6–Динамика типов суточной вариабельности АД у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Типы	Этапы обследования	Здоровые (n=30)	Группа 1 (n _I =46) (n _{II} =40)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n _I =52) (n _{II} =50)
				подгруппа 2А (n _I =35) (n _{II} =26)	подгруппа 2Б (n _I =37) (n _{II} =31)	
Dipper	I	20(66,7%)	7(15,2%) ⁶	3(8,6%) ³	4(10,8%) ⁴⁶	9(17,1%) ¹²⁵⁶
	II		7(17,5%) ⁶	1(3,8%) ⁶⁷	9(29,0%) ⁶⁷⁸	17(34,0%) ⁶⁷
Non-dipper	I	7(23,3%)	32(69,6%) ⁶	18(51,4%) ³	18(48,6%) ⁴⁶	36(73,1%) ¹²⁵⁶
	II		33(82,5%) ⁶	15(57,7%) ⁶⁷	18(58,1%) ⁶	33(66,0%) ⁶⁷
Over (hyper)-dipper	I	3(10,0%)	1(2,2%) ⁶	-	-	3(5,7%) ⁵⁶
	II		-	-	2(6,4%)	2(4,0%)
Night-peaker	I	-	6(13,0%)	14(40,0%) ³	15(40,5%) ⁴	2(3,8%) ¹²⁵
	II		-	8(30,8%) ⁷	2(6,4%) ⁷⁸	-

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 3,5 года,
2. На этапе обследования I и этапе II представлен % по отношению к количеству больных при исходном исследовании и через 3,5 года,
3. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и больных статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Как представлено в таблице 5.6, в подгруппе 2А число Dipper, Non-dipper и Night-peaker больных достоверно снизилось. В подгруппе 2Б численность представителей Dipper типа увеличилась, Non-dipper – осталась без изменений, Night-peaker – снизилась и появилась Over (hyper)-dipper. Из чего следует, что ГГТ, как компонент комплексной антигипертензивной программы, способствует не только более интенсивному снижению как преимущественно дневного, так (в меньшей степени) и ночного АД, но и приближению суточных колебаний давления к физиологическому.

ОПСС является важным параметром, отражающим состояние периферического кровообращения, тем более, что в комплексную антигипертензивную программу входят компоненты, ухудшающие периферический кровоток. К ним относятся, прежде всего, бета-адреноблокаторы. Безусловно, большинство антагонистов кальциевых каналов, большей частью производные бензодиазепинов, обладают свойством периферической артериальной вазодилатации [58]. В этом контексте ГГТ является направлением, противостоящим не только базовому патогенетическому механизму гипертензии при генетически индуцированной ГБ, но и как компенсирующий механизм, противостоящий основным периферическим эффектам БАБ. Как видно из таблицы 5.7, комбинированное лечение [104, 105] с использованием ГГТ позволило

получить дополнительный периферический сосудистый эффект в виде снижения ОПСС по сравнению с группой традиционного медикаментозного лечения (подгруппа 2А). Вместе с тем, в подгруппе 2Б хотя результаты и не достигли аналогичных значений у здоровых, вместе с тем, они приблизились к значениям группы 3.

Таблица 5.7–Динамика ОПСС у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Этапы обследования	Здоровые	Группа 1	Группа 2		Группа 3
			подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
I	915,0±1,13	1033,2±1,81 ⁶	1044,2±1,24 ³⁶	1045,3±1,41 ⁴⁶	1014,1±1,58 ¹²⁵⁶
II		988,2±0,24 ⁶⁷	991,5±1,30 ⁶⁷	966,7±1,77 ⁶⁷⁸	945,6±1,94 ⁶⁷

Примечания:

1. Этапы обследования: I– до лечения, II – через 1 год,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и больных статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Динамика липидных показателей представлена в таблице 5.8, из которой следует, что в группе 3 уровень ОХ достиг аналогичного значения у здоровых. Напротив, в группе 1 имела место лишь тенденция понижения, но не достигшая нормативных значений. Аналогичная динамика имела место и в подгруппе 2А. В подгруппе 2Б различия между этапами были статистически значимыми, хотя при сравнении между группами на 2-м этапе достоверных различия не получено, за исключением различий с группой 3. Аналогичные изменения касались и сывороточного уровня ТГ. Так, в группе 3 величина данного показателя достигла значения здоровых. В группе 1 и подгруппе 2А уровни ТГ не соответствовали здоровым. Только в подгруппе 2Б концентрация ТГ сравнялась с аналогичными

референтными значениями. Из представленных данных можно сделать вывод о том, что у больных ГБ с генетическими маркерами, участвующими в патогенетических механизмах, липидные нарушения более тяжелые, чем у больных без таковых нарушений [38]. При этом ГГТ обладает весьма слабым антиатерогенным эффектом, потенцируемым основной базисной антиатерогенной терапией. В этой связи, она не может рассматриваться в качестве самостоятельного корректирующего метода [68].

Таблица 5.8 – Динамика липидных параметров у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Показатели	Этапы обследования	Здоровые	Группа 1	Группа 2		Группа 3
				подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
ОХ (ммоль/л)	I	4,6±0,02	5,6±0,03 ⁶	6,0±0,01 ³	6,1±0,06 ⁴⁶	5,0±0,04 ¹²⁵⁶
	II		5,2±0,07 ⁶⁷	5,5±0,03 ⁶⁷	5,0±0,05 ⁶⁷⁸	4,6±0,02 ⁷
ТГ (ммоль/л)	I	0,9±0,03	1,3±0,02 ⁶	1,3±0,05 ⁶	1,3±0,02 ⁶	1,0±0,03 ¹²
	II		1,1±0,01 ⁶	1,2±0,04 ⁶	1,0±0,03 ⁶⁷⁸	0,9±0,04

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 1 год,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и больных статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

У больных с негативными генетическими механизмами формирования ГБ отмечено неинтенсивное, хотя и достоверное регрессирование гиперангиотензинемии и гиперальдостеронемии (таблица 5.9).

В группе 1 интенсивность регресса показателей сопоставима с группой 1. В подгруппе 2А имела место только тенденция снижения уровня ангиотензина-2 на фоне достоверного снижения уровня альдостерона. Следует подчеркнуть, что комбинированное лечение с использованием ГГТ в подгруппе 2Б приводило к

более интенсивному и статистически достоверному угнетению продукции ангиотензина и альдостерона как базовых механизмов формирования гипертензивного синдрома.

Таблица 5.9 – Динамика ангиотензина-2 и альдостерона крови у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Показатели	Этапы обследования	Здоровые	Группа 1	Группа 2		Группа 3
				подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
Ангиотензин-2, пмоль/л	I	70,0±0,7	80,2±0,5 ⁶	84,6±0,9 ³⁶	84,5±1,1 ⁴⁶	75,3±0,6 ¹²⁵⁶
	II		71,0±0,6 ⁷	83,0±0,8 ⁶	69,5±1,0 ⁶⁷⁸	71,2±0,8 ⁷
Альдостерон, пмоль/л	I	166,5±2,3	178,5±1,9 ⁶	185,2±1,3 ³⁶	186,0±2,0 ⁴⁶	171,0±2,1 ¹²⁵
	II		170,2±1,2 ⁶⁷	181,0±0,7 ⁶⁷	168,4±1,3 ⁶⁷⁸	168,0±1,8 ⁶⁷

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 1 год,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и больных статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Изменений уровней катехоламинов в моче в группе 3 не отмечено как по отношению к исходным значениям, так и группе здоровых (таблица 5.10). В группе 1 установлена тенденция снижения адреналина мочи и достоверного уменьшения уровня норадреналина мочи. В подгруппе 2А уровень адреналина не изменился, а норадреналина мочи – достоверно снизился. В подгруппе 2Б наблюдалась депрессия катехоламинов мочи, причем по интенсивности угнетения их экскреции она приближалась к значениям группы 1.

Таблица 5.10 – Динамика катехоламинурии у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Катехоламины	Этапы обследования	Здоровые	Группа 1	Группа 2		Группа 3
				подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
Адреналин мочи, мкг/сутки	I	10,8±0,7	15,2±0,5 ⁵⁶	18,2±0,3 ³⁶	18,0±0,1 ⁴⁶	12,3±0,2 ¹²⁶
	II		14,3±0,9 ⁶	18,0±0,5 ⁶	15,0±1,7 ⁶⁷⁸	12,1±0,4 ⁶
Норадреналин мочи, мкг/сутки	I	29,2±1,0	35,0±1,3 ⁵⁶	37,2±0,9 ³⁶	37,6±0,6 ⁴⁶	30,3±0,7 ¹²
	II		33,2±1,2 ⁶⁷	36,8±1,3 ⁶	32,1±1,4 ⁶⁷⁸	30,1±0,9

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 1 год,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и больных статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Несмотря на довольно активное снижение уровней ЭТ-1, ТхА2 и увеличение оксида азота в группе 3, их значения так и не достигли соответствующих показателей в группе здоровых людей (таблица 5.11). Напротив, в группе 1 динамика их изменений не прослеживалась вообще. 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 этом механизме. Среди них и периферическая вазодилатация и более значимое снижение АД, в т.ч. преимущественно ночью, и комплекс метаболических проявлений.

Таблица 5.11–Динамика маркеров вазодилатации и вазоспазма у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Маркеры	Этапы обследования	Здоровые	Группа 1	Группа 2		Группа 3
				подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
ЭТ-1, пг/мл	I	3,8±0,01	7,4±0,02 ⁶	9,8±0,04 ³⁶	9,9±0,05 ⁴⁶	5,0±0,02 ¹²⁵⁶
	II		7,3±0,06 ⁶	9,0±0,05 ⁶	6,0±0,03 ⁶⁷⁸	4,8±0,04 ⁶
ТхА2, нг/мл	I	9,0±0,19	12,9±0,10 ⁶	15,8±0,13 ³⁶	16,0±0,08 ⁶⁴	10,8±0,07 ¹²⁵
	II		12,0±0,09 ⁶	15,1±0,11 ⁶	10,2±0,09 ⁶⁷⁸	10,0±0,09
NO, мкмоль/л	I	12,5±0,04	7,8±0,05 ⁶	5,5±0,08 ³⁶	5,2±0,02 ⁴⁶	10,0±0,03 ¹²⁵⁶
	II		7,2±0,12 ⁶	5,8±0,07 ⁶	9,4±0,10 ⁶⁷⁸	10,3±0,06 ⁶

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 1 год,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и больных статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Динамика уратемии и его клиренса показала, что в группе 3 имела место только тенденция снижения гиперурикемии и клиренсового дефицита (таблица 5.12). В группе 1 такая тенденция была более очевидной. В подгруппе 2А уже получена достоверная разница между этапами лечения. Максимум изменений отмечено в подгруппе 2Б, при этом уровень мочевой кислоты достиг не только уровня контрольной группы, но и снизился ниже уровня референсного значения.

Таблица 5.12–Динамика сывороточного уровня мочевой кислоты и ее клиренса у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Показатели	Этапы обследования	Здоровые	Группа 1	Группа 2		Группа 3
				подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	I	398,9±1,33	415,2±1,50 ⁶	425,6±1,68 ³⁶	426,0±1,90 ⁴⁶	408,5±1,02 ¹²⁵⁶
	II		407,2±1,23 ⁶	411,9±1,39 ⁶	385,4±1,17 ⁶	400,1±1,33

Продолжение табл. 5.12

Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	I II	7,6±0,81	5,1±0,30 ⁶ 5,5±0,21 ⁶	4,5±0,11 ³⁶ 5,0±0,09 ⁶	4,4±0,22 ⁴ 6,4±0,08	7,0±0,09 ¹²⁵ 6,8±0,06
--	---------	----------	--	---	-----------------------------------	-------------------------------------

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 1 год,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей между группой здоровых и больных статистически достоверны, ⁷ – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны, ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Применение в комплексном антигипертензивном лечении сеансов ГГТ у больных с генетически индуцированной ГБ позволило значительно уменьшить частоту клинических проявлений (головной боли, сердцебиения, кардиалгии, нарушений ритма сердца), частоту осложненных и неосложненных гипертензивных кризов, тахикардального синдрома, суправентрикулярных (экстрасистол и ФП) и желудочковых нарушений сердечного ритма, замедлить (левоэстронная атриодилатация и гипертрофия) и частично реверсировать (нарушения диастолической функции левого желудочка) процессы миокардиального ремоделирования, оптимизировать параметры АД и приблизить его суточные колебания к физиологическим. Основными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе достигнутых клинических результатов, явились: потенцирование гиполипидемического эффекта статинов, снижение активности РААС и симпатoadреналовой систем, системная и периферическая артериальная и артериолярная вазодилатация, восстановление функции сосудистого эндотелия, снижение продукции и активация экскреции почками мочевой кислоты.

ГЛАВА 6

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

6.1 Сравнительная эффективность лечебных мероприятий у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Анализ результатов лечения проводился с учетом количества пациентов на момент окончания исследования. На протяжении года наблюдения пациенты выбывали из проекта по разным причинам, как в результате нежелания, так и неэффективности, побочных эффектов лечения, смены места проживания, утраты контактов и пр. В этой связи, в оценке эффективности лечения мы основывались на реальных результатах у больных, дошедших до окончания исследования.

Наилучшие результаты лечения, как и ожидалось, были получены в группе 3 и в меньшей степени – в группе 1 (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Сравнительная эффективность лечения молодых больных генетически индуцированной ГБ

Критерии эффективности	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=57)		Группа 3 (n=50)
		подгруппа 2А (n=26)	подгруппа 2Б (n=31)	
Ухудшение	1(2,5%)	3(11,5%) ³	1(3,2%)	-
Отсутствие динамики	10(25,0%)	8(30,8%) ³	7(22,6%) ⁶	10(20,0%) ¹
Незначительное улучшение	16(40,0%)	15(57,7%) ³	20(64,5%) ⁴⁶	20(40,0%) ¹²
Значительное улучшение	15(32,5%)	-	3(9,7%) ⁴	20(40,0%) ²⁵

Примечания:

1. В таблице представлен процент по отношению к численности больных в каждой группе наблюдения по состоянию на конец исследования,
- 2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б

статистически достоверны,⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппах 2А и 2Б статистически достоверны.

Как представлено в таблице 6.1, у больных группы 2 были установлены достоверные различия, которые касались всех без исключения параметров. Так, в подгруппе 2Б частота критериев «ухудшение» и «отсутствие динамики» была на 8,3 и 8,2% соответственно меньше, а частота критериев «незначительное улучшение» и «значительное улучшение» на 7,0 и 9,7% больше, чем в группе 2А. По результатам сравнения между подгруппами группы 2 получена статистически достоверная разница ($\chi^2=6,3$, $p=0,03$).

Основными причинами плановой госпитализации явились у представителей группы 3 необходимость в специальных/дополнительных методах исследования для исключения симптоматического характера АГ (26,9%) и развитие рефрактерности к лечению (15,4%) (таблица 6.2).

Следует отметить, что в других группах наблюдения 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 смены антигипертензивных препаратов была в 6 раз выше. Представленные данные свидетельствуют о более тяжелом течении гипертензивного синдрома, в т.ч. по причине рефрактерности.

Приверженность больных ГБ к терапии в России не превышает 50-60% и повышается только после развития осложнений, когда это уже не помогает значимо уменьшить риск плохого прогноза жизни, так как перенесенное осложнение становится агрессивным предиктором сердечно-сосудистой смертности [85]. Охват терапией мужчин, страдающих ГБ, в РФ составляет приблизительно 41,5%, то есть 58,5% нуждающихся вообще не получают необходимого лечения, а из тех, кто лечится, только 18% делают это регулярно. В течение 1 года лечения 64,9% пациентов прекращают принимать назначенные препараты, 8,2% самостоятельно изменяют лечение и только 26,9% строго

соблюдают рекомендации врачей.

Таблица 6.2 – Причины плановой госпитализации молодых больных генетически индуцированной ГБ

Причины плановой госпитализации	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=57)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Необходимость в специальных/дополнительных методах исследования для исключения симптоматического характера АГ	13(28,3%)	10(28,6%)	11(29,7%)	14(26,9%) ¹²
Трудности в подборе медикаментозной терапии	5(10,9%)	3(8,6%) ³	3(8,1%) ⁴	-
Исходная рефрактерность к лечению	9(19,6%)	7(20,0%)	8(21,6%)	-
Развитие рефрактерности в ходе лечения	15(32,6%)	10(28,6%) ³	6(16,2%) ⁴⁶	8(15,4%) ¹²⁵
Смена антигипертензивных препаратов или комбинаций по причине снижения/прекращения их эффективности	21(45,6%)	14(40,0%) ³	15(40,5%) ⁴	4(7,7%) ¹²⁵

Примечания:

1. в таблице представлен процент по отношению к исходному числу больных в каждой из групп по состоянию на начало исследования,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны,⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны,⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны,⁶–различия аналогичных показателей подгруппы 2А и 2Б статистически достоверны.

Таким образом, ГГТ как компонент комплексной лечебно-реабилитационной программы генетически индуцированной ГБ молодого возраста позволяет статистически достоверно улучшить эффективность лечения ($\chi^2=6,3$, $p=0,03$), а также снизить частоту рефрактерности, а, следовательно, потребности в изменении антигипертензивных схем в ходе наблюдения.

6.2 Приверженность к лечению молодых больных с генетически индуцированной ГБ

Низкая приверженность к лечению – еще более важная причина плохого контроля АД, так как она характерна для большого числа больных, и ее связь с персистированием высоких значений АД и высокого сердечно-сосудистого риска полностью подтверждена [85]. Низкую приверженность к лечению можно разделить на «прерывание» (пациенты, прерывающие лечение) и «недостаточный прием» (пациенты, которые принимают препараты нерегулярно, поздно или с повторяющимися короткими перерывами в приеме назначенных препаратов). Пациенты, прерывающие лечение, представляют собой большую проблему, так как они делают это обычно намеренно, и возобновить лечение после прерывания труднее. Однако пациенты с недостаточным приемом препаратов также имеют большую вероятность перейти в группу прерывающих лечение, поэтому выявлять их тоже важно.

Учитывая, что количество одновременно принимаемых антигипертензивных средств является важным фактором приверженности к лечению, мы провели сопоставление их среднего количества в разных группах наблюдения (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Динамика среднего количества таблетированных антигипертензивных препаратов у больных генетически индуцированной ГБ на фоне различных режимов лечения

Этапы исследования	Группа 1 (n _I =46) (n _{II} =40)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n _I =52) (n _{II} =50)
		подгруппа 2А (n _I =35) (n _{II} =26)	подгруппа 2Б (n _I =37) (n _{II} =31)	
I	4,0±0,03	4,8±0,04 ³	4,8±0,08 ⁴	1,5±0,06 ¹²⁵
II	4,0±0,05	5,5±0,02 ³	4,2±0,03 ⁶	1,5±0,03 ¹²⁵
Различия/колебания	0	+0,7	-0,6	0

Примечания:

1. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 1 год,

2.¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны,² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны,³ – различия аналогичных

показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴– различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵– различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶– различия аналогичных показателей подгруппы 2 А и 2 Б статистически достоверны.

Как следует из таблицы 6.3, в группе 3 среднее число таблетированных средств была в 2,5-3,0 раза меньше, чем в группах 1 и 2, что вполне логично объяснимо более тяжелым течением гипертензивного синдрома именно в категориях больных с генетически индуцированной ГБ. Кроме того, в подгруппах 2А и Б количество антигипертензивных препаратов было еще выше, чем в группе 1, что поясняется тем, что в группу 1 входили пациенты с достигнутым уровнем целевого АД, а в группу 2 – без такового. В динамике наблюдения количество препаратов в группе 1 и 3 не изменилось. В подгруппе 2А оно достоверно выросло, а в подгруппе 2Б – достоверно снизилось не только по отношению к исходному значению, но и аналогичному параметру в подгруппе 2А на 2-м этапе. В целом в подгруппе 2А прирост составил +0,7, а подгруппе 2Б – регресс -0,6 таблетки.

Таким образом, ГГТ как компонент комплексной лечебной программы позволила снизить суточное количество антигипертензивных препаратов за счет как центрального, так и периферического вазоактивного влияния, в основе которого лежат механизмы восстановления/активации образования оксида азота сосудистым эндотелием.

Следующим этапом исследования было изучение частоты применения отдельных классов антигипертензивных и прочих (статины и антиагреганты) препаратов (таблица 6.4). Оказалось, что в группе 3 наиболее часто применялись: БАБ (71,1%) и диуретики (30,7%). Кроме того, в этой же группе 73,1% больных получали антиагреганты и 46,1% – статины. В группе 2 наивысшая частота принадлежала: иАПФ (63,0%), антагонистам кальция (71,7%), диуретикам (54,3%). В этой группе уже 86,9% пациентов получали антиагреганты и 71,9% – статины.

Таблица 6.4 – Частота использования классов лекарственных средств у больных генетически индуцированной ГБ на фоне различных режимов лечения

Классы	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Бета-адреноблокаторы	20(43,5%)	24(68,6%) ³	21(56,7%) ⁴⁶	37(71,1%) ¹²⁵
Ингибиторы АПФ	29(63,0%)	33(94,3%) ³	30(81,1%) ⁴⁶	15(28,8%) ¹²⁵
Сартаны	15(32,6%)	11(31,4%)	14(37,8%) ⁶	15(28,8%) ¹²
Блокаторы медленных кальциевых каналов	33(71,7%)	35(100%) ³	29(78,4%) ⁴⁶	8(15,4%) ¹²⁵
Диуретики	25(54,3%)	30(85,7%) ³	23(62,2%) ⁴⁶	16(30,7%) ¹²⁵
Альфа-адреноблокаторы	7(15,2%)	11(31,4%) ³	5(13,5%) ⁴⁶	-
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	11(23,9%)	17(48,6%) ³	10(27,0%) ⁶	-
Антиагреганты	40(86,9%)	33(94,3%) ³	34(91,9%) ⁴	38(73,1%) ¹²⁵
Статины	33(71,7%)	32(91,4%) ³	32(86,5%) ⁴	24(46,1%) ¹²⁵

Примечания:

1. В таблице представлен процент по отношению к исходному числу больных в каждой из групп по состоянию на начало исследования,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей подгруппы 2 А и 2 Б статистически достоверны.

В подгруппах группы 2 частота основных классов различалась. Так, если в подгруппе 2А топовыми были БАБ (68,6%), иАПФ (94,3%), антагонисты кальция (100%), диуретики (85,7%), антиагреганты (94,3%) и статины (91,4%), то в подгруппе 2Б – БАБ (56,7%), иАПФ (81,1%), антагонисты кальция (78,4%), антиагреганты (91,9%) и статины (86,5%). Из полученных данных можно сделать вывод о том, что среди пациентов группы 3 преобладали классы лекарственных средств, которые применяются при нетяжелом течении АГ у лиц умеренного

кардиоваскулярного риска. Напротив, у представителей группы 1 терапия была более агрессивной. При сравнении между подгруппами группы 2 оказалось, что частота применения в группе 2А таких классов, как БАБ, диуретики, иАПФ, антагонистов кальция была выше, чем в подгруппе 2Б, что косвенно свидетельствует о более тяжелом течении у них гипертензивного синдрома, требующего более агрессивной терапии.

На эффективность лечения гипертензивного синдрома в группах 1 и подгруппах группы 2 влияли: иАПФ, сартаны, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы (таблица 6.5). В группе 1 таковыми являлись: БАБ, иАПФ, сартаны, диуретики.

Таблица 6.5 – Уровень достоверности влияния отдельных классов лекарственных средств на эффективность лечения гипертензивного синдрома

Классы	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Бета-адреноблокаторы	0,08	0,12	0,14	0,03
Ингибиторы АПФ	0,04	0,04	0,04	0,02
Сартаны	0,03	0,04	0,03	0,01
Блокаторы медленных кальциевых каналов	0,04	0,02	0,03	0,12
Диуретики	0,07	0,09	0,13	0,03
Альфа-адреноблокаторы	0,02	0,04	0,03	-
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	0,18	0,13	0,22	-
Антиагреганты	0,80	0,45	0,94	0,84
Статины	0,92	0,39	0,88	0,77

На кардиоваскулярный прогноз позитивно влияли следующие классы лекарственных средств: БАБ, иАПФ, сартаны, антиагреганты и статины, не зависимо от категории больных, тяжести течения гипертензивного синдрома, наличия/отсутствия позитивных генетических маркеров (см. табл. 6.6).

Таблица 6.6 – Уровень достоверности влияния отдельных классов лекарственных средств на кардиоваскулярный прогноз

Классы	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Бета-адреноблокаторы	0,04	0,03	0,03	0,04
Ингибиторы АПФ	0,03	0,03	0,04	0,03
Сартаны	0,04	0,04	0,02	0,03
Блокаторы медленных кальциевых каналов	0,12	0,20	0,14	0,02
Диуретики	0,18	0,10	0,19	0,09
Альфа-адреноблокаторы	0,24	0,30	0,16	-
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	0,08	0,11	0,24	-
Антиагреганты	0,02	0,03	0,01	0,04
Статины	0,01	0,02	0,01	0,03

Весьма важным моментом является выбор антигипертензивной комбинации, поскольку в большинстве случаев рассматриваемой категории больных целесообразно назначение именно такой терапии (таблица 6.7).

Для представителей группы 3 таковыми комбинациями антигипертензивных препаратов явились: диуретик + ингибитор АПФ и диуретик+ ингибитор АПФ / сартан + БАБ.

Для больных группы 1: диуретик+ингибитор АПФ + антагонист кальция, диуретик + ингибитор АПФ + альфа-2 адреноблокатор, диуретик+сартан+БАБ, диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ.

Для представителей подгруппы 2А и Б: диуретик+ингибитор АПФ+антагонист кальция, диуретик+ингибитор АПФ+антагонист кальция +БАБ, диуретик+ ингибитор АПФ+альфа-2 адреноблокатор, диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ.

Таблица 6.7–Уровень достоверности влияния комбинаций антигипертензивных препаратов на достижение оптимальных цифр АД

Комбинации антигипертензивных препаратов	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Диуретик+ингибитор АПФ	0,10	0,39	0,25	0,02
Диуретик+ингибитор АПФ+БАБ	0,06	0,09	0,16	0,01
Диуретик+ингибитор АПФ+антагонист кальция	0,04	0,04	0,04	-
Диуретик+ингибитор АПФ+антагонист кальция +БАБ	0,03	0,04	0,02	-
Диуретик+ингибитор АПФ+альфа-2 адреноблокатор	0,02	0,04	0,01	-
Диуретик+сартан+БАБ	0,04	0,09	0,17	0,03
Диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ	0,03	0,04	0,04	-

На эффективность лечебных мероприятий в группе 1 и 2 оказывали достоверное влияние: пол, возраст, длительность ГБ, преимущественно ночной характер гипертензии, ее диастолический характер, наличие желудочковых аритмий, признаки эндотелиальной дисфункции (таблица 6.8). Напротив, в группе больных 3 таковыми являлись: возраст, длительность ГБ, присутствие эндотелиальной дисфункции.

Таблица 6.8 – Уровень достоверности влияния отдельных факторов на эффективность лечения молодых больных с генетически индуцированной ГБ

Факторы	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=57)		Группа 3 (n=50)
		подгруппа 2А (n=26)	подгруппа 2Б(n=31)	
Пол	0,03	0,02	0,03	0,09
Возраст	0,02	0,04	0,03	0,03
Длительность гипертензивного синдрома	0,03	0,04	0,04	0,02
Преимущественно ночной	0,03	0,02	0,02	0,15

характер АГ				
Продолжение табл. 6.8				
Диастолический характер АГ	0,04	0,03	0,02	0,37
Дилатация левого предсердия	0,47	0,38	0,50	0,81
ГЛЖ	0,08	0,16	0,21	0,41
Диастолическая дисфункция	0,07	0,06	0,10	0,22
Желудочковые нарушения ритма	0,03	0,01	0,02	0,13
Суправентрикулярные аритмии	0,78	0,08	0,19	0,24
Гипер-/дислипидемия	0,07	0,14	0,24	0,17
Эндотелиальная дисфункция	0,03	0,02	0,01	0,04

Одним из наиболее важных моментов лечения ГБ является достижение целевого / оптимального давления. Мы провели анализ влияния различных режимов лечения на частоту данного показателя (таблица 6.9).

Оказалось, что в группе 1 таковыми были 3-х и 4-х компонентная терапия: диуретик+ингибитор АПФ+ α 2-адреноблокатор и диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ.

В подгруппе 2А: диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ, диуретик+ингибитор АПФ+ α 2 адреноблокатор.

В подгруппе 2Б: диуретик+ингибитор АПФ+ α 2 адреноблокатор, диуретик+сартан+БАБ, диуретик+сартан+антагонист кальция+БАБ.

Следует отметить, что в этой подгруппе в отличие от подгруппы 2А нередкими были случаи достижения целевого АД при использовании 3-х, а не 4-х компонентных комбинаций, что мы склонны относить за счет дополнительного антигипертензивного эффекта ГГТ. Напротив, в группе 3у 76,0% больных эффективной была комбинация диуретика и иАПФ. Относительно влияния терапии на суммарную частоту достижения целевого АД, то целесообразно отметить, что в группах 1 и 3 величина данного показателя составила 100%.

Таблица 6.9–Частота достижения целевых уровней АД в зависимости от комбинации антигипертензивных средств

Комбинации антигипертензивных препаратов	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=57)		Группа 3 (n=50)
		подгруппа 2А (n=26)	подгруппа 2Б (n=31)	
Диуретик+ингибитор АПФ	1(2,5%)	1(3,8%)	1(3,2%)	38(76,0%) ¹²⁵
Диуретик+ингибитор АПФ+БАБ	4(10,0%)	1(3,8%) ³	1(3,2%) ⁴	6(12,0%) ¹²⁵
Диуретик+ингибитор АПФ+антагонист кальция	5(12,5%)	2(7,7%) ³	3(9,7%) ⁴	-
Диуретик+ингибитор АПФ+антагонист кальция +БАБ	6(15,0%)	3(11,5%) ³	3(9,7%) ⁴	-
Диуретик+ ингибитор АПФ+α2 адреноблокатор	10(25,0%)	4(13,4%) ³	8(25,8%) ⁴⁶	-
Диуретик+сартан+БАБ	5(12,5%)	1(3,8%) ³	5(16,1%) ⁶	6(12,0%) ¹²
Диуретик+сартан+ антагонист кальция+БАБ	10(25,0%)	3(11,5%) ³	5(16,1%) ⁴⁶	-
Суммарная частота достижения целевых цифр АД	100%	53,8% ³	83,9% ⁴⁶	100%

Примечания: 1. В таблице представлен процент по отношению к числу больных в каждой из групп в конце исследования (через 1 год),

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей подгруппы 2 А и 2 Б статистически достоверны.

В подгруппе 2А – только 53,8%, а в подгруппе 2Б – 83,9%. Данный прирост, по нашему мнению, связан с мощным периферическим вазодилатирующим эффектом ГГТ.

Приверженность к лечению, выраженная в условных степенях, представлена в таблице 6.10, из которой следует, что в группе 1 она преимущественно была низкой (65,0%). В подгруппе 2А частота низкой приверженности снизилась до 53,8%. В подгруппе 2Б низкая приверженность

была наименьшей среди всех групп (33,5%), причем за этот счет выросла «умеренная» до 25,8% и «высокая» – до 38,7%.

Таблица 6.10 – Степень приверженности к лечению молодых больных с генетически индуцированной ГБ на фоне различных режимов лечения

Степень	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=57)		Группа 3 (n=50)
		подгруппа 2А (n=26)	подгруппа 2Б (n=31)	
Низкая	26(65,0%)	14(53,8%) ³	11(33,5%) ⁴⁶	20(40,0%) ¹²⁵
Умеренная	5(12,5%)	4(15,4%)	8(25,8%) ⁴⁶	18(36,0%) ¹²⁵
Высокая	9(22,5%)	8(30,8%)	12(38,7%) ⁴⁶	12(24,0%) ¹²⁵

Примечания:

1. В таблице представлен процент по отношению к числу выживших больных в конце исследования (через 1 год),

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей подгруппы 2 А и 2 Б статистически достоверны.

Основными причинами неоптимальной приверженности лечению явились (таблица 6.11): в группе 1 – пропуски в приеме лекарств и нарушения времени и последовательности приема, в подгруппе 2А – пропуски в приеме медикаментов, нарушения последовательности и времени приема, неоптимальные дозы/кратность приема, не оптимальные комбинации. В подгруппе 2Б таковыми причинами являлись: пропуски в приеме лекарств, нарушения последовательности приема и времени приема. В группе 3 причинами были: прием медикаментов по требованию (эпизодически, при ухудшении состояния) и пропуски в приеме лекарственных средств.

Таблица 6.11–Причины неоптимальной приверженности к лечению

Причины	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Пропуски в приеме медикаментов	10(21,7%)	7(20,0%)	5(13,5%) ⁴⁶	6(11,5%) ⁵
Прием медикаментов только по требованию или при ухудшении состояния	5(10,9%)	5(14,3%)	4(10,8%)	10(19,2%) ¹²⁵
Нарушения последовательности приема и времени приема	8(17,4%)	9(25,7%)	7(18,9%) ⁶	4(7,7%) ¹²⁵
Неоптимальные режимы и/дозы приема	3(6,5%)	7(20,0%) ³	5(13,5%) ⁴⁶	2(3,8%) ¹²
Неоптимальная комбинация антигипертензивных средств	4(8,7%)	8(22,9%) ³	4(10,8%) ⁶	2(3,8%) ¹²⁵
Частота замены комбинации антигипертензивных средств	4(8,7%)	7(20,0%) ³	3(8,1%) ⁶	3(5,8%) ¹
Количество замен комбинации антигипертензивных средств	3,0±0,04	4,0±0,02 ³	3,5±0,03 ⁴	1,5±0,05 ¹²⁵

Примечания:

1. В таблице представлен процент по отношению к исходному числу больных в каждой из групп по состоянию на начало исследования,
2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей подгруппы 2 А и 2 Б статистически достоверны.

Мы проанализировали причины возникновения гипертензивных кризов, поскольку они в том или ином случае взаимосвязаны не только с неоптимальным лечением и приемом лекарств, но и с нарушениями режимных моментов самими пациентами (таблица 6.12). При этом причины в группах оказались разными. Так, если в группе 3 ими были нарушения/изменения/прекращение приема медикаментов, то в группах 1 и 2 – злоупотребление поваренной солью и нарушения режима медикаментозного лечения приблизительно в равной степени.

Таблица 6.12–Причины развития гипертензивных кризов

Причины	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Злоупотребление поваренной солью и/или жидкостью	6(13,0%)	8(22,9%) ¹³	8(21,6%) ²⁴	3(5,8%) ⁵
Злоупотребление алкоголем	-	-	-	1(1,9%)
Нарушение/изменение/прекращение приема антигипертензивных препаратов	8(17,4%)	8(22,9%)	6(16,2%) ²⁴⁶	7(13,5%)

Примечания:

1. В таблице представлен процент по отношению к исходному числу больных в каждой из групп,

2. ¹ – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны, ² – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны, ³ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны, ⁴ – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2Б статистически достоверны, ⁵ – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны, ⁶ – различия аналогичных показателей подгруппы 2 А и 2 Б статистически достоверны.

Таким образом, комбинированное медикаментозно-ГГТ лечение позволило увеличить частоту достижения целевых (оптимальных) цифр АД на 30,1% как за счет потенцирования базисных антигипертензивных классов лекарственных средств (иАПФ/сартаны, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальциевых каналов и их наиболее рациональных комбинаций) и вспомогательных средств (статины), так и за счет уменьшения количества одновременно принимаемых таблетированных препаратов и их суточных дозировок, что благоприятно сказалось на показателях комплаентности.

6.3 Прогностические факторы течения генетически индуцированной ГБ

Факторы, являющие на кардиальный прогноз у больных генетически индуцированной ГБ представлены в таблице 6.13.

Таблица 6.13–Факторы и достоверность их влияния (р D) на кардиальный прогноз у больных генетически индуцированной ГБ

Факторы	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
3 и более одновременных полиморфных генов ГБ	D=1,4p=0,36	D=4,1p=0,04	D=4,9 p=0,03	-
Генетический полиморфизм ангиотензина, рецепторов 1-го и/или 2-го типа и синтазы оксида азота	D=2,3p=0,09	D=5,0p=0,02	D=6,8 p=0,01	-
Женский пол	D=0,54 p=0,40	D=0,29 p=0,72	D=0,66 p=0,35	D=0,20 p=0,76
Гиперсимпатикотония	D=2,2 p=0,08	D=4,8 p=0,03	D=4,2 p=0,04	D=1,2 p=0,39
Ночной характер АГ	D=3,5 p=0,08	D=4,1 p=0,04	D=3,6 p=0,07	D=0,43 p=0,59
Гиперкатехоламинурия	D=2,2 p=0,09	D=4,9 p=0,03	D=2,9 p=0,06	D=1,9 p=0,10
ГипоNO-емия	D=0,9 p=0,21	D=5,8 p=0,01	D=5,0 p=0,03	D=3,1 p=0,05
Гиперурикемия	D=2,0 p=0,11	D=0,18 p=0,79	D=0,68 p=0,30	D=0,22 p=0,78
Диастолическая дисфункция	D= 2,4 p=0,06	D=4,5 p=0,04	D=3,9 p=0,05	D= 0,20 p=0,76
Дисбаланс ММР-1/TIMP-1	D=0,40 p=0,60	D=4,0 p=0,05	D=3,5 p=0,07	D=1,3 p=0,28
Периферический сосудистый спазм	D=0,30 p=0,73	D=5,2 p=0,02	D=4,9 p=0,03	D=2,2 p=0,12
Фармакологическая резистентность	D=2,5 p=0,08	D=5,0 p=0,03	D=3,9 p=0,05	D=0,33 p=0,10
Низкая комплаентность	D=0,58 p=0,45	D=4,3 p=0,04	D=3,7 p=0,06	D=0,09 p=0,79

В группе 1 с генетическим полиморфизмом и достигнутым целевым уровнем АД среди анализируемых факторов не установлены те, которые влияли бы на прогноз. Наличие генетических нарушений, по-видимому, нивелируются в данной группе больных удачным подбором адекватной терапии с достижением оптимальных цифр АД. В группе 3 без генетического полиморфизма получены

результаты, близкие к группе 1, что можно объяснить не столь агрессивным и прогрессирующим характером течения заболевания. В подгруппе 2А к факторам, оказывающим достоверное влияние на прогноз, относятся: наличие 3 и более одновременных полиморфных генов-кандидатов ГБ ($D=4,1, p=0,04$), полиморфизм генов ангиотензина, ангиотензиновых рецепторов и оксида азота ($D=5,0, p=0,02$), гиперсимпатикотония ($D=4,8, p=0,03$), ночной характер АГ ($D=4,1, p=0,04$), гиперкатехоламинурия ($D=4,9, p=0,03$), низкая продукция эндотелиоцитами артерий оксида азота ($D=5,8, p=0,01$), наличие диастолической дисфункции ($D=4,5, p=0,04$), выраженный периферической сосудистый спазм ($D=5,2, p=0,02$), фармакологическая резистентность ($D=5,0, p=0,03$) и низкая приверженность к лечению ($D=4,3, p=0,04$). У представителей подгруппы 2Б установлены следующие факторы, оказывающие достоверное влияние на прогноз: 3 и более одновременных полиморфных генов ГБ ($D=4,9, p=0,03$), полиморфизм генов ангиотензина, его рецепторов и синтазы оксида азота ($D=6,8, p=0,01$), активность симпатической нервной системы ($D=4,2, p=0,04$), низкая продукция оксида азота ($D=5,0, p=0,03$), периферический сосудистый спазм ($D=4,9, p=0,03$).

В таблице 6.14 приведен перечень патогенетических эффектов ГГТ у больных генетически индуцированным вариантом ГБ, которые были установлены в ходе нашего исследования.

Таблица 6.14–Патогенетические эффекты ГГТ у больных молодого возраста с генетически индуцированной ГБ

Патогенетические эффекты ГГТ	Направленность эффектов
Синтез оксида азота	↑
Спазм артерий среднего и мелкого калибра	↓
Системное АД	↓
Атерогенез	↓
Фиброзирование миокарда	↓
Диастолическая дисфункция	↓

Примечание: ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение эффекта.

Таким образом, у больных молодого возраста с генетически индуцированной ГБ установлен ряд прогностических факторов. Так, в подгруппе 2А к ним относятся: наличие 3 и более одновременных полиморфных генов-кандидатов ГБ, полиморфизм генов ангиотензина, ангиотензиновых рецепторов и оксида азота, гиперсимпатикотония, ночной характер АГ, гиперкатехоламинурия, низкая продукция эндотелиоцитами артерий оксида азота, наличие диастолической дисфункции, выраженный периферической сосудистый спазм, фармакологическая резистентность и низкая приверженность к лечению. У представителей подгруппы 2Б установлены следующие факторы, оказывающие достоверное влияние на прогноз: 3 и более одновременных полиморфных генов ГБ, полиморфизм генов ангиотензина, его рецепторов и синтазы оксида азота, симпатическая гиперактивность, низкая продукция оксида азота, периферический сосудистый спазм.

Установленные в ходе исследования фармакологические и ГГТ-эффекты позволяют в большей или меньшей степени корригировать механизмы формирования ГБ, индуцированные соответствующими генами, что оказывает благоприятное воздействие на целый ряд прогностических факторов.

Продолжительная комплексная медикаментозно-ГГТ программа позволила уменьшить частоту резистентности к медикаментозным антигипертензивным средствам, 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.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большая распространенность АГ и тяжелые осложнения, к которым она приводит, требуют дальнейшей разработки новых методов лечения, раннего выявления и профилактики этого заболевания. В настоящее время нет однозначного мнения по поводу роли и влияния генетических факторов на развитие и течение АГ. Она относится к мультифакторным заболеваниям, развивающимся вследствие процессов нарушения регуляторных механизмов, адаптивных процессов к условиям внешней среды, наличия генетических полиморфизмов. Продолжаются поиски новых направлений лечения такой категории больных. Одним из направлений немедикаментозного лечения является применение в комплексной лечебно-реабилитационной программе ГБ сеансов ГТТ.

Целью исследования явилось изучение ряда базисных патогенетических механизмов формирования генетически индуцированной ГБ у людей молодого возраста, выяснение особенности ее клинического течения, оптимизация лечение и улучшение прогноза путем использования в продолжительном комплексном лечении сеансов ГТТ.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи исследования:

- выяснить частоту генетического полиморфизма и комбинаций генов-кандидатов у больных молодого возраста с генетически индуцированной ГБ;
- проанализировать частоту генов-кандидатов у больных молодого возраста с генетически индуцированным вариантом ГБ разного пола;
- оценить клинические изменения у молодых больных с генетически индуцированной ГБ;
- установить субклинические маркеры раннего поражения сердца у молодых больных генетически индуцированной ГБ;
- оценить влияние продолжительного лечения режимов терапии на клинические проявления у молодых больных генетически индуцированной ГБ;

- сравнить результаты продолжительного лечения молодых генетически индуцированной ГБ и установить влияние разных режимов терапии на частоту госпитализаций, достижение целевого уровня АД, приверженность к лечению и выживаемость;
- установить предпочтительные комбинации антигипертензивных средств в комплексном лечении генетически индуцированной ГБ.

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 недостижения 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, диуретики, антагонист кальциевых каналов, бета-адреноблокатор, ингибиторы имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы в разных комбинациях), причем 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 курсовыми сеансами ГГТ дважды в год при помощи аппарата «Тибет-4», «Newlife», Россия.

Как показал анализ результатов, 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 своем большинстве достоверно меньше, чем в подгруппах 2А и Б. Это, прежде всего, касается головной боли, сердцебиения, кардиалгии с иррадиацией, перебоев в деятельности сердца, тревоги. Полное отсутствие жалоб имело место у 46,1% представителей группы 3, у 39,1% пациентов группы 1 и у

17,1 и 18,9% соответственно в подгруппах 2А и Б. Последнее свидетельствует о том, что клинически более легкое течение гипертензивного синдрома и более эффективная терапия с достижением целевого уровня АД позволила достичь исчезновения субъективных проявлений болезни почти в половине случаев в группе 3. 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 и, соответственно, необходимостью больших усилий по достижению оптимального АД. Напротив, в подгруппах группы 2 частота бессимптомного течения как раз и была обусловлена недостижением целевого уровня давления и присутствия комплекса частых жалоб.

При оценке частоты факторов риска в исследуемых категориях 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 чаще, чем в группе 1. Наиболее частыми факторами, которые были характерными 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 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. Вполне понятно, что такая существенная разница обусловлена тем, что в группу 1 были включены пациенты с уже достигнутым целевым уровнем давления, а в группу 3 – лица с менее тяжелым гипертензивным синдромом с негативным результатом генетического тестирования. Основными вариантами осложненных кризов в

подгруппах группы 2 явились носовые кровотечения, острый коронарный синдром и нарушения ритма сердца. Более легкое течение гипертензивного синдрома в группе 3 не сопровождалось осложненными кризами. Достижение целевого уровня АД в группе 1 у лиц с генетически индуцированным вариантом гипертензии во многом позволяет превентировать и не допускать возникновения осложненных (жизнеопасных) проявлений гипертензивных кризов.

По данным суточного мониторирования ЭКГ во всех группах больных преобладали суправентрикулярные нарушения ритма. Среди больных группы 2 с генетическими мутациями частота суправентрикулярной экстрасистолии оказалась статистически достоверно выше, чем среди представителей группы 1 и 3. Такая же закономерность была присуща желудочковой экстрасистолии и ФП. Следует подчеркнуть, что 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, однако имеющей достижение целевого АД. Наименьшая частота нарушений ритма выявлена среди больных группы 3.

Согласно полученным данным, присутствие синусовой тахикардии и синусовой аритмии также напрямую было связано с двумя уже указанными факторами. Так, у больных группы 1 их частота равнялась 43,5 и 39,1%, в подгруппах 2А и Б – 80,0 и 60,0, 78,4 и 59,5%, в группе 3 – 28,8 и 13,5% соответственно.

Анализируя данные ЭхоКГ-исследования, мы считаем важным акцентировать внимание на частоте дилатации левого предсердия. При этом величина данного показателя была разной. Если в группе 3 она составила только 9,6%, то в группе 1 – уже 21,7%, а в подгруппах группы 2 – 40,0 и 40,05% соответственно. По всей вероятности, причинами дилатации предсердия являются не только более высокие значения АД. Фактор избыточного системного давления скорее имеет инициирующее значение, в последующем дополняющееся процессами перестройки ткани миокарда с увеличением жесткости и снижением эластичности. Безусловно, что в группе 3 с более легким течением ГБ частота

атриодилатации значительно меньше, чем в группе 1. В группе 1 в 2 раза частота этого признака меньше, чем в аналогичных группах, но без достижения целевого давления. Кроме того, нельзя не учитывать и генетический фактор. Признаки гипертрофии ЗСЛЖ и МЖП в обследованных категориях больных имеют аналогичные закономерности, увеличиваясь по мере появления генетических нарушений и неконтролируемого АД. Косвенным подтверждением роли миокардиального ремоделирования не только желудочков, но и предсердий, является частота диастолической дисфункции. Как оказалось, наименьшая частота составила 69,2% в группе 3, а максимальная – в группах 1 и 2 без статистической разницы. При этом отмечался преимущественно диастолический характер гипертензии с высоким (более 100 мм рт.ст.) пульсовым АД. Кроме того, отчетливо визуализировался преимущественно ночной характер гипертензии. В группе 1 представлены цифровые показатели, которые указывают на достижение целевого уровня АД. Относительно параметров АД в группе 3, то оно соответствует 1-2 степени АГ, т.е. цифровые значения в этой группе достоверно ниже, чем в подгруппах 2А и Б, а, значит, речь идет о менее тяжелой гипертензии, чем у представителей группы с генетическими нарушениями.

Относительно типов суточной вариабельности АД следует отметить, что у представителей группы 2 была наименьшая частота типа Dipper (8,6 и 10,8% соответственно), при этом большая часть больных соответствовала 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 Non-dipper составил 69,6%, у больных группы 2 имели место два практически равноценные типы – Non-dipper и Night-peaker.

Согласно нашим данным, у больных генетически индуцированной ГБ группы 2 установлен резко выраженный дисбаланс симпатической/парасимпатической регуляции сердечного ритма. При этом речь идет о гиперактивации симпатической составляющей и угнетением

парасимпатической. В меньшей степени, аналогичные изменения имели место у больных группы 1 и группы 3.

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

Относительно липидных нарушений, нами было установлено, что у больных без генетических нарушений (группа 3) нарушения липидного обмена были не столь выраженными, как при их наличии (группа 1 и 2). При этом преимущественно был повышенным уровень ОХ над концентрацией ТГ. Во всех группах больных отмечено преобладание типа ПА над типом ПВ, а примерное соотношение равнялось 3:1.

Изучение сывороточных концентраций ангиотензина и альдостерона является одним из направлений, помогающим оценить состояние ангиотензиновой и альдостероновой систем и их роли в патогенезе генетически индуцированной ГБ. Установлено, что у больных группы 2 наблюдается максимальная активность ангиотензин-альдостероновой системы. Несколько ниже эта активность у больных группы 1, поскольку все они получают базовые классы антигипертензивных средств, блокирующие активность РААС, а именно, ингибиторы АПФ, сартаны, калийсберегающие, тиазидные или тиазидоподобные диуретики. Наименьшая концентрация этих веществ наблюдается в группе 3, что, по нашему мнению, обусловлено менее агрессивным характером АГ и, как следствие, более низкой активностью ангиотензина и альдостерона. Активность симпатoadреналовой системы является, наряду с ренин-ангиотензин-альдостероновой, основополагающей в формировании и прогрессировании ГБ. Вместе с тем, у больных с генетически индуцированным вариантом гипертензии, активность этих систем модулируется именно генетическими механизмами

активации и это значительно повышает АД и способствует более агрессивному течению заболевания.

Параметры адреналурии подтверждают концепцию о том, что именно у пациентов с генетическим вариантом гипертензии, течение заболевания активируется состоянием адреналинового стресса. В этом контексте, у такой категории больных наблюдается 1,8-кратное превышение уровня гормонов коры надпочечников над их содержанием у здоровых людей. Несколько ниже значения адреналина и норадреналина в моче определяется у аналогичного контингента больных, но у которых посредством медикаментозной терапии были достигнуты оптимальные цифры АД (группа 1). Различия между группой 1 и подгруппами 2А и Б статистически достоверны. По нашему мнению, такие различия были обусловлены довольно активным применением в комплексной гипотензивной программе бета-адреноблокаторов/альфа-блокаторов, частично угнетающих продукцию надпочечниками адреналовых гормонов. Превышение уровня адреналовых гормонов в подгруппах 2А и Б над уровнем группы 1, по-видимому, определяется как не достижением нормальных цифр давления на фоне терапии, так и недостаточными дозировками бета-адреноблокаторов и альфа-блокаторов.

Анализ состояния маркеров сосудистого повреждения/защиты у больных генетически индуцированной ГБ показал 3-кратное превышение в сыворотке крови маркеров сосудистого повреждения – ЭТ-1 и ТхА2 и 1,5-кратное угнетение продукции вазодилататора оксида азота. Сывороточная концентрация мочевой кислоты в крови больных генетически индуцированным вариантом ГБ статистически достоверно выше, чем у здоровых и больных группы 1. Следовательно, более высокая концентрация мочевой кислоты именно у представителей генетически индуцированной ГБ является дополнительным биохимическим маркером неблагоприятного кардиального прогноза, поскольку ассоциируется с высокой вероятностью смерти от кардиоваскулярных осложнений, прежде всего, с фатальным инфарктом миокарда и инсультом.

При анализе степени тяжести ГЛЖ по данным ЭхоКГ-исследования оказалось, что у больных группы 3 легкая степень отмечена в 90,5% случаях, а

умеренная – в 9,5% случаев, что составило приблизительно 1:5. При этом выраженной ГЛЖ не было зарегистрировано, что, по нашему мнению, обусловлено нетяжелым течением гипертензивного синдрома. В группе 1, напротив, частота легкой ГЛЖ составила 65,4%, а умеренной – 35,6%, что составляет 1:3. Так же, как и в группе 3, отсутствовали пациенты с выраженной степенью ГЛЖ. Частота легкой и умеренной степени в подгруппе 2А аналогична частоте этих же степеней в группе 1. В подгруппе 2Б она достоверно не отличается от аналогичных значений в группе 1 и подгруппе 2А. Следовательно, тяжесть гипертрофического процесса зависит от наличия или отсутствия генетических стигм, поскольку последние во многом определяют тяжесть течения гипертензивного синдрома, темпы и тяжесть развития гипертрофического процесса.

Можно утверждать, что преобладающими геометрическими вариантами левого желудочка явились в группе 3 концентрическая гипертрофия (40,04%) и нормальная (неизмененная) геометрия у 59,6%. 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).

Оказалось, что наименьшие изменения диастолических параметров имели место у представителей группы 3 с негативными результатами генотипирования. В подгруппах 2А и 2Б значения IVRT не только превышали аналогичные величины у здоровых, группы 3, но и группы 1, что указывает на то, что не достижение целевых (оптимальных) значений АД проявляется дальнейшим процессом видоизменения/конформации структуры и функции миокарда левого желудочка. Если соотношение Е/А в группе 3 не имело достоверных отличий от группы здоровых, то в группе 1 и 2 различия были высоко достоверными в сторону значительного снижения величины данного показателя. Величина DT у

представителей группы 3 была достоверно выше уровня здоровых. В группе 1 величина DT достоверно превосходила группу 3, а в подгруппах 2А и Б значения DT были еще достоверно выше, чем в группе 1. Относительно изменений параметров диастолической функции левого желудочка, изменяются и варианты диастолической дисфункции. Так, если только у 46,2% больных группы 3 имел место релаксационный тип диастолической дисфункции, то в группе 1 его частота составила уже 54,3% и появился псевдонормальный вариант у 4,3%. В подгруппах группы 2 отмечалась еще большая частота релаксационных нарушений, чем в группе 1.

Как следует из результатов анализа уровней ММР-1 и TIMP-1, в группе 3 наблюдалось статистически значимое снижение концентрации в сыворотке крови TIMP-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 и группы 1. Из представленных результатов можно резюмировать, что диспропорция уровней ММР-1 и TIMP-1 находится в прямой зависимости не только от присутствия генетических механизмов в формировании гипертензивного синдрома, но и зависит от достижения или не достижения целевого уровня АД.

Как оказалось, частота симптомов гипертензивного синдрома у представителей группы 3 на фоне длительного лечения активно редуцировала. Это, в первую очередь, относится к таким жалобам, как головная боль, сердцебиение и обмороки. При этом частота бессимптомного течения ГБ в этой группе возросла с 46,1 до 70% (разница– 23,9%). В группе 3 уменьшение частоты жалоб также имело место, однако не столь интенсивно, как в группе 1. В группе 3 полностью исчезли обмороки. Большинство же жалоб уменьшилось, по крайней мере, вдвое. При этом частота бессимптомного течения болезни выросла с 39,1 до 70,0% (разница– 30,9%). Относительно подгруппы 2А можно утверждать, что достоверный регресс касался таких проявлений, как: сердцебиение, кардиалгии, перебои в работе сердца.

В отличие от групп 1 и 3, в подгруппе 2А частота отсутствия жалоб выросла с 17,1 до 46,1% (разница – 29,0%). В подгруппе 2Б регресс симптомов был не только более интенсивным, чем в подгруппе 2А, но и во всех без исключения случаях статистически достоверным. При этом частота на 2-м этапе исследования в этой группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения 2А. Частота бессимптомного течения на фоне лечения в подгруппе 2А выросла с 18,9 до 54,8% (разница – 35,9%).

Анализ динамики частоты гипертензивных кризов на фоне различных режимов лечения продемонстрировал полное отсутствие (т.е. реверсию) кризов на 2-м этапе лечения в группе 3 и частичную реверсию (только по осложненным кризам) в группе 3. В подгруппах 2-ой группы полная реверсия не получена, но имело место достоверное снижение частоты обоих типов кризов, причем в большей степени такие изменения наблюдались в подгруппе 2А.

Анализ частоты нарушений сердечного ритма на фоне лечения продемонстрировал полную реверсию в группе 3 сочетанной экстрасистолии и пароксизмов ФП. В группе 1 лечение успешно уменьшило суправентрикулярную экстрасистолию, синусовую тахикардию и аритмию. В подгруппе 2А статистически значимое снижение частоты наблюдалось для таких нарушений, 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 оно, преимущественно, изолированной суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, их сочетанного варианта, синусовой тахикардии и аритмии.

Данные динамического ЭхоКГ-исследования с разницей в 12 месяцев показали отсутствие динамики нарушений в группе 3 за исключением регрессирования размеров левого желудочка и диастолической дисфункции, что указывает на потенциальную обратимость нарушений в отсутствии явного органического компонента, делающего последнее невозможным. В группе 1, несмотря на достижение целевого АД, продолжаются процессы миокардиального ремоделирования (дилатация левого предсердия, гипертрофические процессы,

диастолические нарушения). В подгруппе 2А таковые нарушения были более интенсивными. Это касается как прогрессирующего увеличения частоты левосторонней атриодилатации, так и процессов гипертрофии левого желудочка, дилатации левого желудочка и диастолических нарушений, частота которых в этой подгруппе, как и предыдущей группе, составила уже 100%. В подгруппе 2Б имела место тенденция к возрастанию частоты атриодилатации, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, что по интенсивности процессов напоминает тенденции в группе 1. При этом частота диастолических нарушений, в отличие от группы 1 и подгруппы 2А, составила 96,8%.

В группе 3 среднесуточные величины систолического и диастолического АД на фоне динамического наблюдения, а также дневные и ночные параметры давления вернулись к оптимальным значениям, мало отличимым от группы здоровых людей. В группе 1 величины всех параметров давления были достоверно выше, чем в группе 3, причем большая часть из них не соответствовала уровню здоровых лиц, хотя средние величины АД и были ниже 140 мм рт.ст. По результатам лечения в подгруппе 2А не было достигнуто целевого АД. Это в равной степени касается всех параметров. Причем, если дневные результаты в большей степени приближались к граничным данным, то параметры ночью, напротив, существенно отдалялись от граничных величин. Все это указывает на неоптимальные режимы лечения (неоптимальные препараты, их классы, неоптимальные комбинации, кратность и дозы). Напротив, в подгруппе 2Б в отличие от аналогичных значений в подгруппе 2А, различия между этапами 1 и 2 не только статистически достоверно ниже, но и результаты лечения по большинству значений приближались к цифровым показателям у пациентов группы 1.

Относительно влияния лечения на суточные биоритмы колебания АД, следует сказать, что если в группе 3 наблюдалась отчетливая позитивная динамика в виде достоверного прироста числа Dipper пациентов и сокращения Non-dipper и исчезновения Night-peaker, то в группе 1 динамики первых двух типов вообще не установлено на фоне исчезновения Night-peaker и Over (hyper)-

dipper пациентов. В подгруппе 2А число Dipper, Non-dipper и Night-peaker больных достоверно снизилось. В подгруппе 2Б численность представителей Dipper-типа увеличилось, Non-dipper – осталось без изменений, Night-peaker – снизилось и появилось Over (hyper)-dipper. Из чего следует, что ГГТ, как компонент комплексной антигипертензивной программы, способствует не только более интенсивному снижению как преимущественно дневного, так (в меньшей степени) и ночного АД, но и приближению суточных колебаний давления к физиологическому.

Комбинированное лечение с использованием ГГТ позволило получить дополнительный периферический сосудистый эффект в виде снижения ОПСС по сравнению с группой традиционного медикаментозного лечения (подгруппа 2А). Вместе с тем, в подгруппе 2Б хотя результаты и не достигли аналогичных значений у здоровых, вместе с тем, они приблизились к значениям группы 3. Динамика липидных показателей показала, что в группе 3 уровень ОХ достиг аналогичного значения у здоровых. Напротив, в группе 1 имела место лишь тенденция понижения, но не достигшая нормативных значений. Аналогичная динамика имела место и в подгруппе 2А. В подгруппе 2Б различия между этапами были статистически значимыми, хотя при сравнении между группами на 2-м этапе достоверных различий не получено, за исключением различий с группой 3. Аналогичные изменения касались и сывороточного уровня ТГ. Так, в группе 3 величина данного показателя достигла значения здоровых. В группе 1 и подгруппе 2А уровни ТГ не соответствовали здоровым. Только в подгруппе 2Б концентрация ТГ сравнялась с аналогичными референтными значениями. Из представленных данных можно сделать вывод о том, что у больных ГБ с генетическими маркерами, участвующими в патогенетических механизмах, липидные нарушения более тяжелые, чем у больных без таковых нарушений. При этом ГГТ обладает весьма слабым антиатерогенным эффектом, потенцируемым основной базисной антиатерогенной терапией. В этой связи, она не может рассматриваться в качестве самостоятельного корригирующего метода.

У больных с негативными генетическими механизмами формирования ГБ отмечено неинтенсивное, хотя и достоверное регрессирование гиперангиотензинемии и гиперальдостеронемии. В группе 1 интенсивность регресса показателей сопоставима с группой 1. В подгруппе 2А имела место только тенденция снижения уровня ангиотензина-2 на фоне достоверного снижения уровня альдостерона. Следует подчеркнуть, что комбинированное лечение с использованием ГГТ в подгруппе 2Б приводило к более интенсивному и статистически достоверному угнетению продукции ангиотензина и альдостерона как базовых механизмов формирования гипертензивного синдрома. Изменений уровней катехоламинов в моче в группе 3 не отмечено, как по отношению к исходным значениям, так и группе здоровых. В группе 1 установлена тенденция снижения адреналина мочи и достоверного уменьшения уровня норадреналина мочи. В подгруппе 2А уровень адреналурии не изменился, а норадреналина мочи – достоверно снизился. В подгруппе 2Б наблюдалась депрессия катехоламинов мочи, причем по интенсивности угнетения их экскреции она приближалась к значениям группы 1.

Несмотря на довольно активное снижение уровней ЭТ-1, ТхА2 и увеличение оксида азота в группе 3, их значения так и не достигли соответствующих показателей в группе здоровых людей. Напротив, в группе 1 динамика их изменений не прослеживалась вообще. 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 этом механизме. Среди них и периферическая вазодилатация, и более значимое снижение АД, в т.ч. преимущественно ночью, и комплекс метаболических проявлений.

Основными причинами плановой госпитализации явились у представителей группы 3 необходимость в специальных/дополнительных методах исследования для исключения симптоматического характера АГ (26,9%) и развитие рефрактерности к лечению (15,4%). Следует отметить, что в других группах

наблюдения 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 смены антигипертензивных препаратов была в 6 раз выше. Представленные данные свидетельствуют о более тяжелом течении гипертензивного синдрома, в т.ч. по причине рефрактерности.

В виду того, что количество одновременно принимаемых антигипертензивных средств является важным аспектом приверженности к лечению, мы провели сопоставление их среднего количества в разных группах наблюдения. Оказалось, что в группе 3 среднее число таблетированных средств было в 2,5-3,0 раза меньше, чем в группах 1 и 2, что вполне логично объяснимо более тяжелым течением гипертензивного синдрома именно в категориях больных с генетически индуцированной ГБ. Кроме того, в подгруппах 2А и Б численность антигипертензивных препаратов была еще выше, чем в группе 1, что объясняется тем, что в группу 1 входили пациенты с достигнутым уровнем целевого АД, а в группу 2 – без такового. В динамике наблюдения количество препаратов в группе 1 и 3 не изменилось. В подгруппе 2А оно достоверно выросло, а в подгруппе 2Б – достоверно снизилось не только по отношению к исходному значению, но и аналогичному параметру в подгруппе 2А на 2-м этапе. В целом в подгруппе 2А прирост составил +0,7, а подгруппе 2Б – регресс -0,6 таблетки.

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

На кардиоваскулярный прогноз позитивно влияли следующие классы лекарственных средств: БАБ, ингибиторы АПФ, сартаны, антиагреганты и статины не зависимо от категории больных, тяжести течения гипертензивного синдрома, наличия/отсутствия позитивных генетических маркеров.

Одним из наиболее важных аспектов лечения ГБ является достижение целевого/оптимального давления. Мы провели анализ влияния разных режимов лечения на частоту данного показателя. Оказалось, что в группе 1 таковыми были 3-х и 4-х компонентная терапия: 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 этой подгруппе, в отличие от подгруппы 2А, нередкими были случаи достижения целевого АД при использовании 3-х, а не 4-х компонентных комбинаций, что мы склонны относить за счет дополнительного антигипертензивного эффекта ГГТ. Напротив, в группе 3у 76,0% больных эффективной была комбинация диуретика и иАПФ. Относительно влияния терапии на суммарную частоту достижения целевого АД целесообразно отметить, что в группах 1 и 3 величина данного показателя составила 100%. В подгруппе 2А – только 53,8%, а в подгруппе 2Б – 83,9%. Приверженность к лечению, выраженная в условных степенях, в группе 1 была преимущественно низкой (65,0%). В подгруппе 2А частота низкой приверженности снизилась до 53,8%. В подгруппе 2Б низкая приверженность была наименьшей среди всех групп (33,5%), причем благодаря этому выросла «умеренная» до 25,8% и «высокая» – до 38,7%.

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

Мы проанализировали причины возникновения гипертензивных кризов, поскольку они в том или ином случае взаимосвязаны не только с неоптимальным лечением и приемом лекарств, но и с нарушениями режимных моментов самими пациентами. При этом причины в группах оказались разными. Так, если в группе 3 ими были нарушения/изменения/прекращение приема медикаментов, то в группах 1 и 2 – злоупотребление поваренной солью и нарушения режима медикаментозного лечения приблизительно в равной степени.

В группе 1 с генетическим полиморфизмом и достигнутым целевым уровнем АД среди анализируемых факторов не установлены те, что влияли бы на прогноз. Наличие генетических нарушений, по-видимому, нивелируется в данной группе больных удачным подбором адекватной терапии с достижением оптимальных цифр АД. В группе 3 без генетического полиморфизма получены результаты, близкие к группе 1, что можно пояснить не столь агрессивным и прогрессирующим характером течения заболевания. В подгруппе 2А к факторам, оказывающим достоверное влияние на прогноз, относятся: наличие 3 и более одновременных полиморфных генов-кандидатов ГБ ($D=4,1$ $p=0,04$), полиморфизм генов ангиотензина, ангиотензиновых рецепторов и оксида азота ($D=5,0$ $p=0,02$), гиперсимпатикотония ($D=4,8$, $p=0,03$), ночной характер АГ ($D=4,1$, $p=0,04$), гиперкатехоламинурия ($D=4,9$, $p=0,03$), низкая продукция эндотелиоцитами артерий оксида азота ($D=5,8$, $p=0,01$), наличие диастолической дисфункции ($D=4,5$, $p=0,04$), выраженный периферический сосудистый спазм ($D=5,2$, $p=0,02$), фармакологическая резистентность ($D=5,0$, $p=0,03$) и низкая приверженность к лечению ($D=4,3$, $p=0,04$). У представителей подгруппы 2Б установлены следующие факторы, оказывающие достоверное влияние на прогноз: 3 и более одновременных полиморфных генов ГБ ($D=4,9$, $p=0,03$), полиморфизм генов ангиотензина, его рецепторов и синтазы оксида азота ($D=6,8$, $p=0,01$), активность симпатической нервной системы ($D=4,2$, $p=0,04$), низкая продукция оксида азота ($D=5,0$, $p=0,03$), периферический сосудистый спазм ($D=4,9$, $p=0,03$).

Таким образом, генотипирование у молодых пациентов с ГБ позволяет установить преобладающие механизмы формирования гипертензивного синдрома

и факторы риска. ГГТ как компонент комплексной лечебно-реабилитационной программы у лиц молодого возраста, страдающих генетически индуцированной ГБ, позволяет через комплекс механизмов, кодируемых соответствующими генами, оказывать патогенетическое воздействие на базовые механизмы формирования заболевания.

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 T>C (63,5%), рецептора 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C (45,9%), альдостеронсинтазы 344 C>T (71,9%), синтазы окиси азота 786 T>C (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 T>C, ангиотензиногена 521 C>T, рецепторов 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C, рецепторов 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A, альдостеронсинтазы 344 C>T, синтазы окиси азота 786 T>C, 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 ГТТ с учетом наиболее вероятных механизмов развития гипертензии.
2. Для выявления ранних (доклинических) признаков вовлечения сердца в патологический процесс 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. ГТТ 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 ГТТ 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АТ	Ангиотензин
ВСР	Вариабельность сердечного ритма
ГБ	Гипертоническая болезнь
ГГТ	Гипокси-гиперокситерапия
ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ЗСЛЖ	Задняя стенка левого желудочка
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМЛЖ	Индекс массы левого желудочка
ИМТ	Индекс массы тела
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеиды очень низкой плотности
МЖП	Межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка
МОК	Минутный объем крови
МК	Мочевая кислота
ОПСС	Общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТС	Относительная толщина стенки
ОХ	Общий холестерин
ПР	Показатель реакции
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	Систолическое артериальное давление
ТГ	Триглицериды

ТИМ	Толщина интимы-медиа
УО	Ударный объем
ФП	Фибрилляция предсердий
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧТКА	Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭАГ	Эссенциальная артериальная гипертензия
ЭД	Эндотелиальная дисфункция
ЭТ	Эндотелин
ЭхоКГ	Эхокардиография
А	Пиковая скорость позднего диастолического потока
АСЕ	Ангиотензинпревращающий фермент
DT	Время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка
Е	Пиковая скорость раннего диастолического потока
IVRT	Время изоволюметрического расслабления левого желудочка
М	Среднее значение
m	Ошибка среднего значения
MMP-1	Металлопротеиназа 1 типа
NO	Оксид азота
REN	Ренин
TIMP-1	Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа
TxA2	Тромбоксан А2
χ^2	Критерий хи-квадрат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства // Сердечная недостаточность. - 2010. - № 11. - С. 5-8.
2. Агеев, Ф. Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (диастолической сердечной недостаточности) / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.79, №5. – С. 297-299.
3. Адгезивная молекула JAM-A и патогенетические механизмы формирования гипертонической болезни / Б. И. Кузник, С. О. Давыдов, А. В. Степанов и др.// Артериальная гипертензия. – 2018. - №24(3). – С. 293 – 302.
4. Александров, Ан.А. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке / Ан. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, С. С.Кухаренко // Кардиология. – 2011. – №1. – С. 53-60.
5. Александрова, Т. В. Механизмы адаптационного эффекта нормобарической гипокситерапии / Т. В. Александрова, Г. Н. Пономаренко, А. О. Иванов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2003. - № 6 .- С. 9-12.
6. Алехин, М. Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса / М. Н. Алехин, А. М. Гришин, О. А. Петрова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №2. – С. 40–45.
7. Алиева, А. М. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / А. М. Алиева, Н. И. Булаева, О. И. Громова, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 42-55.
8. Анализ полиморфизмов генов ренин – ангиотензин – альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в дагестанской популяции / М. З. Саидов, С. Н.

Мамаев, А. А. Абдулаев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №10 (150). – С. 76–84.

9. Андреева, Г. Ф. Сезонная динамика амбулаторных и клинических показателей артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией (обзор литературы) [Текст] / Г. Ф. Андреева // Профилактическая медицина. - 2014. - № 4. - С. 33-38.

10. Артериальная гипертензия [Текст] / под. ред. В. Зидека, пер. с нем. под ред. Д. А. Аничкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 206 с.

11. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / Под ред. А. И. Дядыка, А. Э. Багрия. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: ООО «Люди в белом», 2014. – 126 с.

12. Артериальная гипертензия: учеб. пособие / Е. Н. Романова [и др.]. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2017. – 111 с.

13. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. - №4. – С.4-14.

14. Асанов, Э. О. Гемодинамический ответ на непрерывно нарастающую гипоксию: возрастные особенности / Э. О. Асанов // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2006. – №2. – С. 191-194.

15. Аспекты медико-социальной реабилитации больных при гипертонической болезни [Текст] / С. Н. Пузин [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2014. - № 1. - С. 10-15.

16. Ахадов, Ш. В. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии / Ш. В. Ахадов, Т. Г. Талалаева, С. Н. Хорева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 10-15.

17. Бабий, Л. Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью

сердца / Л. Н. Бабий, Н. П. Строганова, Ю. О. Хоменко // Український кардіологічний журнал. – 2017. - №3. – С. 20-26.

18.Белеленков, Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка сердца: комплексный подход / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 4. – С. 162–164.

19.Беленков, Ю. Н. Кардиология: Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов // Москва. Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.746-762.

20.Бойцов, С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии / С. А. Бойцов // Consilium medicum. – 2011. - №6(5). – С. 315-319.

21.Бова, А. А. Сартаны: доказаны ли все позиции в лечении сердечно-сосудистой патологии? / А. А. Бова // Кардиология в Беларуси. – 2012. – №1 (20). – С. 113-125.

22.Борисов, Л. А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / Л. А. Борисов // Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. - 2014. - № 11. - С. 65-70.

23.Братик, А. В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте / А. В. Братик, Т. Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - №1. – С. 12-18.

24.Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації) // О. В. Коркушко, Т. В. Серебровська, В. Б. Шатило и др. // К.: 2010. – 30 с.

25.Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией / Л. Г. Гелис, Т. А. Дубовик, А. Н. Новиков и др. // Кардиология в Беларуси. - 2013, № 5 (30). - С. 19-38.

26.Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии / В. О. Самойлов, А. Л. Максимов, Е. Б. Филиппова и др. // Вестник российской военно-медицинской

академии. - 2014. - №4(48). – С. 158-163.

27.Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста / Е. А. Ключникова, Л. В. Аббазова, М. А. Лоханникова и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2017. - № 4. - С. 155–163.

28.Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертензии / Г. А. Савинецкая, А. А. Голубева, Т. В. Погода, Э. В. Генерозов // Клин. медицина. – 2008. – Vol. 86(8). – Р. 12-17.

29.Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая, Г. В. Дужак и др. // Журнал АМН України. - 2009, Т.15. - №3. - С. 488-499.

30.Волкова, И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И. И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - № 4. - С. 96-98.

31.Гипертрофия миокарда левого желудочка и другие факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозе развития артериальной гипертензии у женщин. Результаты исследования АФИНА // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, №1. - С. 5-12.

32.Гипокси-гиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк и др. // Университетская Клиника. – 2019. - №1(30). – С. 5-10.

33.Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией / Л. О. Минушкина, О. Ю. Асейчева, М. С. Кочкина, А. Г. Никитин, Д. А. Затейщиков // Артериальная гипертензия. – 2017. - №2. – С. 17-19.

34.Глазачев, О. С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике / О. С. Глазачев // Медицинская техника. – 2013. - №3(279). – С. 21-24.

35.Григоричева, Е. А. Вариабельность сердечного ритма и функция эндотелия

у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [Текст] / Е. А. Григоричева, И. Ю. Мельников // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 2. - С. 178-183.

36. Динамика липидного спектра у больных с инфарктом миокарда при барокамерной гипоксии / А. Н. Тиньков, А. Б. Прокофьев, А. А. Никоноров, Д. И. Яковлев // Клиническая медицина. - 2008. - №12. - С. 34-38.

37. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты [Текст] / В. В. Киреева [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №10. - С. 64-68.

38. Дегтярева, А. Э. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии: факты и противоречия / А. Э. Дегтярева, Н. В. Хайтович, Л. В. Натрус // Украинський науково-медичний молодіжний журнал. - 2015. - № 1. - С. 81-86.

39. Дзяк, Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Клесник, Ю. Н. Погорецкий // Днепрпетровск, 2005. - 200 с.

40. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации / Рабочая группа под руководством И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Кардиологический вестник. - 2015. - Т.10, № 1. - С. 3-30.

41. Дроботя, Н. В. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии / Н. В. Дроботя, Л. В. Арутюнян, А. А. Пироженов // Consilium Medicum. - 2017. - №19(5). - С. 26-30.

42. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензией у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем / А. С. Глотов, Т. Э. Иващенко, Г. И. Образцова и др. // Молекулярная биология. - 2007. - №41(1). - С. 18-25.

43. Зволинская, Е. Ю. Эпидемиологическая ситуация по основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации среди лиц молодого возраста / Е. Ю. Зволинская, А. А. Александров, А. Д. Деев [и др.] // Кардиология. - 2015. - №55 (12). - С. 63-69.

44.Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией / А. Л. Хохлов, Е. Г. Елилеева, Ю. В. Рыбачкова и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2012. - №3–4. – С. 41–44.

45.Журавлева, Л. В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Укр. медичний часопис. – 2011. - №6(86). – С. 80-82.

46.Ибрагимова, Х. И. Роль эндотелина-1 в патогенезе артериальной гипертензии и ее осложнений / Х. И. Ибрагимова, С. Н.Мамаев // Клиническая геронтология. – 2017. – Vol.1–2. – Р. 57–63.

47.Иванов, Г. Г. Новые методы электрокардиографии / Г. Г. Иванов, С. В. Грачев, А. Л. Сыркин – М.: Техносфера, 2007. – 552 с.

48.Игнатенко, Г. А. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция у молодых больных гипертонической болезнью и стабильной стенокардией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк // Сибирский медицинский журнал (Томск). - 2016. - №4. - С. 26-29.

49.Игнатенко Г. А. Гипокситерапия в практике врача – интерниста / Г. А. Игнатенко // Донецк: Світ книги. – 2012. - С. 57–76.

50.Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів / Т. В. Серебровська, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило та ін. // Фізіологічний журнал. - 2007. - №2. - С. 16-24.

51.Ионов, М. В. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд / М. В. Ионов, Н. Э. Звартау, А. О.Конради // Артериальная гипертензия. – 2018. - №24(3). – С. 351–358.

52.Ишеков, А. Н. Динамика адаптационного процесса кардиореспираторной системы к нормобарической гипоксической гипоксии / А. Н. Ишеков, И. Г. Мосягин // Успехи соврем. естествознания. - 2008. - №5. - С. 45-49.

53. Ишемическое прекондиционирование и возможности гипоксигиперокситерапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №3. – С. 249-256.

54. Іщук, В. О. Рекомендації щодо застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця / В. О. Іщук, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 49–53.

55. Капелько, В. И. Диастолическая дисфункция / В. И. Капелько // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 78–90.

56. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.

57. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.

58. Кардиореабилитация [Текст] : практ. рук. / пер. с англ. под ред. Дж. Ниебауэра. – М.: Логосфера, 2012. – 328 с.

59. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – №3. – С. 2-8.

60. Киношенко, К. Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка / К. Ю. Киношенко, Н. Е. Мищук // Лики Украины. – 2017. – №8(214). – С. 50-58.

61. Клинические рекомендации по кардиологии: пособие для врачей / под ред. Ф. И. Беялова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. – 127 с.

62. Клинические рекомендации по внутренним болезням / под ред. Ф. И. Беялова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. – 114 с.

63. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Д. А. Чистяков и др. // Кардиология. – 2001. – №41(7). – С. 39-43.

64. Кобалава, Ж. Д. Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы [Текст] / Ж. Д. Кобалава //

Артериальная гипертензия. - 2014. - № 1. - С. 19-26.

65.Кобалава, Ж. Д. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности – место торасемида пролонгированного высвобождения / Ж. Д. Кобалава, Г. К. Киякбаев // Кардиология. - 2014. – №54 (4). – С.69-77.

66.Ковалевська, Л. А. Діастолічна серцева недостатність: чи багато змінилось? / Л. А. Ковалевська // Український терапевтичний журнал. - 2011. - N 2. -С. 97-102.

67.Кондратьева, Л. В. Статины - обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа / Л. В. Кондратьева // Лечащий врач. - 2013. - №3. – С. 12-18.

68.Коркушко, О. В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей / О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, В. Б. Шатило // Проблемы старения и долголетия. - 2004. - № 2. - С. 155–161.

69.Конради, А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией /А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. – Том 20. - № 5. – С. 406-414.

70.Коркушко, О. В. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації). - К.: 2010. - 30 с.

71.Королева, Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е. В. Королева, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. - №3. – С. 20-25.

72.Костюченко, Г. И. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией / Г. И. Костюченко, О. Г. Вьюн, Л. А. Костюченко // Здоровье и образование в 21 веке. - 2018. - №2. – С. 46-49.

73.Кратнов, А. Е. Связь диастолической дисфункции левого желудочка с развитием нейропатии у больных сахарным диабетом II типа/А.Е. Кратнов, О.Е. Сергеева // Клиническая медицина. – 2011. – №5. – С.41-43.

74.Кратнов, А. Е. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка в зависимости от контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 тип / А. Е. Кратнов, Е. В. Королева // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – №2. – С. 58-62.

75.Лазуткина, А.Ю. Факторы риска и прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка / А.Ю. Лазуткина, В.В. Горбунов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – №11 (2). – С. 141–145.

76.Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой хронической сердечной недостаточности (2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. - № 3. – С. 37–48.

77.Лопата, В. А. Аппаратурное обеспечение технологии гипокситерапии / В. А. Лопата, Т. В. Серебровская // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – №3. – С. 158-161.

78.Максимов, В. Н. Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции [Текст] / В. Н. Максимов, П. С. Орлов, С. К. Малютин // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №10. – С.73-76.

79.Машина, Т. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т. В. Машина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – №4. – С. 43–52.

80.Минушкина, Л. О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO - синтазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии / Л. О. Минушкина // Кардиология. – 2005. - №1. – С. 41-43.

81.Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. - 2015, Т. 96. - №4. - С. 95-104.

82.Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по

артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (12). – С. 131-142.

83.Мрикаев, Д. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сердечной недостаточностью / Д. В. Мрикаев // Креативная кардиология. – 2017. - № 11 (2). – С. 145-158.

84.Налетов, С. В.Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокадном Донбасса: решение проблемы в тандеме врача и провизора / С. В. Налетов, М. М. Лесинский, Е. Н. Налетова // Донецк. – 2017. – 54 с.

85.Напалков, Д. А. Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском [Текст] / Д. А. Напалков, А. В. Жиленко // Российские медицинские вести. - 2014. - №2. - С. 4-11.

86.Николаева, А. Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. - Витебск: ВГМУ, 2015. - 150 с.

87.Небиеридзе, Д. В. Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / Д. В. Небиеридзе, С. А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2016. - №18(12). – С. 8-11.

88.Новиков, В.И. Методика эхокардиографии: методическое пособие / В.И. Новиков, Т.Н. Новикова. – Санкт-Петербург: МАПО, 2012. – 96 с.

89.Оганов, Р. Г. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ / Р. Г. Оганов, Г. Я. Маслаенникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - №16(1). – С. 2-11.

90.Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

91.Особенности течения артериальной гипертензии, связанные с распределением аллелей и генотипов полиморфного маркера С825Т гена GNB3 среди больных, проживающих в Ростовской области / Л. В. Арутюнян, Н. В.

Дроботя, А. А. Пироженко и др. // Вестник Национального медико–хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. - №12(1). – С. 66–69.

92. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии по данным суточного мониторинга артериального давления / И. А. Велижанина, Л. И. Гапон, О. В. И др. // Клиническая практика. – 2017. - №4. – С.51–54.

93. Оценка клинико–генетических факторов риска развития артериальной гипертензии у лиц до 35 лет / И. М. Чернова, М. М. Лукьянов, С. Е. Сердюк и др. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №4 (120). – С. 32–37.

94. Павлова, О. С. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Т. В. Горбат // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – №. 3. – С. 253-262.

95. Пасиешвили, Т. М. Частота аллельного полиморфизма T-786C промотора гена эндотелиальной NO синтазы у больных бронхиальной астмой и ожирением [Текст] / Т. М. Пасиешвили // Укр. терапевтичний журнал. – 2014. – №2. – С. 75-79.

96. Пахомя, Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н. С. Пахомя, О. М. Урусев, А. В. Шаханов // Земский врач. – 2014. - №3-4(24). – С. 21–24.

97. Полиморфизм генов ACE и GTR1 в патогенезе гипертрофии левого желудочка у человека / О. А. Макеева, К. В. Пузырев, Е. Н. Павлюкова и др. // Молек. биология. – 2004. - №46(6). – С. 991-997.

98. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олдесартаном у пациентов с гипертонической болезнью / В. И. Целуйко, Т. Р. Брегвадзе, Н. Е. Мищук, З. С. Вашакидзе // Укр. кардіологічний журнал. – 2013. - №4. – С. 21-24.

99. Полиморфные маркеры генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы в диагностике артериальной гипертензии у мужчин

Центрального региона России / Г. А. Сильвестрова, А. А. Голубева, А. Л. Сыркин и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. - №1(5). – С. 42-45.

100. Прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией / С. В. Иванова, Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник и др.// Русский кардиологический журнал. – 2016. - №12(140). – С. 39–44.

101. Ранняя диагностика, профилактика и немедикаментозное лечение доклинических стадий атеросклероза и артериальной гипертензии / А. Т. Быков, А. В. Чернышов, М. Л. Вартазян и др.// Вопросы курортологии, физиотерапии лечебной физической культуры. – 2015. - №92(5). – С. 18-21.

102. Распределение частот и аллелей и генотипов полиморфных вариантов G894T и T786C гена эндотелиальной синтазы азота у мужчин [Текст] / В.В. Зинчук [и др.] // Новости медико-биол. наук. – 2016. – Т.4, №3. – С. 17-21.

103. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт [Текст] / О. А. Кисляк [и др.] // Кардиология. - 2014. - № 6. - С. 81-85.

104. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. А. Карпова. – М.: Литерра, 2016. – 784 с.

105. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы/[под ред. И.Н. Макаровой]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 304 с.

106. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії/ В. М. Коваленко, О. С. Сичов, М. М. Долженко та ін.// Аритмологія. – 2013. – Т. 1, №5. – С. 7–40.

107. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана / Э. Г. Малев, А. Р. Пшепий, Л. В. Васина и др. // Российский кардиологический журнал. -2013. - №2 (100). – С. 12–17.

108. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков // Москва: издательский дом Видар-М, 2008. - 512 с.
109. Руженцова, У. Ю. Взаимосвязь между симпатической нервной системой и эндотелином-1 в капиллярном кровотоке у больных ишемической болезнью сердца значение GNB3 C825T полиморфизма / У. Ю. Руженцова // Лечащий врач. - 2008. - №1. - С. 23-28.
110. Руководство по кардиологии. Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. –1424 с.
111. Савинкова, Е. А. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка (обзор литературы) / Е. А. Савинкова, В. В. Заварин, Е. С.Мазур // Всеволжский медицинский журнал. – 2012. - №10(2). – С.16-21.
112. Санаторное лечение женщин различных профессий с артериальной гипертензией / Е. А. Апшева, А. А. Эльгаров, М. А. Калмыкова и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии лечебной физической культуры. -2017. - №1(94). – С. 9-14.
113. Сигитова, О. Н. Особенности гипертрофии левого желудочка и варианты ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической нефропатией / О. Н. Сигитова, Э. И. Саубанова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - №4. – С. 33-37.
114. Сергиенко, В. А. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия, каковы перспективы в лечении? / В. А. Сергиенко, А. А. Сергиенко // Артериальная гипертензия. – 2016. - №1. – С. 17-20.
115. Серебровская, Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Серебровская, В. Б. Шатило // Кровообращение и гемостаз. – 2014. - №1-2. – С. 13-33.
116. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах хронической ишемической болезни сердца / Н. Б. Амиров, Н.

А. Цибулькин, А. А. Морозова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 4. — С.12—19.

117. Ховаев, Ю.А. Ремоделирование сердца у лиц с предгипертонией / Ю.А. Ховаев, М.Д.Берг, Я.Б. Ховаева // Вестник аритмологии. - 2005. — Том 39,Приложение А- С. 104-105.

118. Эндотелиальная дисфункция, легочная гипертензия и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / М. В. Гайсинская // Человек и его здоровье. — 2008. - №2. — С. 69-74.

119. Федорова, О. А. Блокада ренин — ангиотензин — альдостероновой системы у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и коморбидными состояниями / О. А. Федорова // Укр. мед. часопис. — 2013. - №3(95). — С. 87–94.

120. Харченко, Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения [Текст] / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. — 2015. — № 1. — С. 100-104.

121. Шахонов, А. В. Полиморфизм генов синтаз оксида азота (NOS1 84G/A и NOS3 786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью / А. В. Шахонов, А. А. Никифоров, О. М.Урясьев // Российский медико—биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2017. - №25(3). — С. 738–384.

122. Штегман, О. А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка — самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса?/ О. А.Штегман, Ю. А.Терещенко // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 2. — С. 82–86.

123. Шарипова, Г.Х. Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертонией / Г.Х. Шарипова, М.А. Саидова,Ю.В. Жернакова [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2015 — Спецвыпуск1. — С. 102–110.

124. Шахбазиди, Г. Сахарный диабет. Диагностика, классификация, критерии компенсации / Г. Шахбазиди, Д. Д. Дунаева, Г. И. Гордеева // Крымский терапевтический журнал. — 2006. - №2. — С. 62-66.

125. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. - №16(1). – С. 6–31.
126. Чазова, И.Е. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, Е.В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. - №10. - С 4-12.
127. Чистяков, Д. А. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания / Д. А. Чистяков // Тер. архив. – 2001. - №1. – С. 28-30.
128. Чернявина, А. И. Вклад полиморфизма генов сердечно – сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии / А. И. Чернявина, М. В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. - №1(153). – С. 43–50.
129. Ярмолинская, М. И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, В. М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Вып. 1. – С. 113-125.
130. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2018. - №23(12). – С. 143–228.
131. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / W. Wang, L. Li, Z. Zhou [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.
132. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // J. Hypertens. – 2018. – Vol.36(10). – P.1953–2041.

133. A/C1166 genepolymorphismoftheangiotensinIItype 1 receptor (AT1) andambulatorybloodpressure: theOhasamaStudy / M. Kikuya, K. Sugimoto, K. Katsuya et all. // Hypertens. Res. – 2003. – Vol.26(2). – P.143-145.
134. A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension / M. H. Olsen, S. Y. Angell, S. Asma et al.// Lancet. – 2016. – Vol.388(10060). – P. 2665–2712.
135. Aldosterone Synthase (CyP11B2)-344 C/T Polymorphism is Associated With Left Ventricular Structure in Human Arterial Hypertension / C. Delles, J. Erdmann, J. Jacobi et al.// J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol.37(3). – P. 878–884.
136. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study / T. W. Hansen, J. Jeppesen, S. Rasmussen et al. // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol.19 (3). – P. 243–250.
137. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. - Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40, Suppl. 1. - S1-135.
138. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure / G. Savarese, P. Costanzo, J. G. F. Cleland et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol.61. – P. 131–142.
139. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome [Text] / T. Y. Zotova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2016. – Vol.161, № 3. – P.334–338.
140. Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphism and cardiovascular phenotypes: the GLAECO and GLAOLD studies / S. M. Herrmann, V. Nicaud, K. Schmidt-Petersen et al.// Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol.4(6). – P. 707–712.
141. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I / D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy [Text] / V. Kolovou [et al.] // Open Cardiovasc. Med. J. – 2015. – №.9. – P. 118-126.

142. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism was not associated with acute coronary syndrome in an Iranian population / N. Delshad, M. Ghayour-Mobarhan, H. Mirzaei [et al.] // Iranian Red Crescent Med. J. – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. e23942.
143. Al-Hazzani, A. Renin–angiotensin system gene polymorphisms among Saudi patients with coronary artery disease / A. Al-Hazzani, M. Daoud, F. Ataya // Journal of Biol. Research-Thessaloniki. – 2014. – Vol. 21. – P. 8-9.
144. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure / H. Kim, H. Lee, J. Kwon et al. // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2015. – Vol.16(4). – P. 712–719.
145. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis / X. Liao, Z. Yang, D. Peng et al. // Genetics and Molecular Biology. – 2014. – Vol.37(2). – P. 473-479.
146. Association of nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with coronary artery disease in the Iranian population [Text] / K. Mahmoodi [et al.] // Vasc. Specialist Int. – 2016. – Vol.32, №3. – P. 105-112.
147. Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T) polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients [Text] / Mariam M. Shamaa [et al.] // The Egyptian Heart Journal. – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 1-5.
148. Associations of Renin–Angiotensin–Aldosterone System Genes With Blood Pressure Changes and Hypertension Incidence [Text] / William J. He [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 28, № 11. – P. 1310–1315.
149. Atlas, S. A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition / S. A. Atlas // J. Manag. Care. Pharm. – 2007. – Vol.13(8). – P. 9-20.
150. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis [Text] / L. Xiaoyang [et al.] // Genetics and Molecular Biology. – 2014. – №37, № 2. – P.473-479.
151. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et

al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.

152. Carcía-Donaire, J. A. Recent advances in the management of hypertension / J. A. Carcía-Donaire, L. M. Ruilope // F1000 Med. Rep. – 2010. – Vol. 15, N2. – P. 19.

153. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function / F. A. Flachskampf, T. Biering-Sorensen, S. D. Solomon et al. // JACC. – 2015. – Vol. 8 (9). – P. 1071–1093.

154. Cheng, J. Association between the M235T polymorphism of the AGT gene and cytokines in patients with hypertension / J.Cheng, A.Wang, J.Wan // Experimental and therapeutic medicine. – 2012. – Vol.3. – P. 509-512.

155. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba et al. // J. Hypertens. - 2009. - Vol. 27. - P. 17061712.

156. Consolim-Colombo. Endothelium and Arterial Hypertension [Text] / F. Marciano Consolim-Colombo, L. Aparecido Bortolotto //Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes / eds.: Protásio L. da Luz [et al.]. – London : Academic Press, an imprint of Elsevier, 2018. – Chapter 28. – P. 429-437.

157. Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2 / M.Isaji, T. Mune, N. Takada et al.// J. Hypertension. – 2005. – Vol. 23(6). – P. 1149–1157.

158. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction / L. Ling, P. Kistler, A. Ellims [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60. –P. 2402–2408.

159. De Keulenaer, G. W. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum / G. W. De Keulenaer, D. L. Brutsaert // Circulation. – 2011. – Vol. 123(18). – P. 1996–2004.

160. Demonstrating the pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term prognosis of diastolic heart failure / C. K. Wu, J. L. Luo, C. T. Tsai et al. // Pharmacogenomics J. – 2010. – Vol. 10, №1. – P. 46-53.

161. Detecting sodium-sensitivity in hypertensive patients: information from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / P. Castiglioni, G. Parati, L. Brambilla [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 180-185.
162. Doaei S. The association of genetic variations with sensitivity of blood pressure to dietary salt: A narrative literature review / S. Doaei, M. Gholamalizadeh// *ARYA Atheroscler*. – 2014. - №10(3). – P.169–174.
163. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? / T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [et al.] // *Echocardiography*. – 2013.–Vol. 30. – P. 140–146.
164. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography [Text] / R. M. Lang, L. P. Badano, W. Tsang [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – Vol.13. – P. 1–46.
165. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al. // *Circulation J*. - 2009. - Vol. 3. - P. 411–415.
166. Endothelin-1 promotes hypertrophic remodelling of cardiac myocytes by activating sustained signalling and transcription downstream of endothelin type A receptors [Text] / C.R. Archer [et al.] // *Cellular Signalling*. – 2017. – Vol.36. – P.240–254.
167. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / M. M. Ciulla, R. Paliotti, A. Esposito et al. // *J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 23 (Suppl. 2). – P. 381.
168. Effect of the Angiotensin II type 2-Receptor Gene (+1675) on Left Ventricular Structure in Humans / R. E. Schnieder, J. Erdmann, C. Delles et al.// *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2001. – Vol.37(1). – P. 176–181.
169. Effects of ACE I/D and AT 1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study / L. H. Henskens, W. Spiering, H. E. Stoffers et al.// *J. Hypertens*. – 2003. – Vol.21(1). – P. 81-85.
170. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertension*. – 2013. – Vol. 31.– P.

1281–1357.

171. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography / O. S. Andersen, O. A. Smiseth, H. Dokainish et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69, №15. – P. 1937–1048.

172. Ehret, G. B. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension / G. B. Ehret, M. J. Caulfield // Eur. Heart J. – 2013. – Vol.34. – P. 951–961.

173. Evolution of rheological properties of erythrocytes and left ventricular geometry in cardiovascular disease risk patients / M. Fornal, R. A. Korbut, J. Królczyk, T.Grodzicki // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2010. – Vol. 45(2–4). – P. 155–159.

174. Gender specific association of angiotensinogen gene polymorphisms with essential hypertension [Text] / M. Patnaik [et al.] // International Journal of food and nutritional sciences. – 2015. – Vol.4, № 1. – P.182-194.

175. Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: Asystematic review and meta-analysis [Text] / Y.Y. Yandiswa [et al.] // J Clin Hypertens. – 2018. – Vol. 20. – P.485–495.

176. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk / H. R. Warren, E. Evangelou, C. P. Cabrera et al. // Nature Genetics. – 2017. – Vol.49 (10). – P. 1-13.

177. G-Protein b3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review High Blood Press / A. Semplicini, T. Grandi, C. Sandona, et al. // Cardiovasc. Prev. – 2015. – Vol. 22(3). – P. 225-232.

178. Grassi, G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases / G. Grassi // Am. J. Hypertens. – 2010. – Vol. 23, №10. – P. 1052-1060.

179. Grisk, O. Hypertension and the sympathetic nervous system – recent developments in research and treatment / O. Grisk // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2009. – Vol. 134, N45. – P. 2289-2293.

180. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan [et al.] // Stroke. – 2014. –

Vol. 45, № 7. – 2160–2236.

181. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / W. AJaroudi, M. C. Alraies, C. Halley et al. // *Circulation*. - 2012. - Vol. 14(125(6)). - P. 782-788.

182. Influence of the eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in multiethnic youth / H.Zhu, X.Wang, Y.Dong et al.// *Pharmacogenet. Genomics*. – 2005. – Vol.15(9). – P. 669-675.

183. Hansen, T. W. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic value of reading to reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations / T. W. Hansen, L. Thijs, Y. Li // *Hypertension*. - 2010. - Vol. 55. - P. 1049-1057.

184. Hypertensive myocardial fibrosis / C. Cuspidi, M. Ciulla, A. Zanchetti // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2006. – Vol. 21. – P. 20–23.

185. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from theEuropean Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council onHypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), AsiaPacific Heart Rhythm Society (APHRS), and SociedadLatinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia(SOLEACE) / G. Y. H. Lip, A. Coca, T. Kahan, et al.//*Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*. – 2017. – Vol.3. – P. 235–250.

186. Jin, J. J. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu // *Hypertens. Res*. – 2003. – Vol. 26(7). – P. 547-552.

187. Jeongok, G. Genetic Determinants of Arterial Stiffness / G. Jeongok, B. Logan, H. K. Engler // *Journal of Cardiovascular Translational*. – 2015. – Vol. 8 (1). – P. 23-43.

188. Kollias, A. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis / A.Kollias, A.Ntineri, G. S.Stergiou //*Journal of hypertension*. – 2017. – T. 35. – №. 3.

– C. 442-452.

189. Konukoglu, D. Endothelial dysfunction and hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 511-540.

190. Kotseva, K. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 636–648.

191. Lang, R.M. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux at al. // *Российский кардиологический журнал.* - 2012. - № 3(95). - P. 1-28.

192. Lang, R.M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2015. – Vol. 28 (1). - P. 1-39.

193. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension / E. Gomez-Angelats, M. Enguto, J. Oriola et al.// *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – Vol.14(1). – P. 47–49.

194. Lei, Xi. Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications / Xi. Lei, T. V. Serebrovskaya / Nova Science Publishers, Inc., 400 Oser Avenue, Suite 1600, Hauppauge, NY 11788, 2009. - 602 p.

195. Left ventricular diastolic function is closely associated with mechanical function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation / J. Lee, C. Shim, J. Wi [et al.] // *Circ. J.*– 2013. – Vol. 77. – P. 697 –704.

196. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial / S. Apostolakis, R. Sullivan, B. Olshansky, G. Lip // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 303–308.

197. Malpas, S. C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease / S. C. Malpas // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, N 2. – P. 513-557.

198. Mancia, G. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension/ G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. - Vol.31(7). –P.1281-1357.
199. Marwick, T.H. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging(EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T.H. Marwick,T.C. Gillebert, G. Aurigemma [et al.] // European Heart Journal. – CardiovascularImaging. - 2015. – Vol. 16. – P. 577–605.
200. Mikael, L. R. / L. R. Mikael, A. M. Gomes de Paiva, M. M. Gomes // Vascular Aging and Arterial Stiffness // Arq. Bras. Cardiol. – 2017. – Vol.109(3). – P.253-258.
201. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications / S. Kim [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 506–512.
202. Mottl, A. K. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: A HuGE review / A. K. Mottl, D. A. Shoham, K. E.North // Genet Med. – 2008. – Vol.10(8). – P. 560–571.
203. Mortality and morbidity of non-systolic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a propensity-adjusted case-control study / F. M. Gomez-Soto, S. P. Romero, J. A. Bernal [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 139, № 3. – P. 276-282.
204. Mozaffarian, D. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update: a report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett et al. // Circulation. – 2015. – Vol.131 (4). – P.29–322.
205. Nagueh, S.F. ASE/EACVI Guidelines and standards. Recommendations for theEvaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Updatefrom the American Society of Echocardiography and the European Association ofCardiovascular Imaging / S.F Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // Journal ofthe American Society of Echocardiography. - 2016. – Vol. 29. – P. 277-314.

206. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risk, not levels of risk factor / J. Powels, A. Shroufi, C. Mathes et al. // *Eur. J. Publ. Health.* – 2010. – Vol.20. – P. 103-106.
207. Oliveira-Paula, G.H. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms [Text] / G.H. Oliveira-Paula, R. Lacchini, J. E. Tanus-Santos // *Gene.* – 2016. – Vol.575, № 2. – P. 584-599.
208. Oliveira-Paula, G.H. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases [Text] / G.H. Oliveira-Paula, R. Lacchini, J. E. Tanus-Santos // *Nitric Oxide.* – 2017. – Vol.63. – P. 39-51.
209. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials / Kelly J.P., Mentz R.J., Mebazaa A., Voors A.A., Butler J., Roessig L. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol.65. – P. 1668–1682.
210. Patten, R. D. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling / R. D. Patten // *Congestive heart failure* / J. D. Hosenpud, B. H. Greenberg. – [3rd Ed.]. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128-146.
211. Pinter, A. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects / A. Pinter, T. Horvath, A. Sarkozi, and M. Kollai // *Autonomic Neuroscience.* – 2012. – Vol. 169(2). – P.107–112.
212. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension / D. Cusi, C. Barlassina, T. Azzani et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 349(1). – P. 1353–1357.
213. Polymorphism of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and metaanalysis of data / A. Mondry, M. Loh, P. Lui et al. // *BMC. Nephrol.* – 2005. – Vol.6. – P. 11.
214. Polymorphism of angiotensinogen gene M235T in myocardial infarction and brain infarction: a meta-analysis [Text] / X. Liang [et al.] // *Gene.* – 2013. – №15. – P. 73-79.

215. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: A systematic meta-analysis [Text] / J.Sun [et al.] // *Blood Press.* – 2016. – Vol. 25, № 2. – P.117-122.
216. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis / C. M. Smith-Spangler, J. L. Juusola, E. A. Enns // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152, N 8. – P. 481-487.
217. Pressor responses to antihypertensive drug types / M. H. Alderman, H. W. Cohen, J. E. Sealy, J. H. Laragh // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, N 9. – P. 1031-1037.
218. Prognostic effect of thenocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: theAmbulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis / G. F. Salles, G.Reboldi, R. H.Fagard et al. // *Hypertension.* – 2016. – Vol.67. – P. 693–700.
219. Rasmussen, K.L. Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype and risk ofdementia and ischemic heart disease: A review [Text] / K.L. Rasmussen // *Atherosclerosis.* –2016. – Vol. 255. – P.145-155.
220. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 10(2). – P. 165–193.
221. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.
222. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: A MetaAnalysis of Randomized Comparative Studies / R. Fagard, H. Celis, L. Thijs, S.Wouters // *Hypertension.* - 2009. - Vol. 54. - P. 10-84.
223. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction / A.Mishra, A.Srivastava, S. Kumar et al.// *Indian Heart Journal.* – 2015. – Vol. 167. – P. 214 - 221.

224. Rossier, C. Bernard The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective [Text] / Bernard C. Rossier, M. Bochud, O. Devuyst // *Physiology*. – 2017. – Vol.32, № 2. – P.112-125.
225. Ruilope, L. M. Aldosterone a relevant factor in the beginning and evolution of arterial hypertension / L. M. Ruilope, J.Tamargo // *Am. J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 30(5). – P. 468–469.
226. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension / M. S. Yatabe, J. Yatabe, M. Yoneda // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92, N 1. – P. 77-82.
227. Shi, Y. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: a dose–response meta-analysis of prospective studies / Y. Shi // *Journal of hypertension*. – 2018. – T. 36. – №. 5. – C. 995-1004
228. Sui, X. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and acute myocardial infarction risk: a meta-analysis of 22 studies [Text] / X. Sui, C. Gao // *Molecular Biology Reports*. – 2013. – Vol. 40, № 7. – P. 4439-4445.
229. Ting-Yan, X. Left Atrial Function as Assessed by Speckle-Tracking Echocardiography in Hypertension / X. Ting-Yan, P.S. Jing, A.L. Pui-Wai [et al.] // *Medicine*. - 2015. – Vol. 94 (6). - P. 1-7.
230. The degree of left atrial structural remodeling impacts left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation / M. Akkaya, N. Marrouche, K. Higuchi [et al.] // *Arch Turk Soc. Cardiol.* – 2014. – Vol. 42. – P. 11–19.
231. The influence of genetic polymorphisms on performance and cardiac and hemodynamic parameters among Brazilian soccer players [Text] / T.J. Dionisio [et al.] // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. – 2017. – Vol. 42, № 6. – P. 596-604.
232. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. / N. Townsend, M. Nichols et al. // *European Heart Journal*. – 2015. – № 36 (40) – C. 2696–705.

233. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study / E. Donal, L. H. Lund, E. Oger et al. // Eur. Heart J. -2016. – Vol. 17. – P. 106–113.

234. Wang, Y. J. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis [Text] / Y. J. Wang, Y. Pan // Journal Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2014. – Vol.15, № 3. – P. 294-300.