

На правах рукописи

БОРИСОВА ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ
СУТОК, ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-
ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Остроумова Ольга Дмитриевна**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Волель Беатриса Альбертовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент **Барышникова Галина Анатольевна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, профессор кафедры

доктор медицинских наук, доцент **Синицина Ирина Ивановна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии терапевтического факультета, профессор кафедры

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 при ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор **Гордеев Иван Геннадьевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы

Артериальная гипертония (АГ) - один из главных факторов, обуславливающих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации (И.Е. Чазова и соавт., 2015). На прогноз и тактику лечения АГ влияет не только величина артериального давления (АД), но и наличие поражение органов-мишеней (ПОМ) и ряд других факторов, в частности повышенная вариабельность АД (G. Mancia и соавт., 2013, В.М. Горбунов, 2012). По данным крупного мета-анализа 2016 г. (S.L. Stevens и соавт., 2016) установлено, что повышенная суточная вариабельность систолического АД (САД) ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. Повышенная вариабельность АД в течение суток ассоциирована с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурией, толщиной комплекса интимы–медиа сонных артерий, жесткостью сосудистой стенки (Q.Q. Zhang и соавт., 2011, А.А. Кастанаян и соавт., 2016). В последние годы в связи с высокой прогностической значимостью ПОМ выделены новые маркеры их раннего поражения, в частности параметры жесткости миокарда левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ), когнитивные нарушения, наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе (ГИБВ) головного мозга и другие (Q.Q. Zhang и соавт., 2011). Взаимосвязь наличия этих ранних маркеров ПОМ с вариабельностью АД требует уточнения. Патологические механизмы повышения вариабельности АД многообразны и нуждаются в уточнение (Ch. Höcht, 2013). Изучается роль внешних (психоэмоциональные и физические нагрузки) и внутренних (активация симпатико-адреналовой системы, эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение ригидности артерий и др.) факторов (С.Н. Толстов и соавт., 2014). Среди внешних факторов особенно важно исследование влияния эмоционально-личностных особенностей пациентов на вариабельность АД, поскольку наличие тревожно-депрессивных расстройств может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений (Е.И. Чазов, 2003, А.Б. Смулевич и соавт., 2005).

Согласно российским рекомендациям по АГ (2013 г.) (И. Е. Чазова и соавт., 2015) и европейским рекомендациям ESC/EHS (2018 г.) (В. Williams и соавт., 2018) все приоритеты в лечении АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), прежде всего - фиксированным комбинациям (ФК) антигипертензивных препаратов (АГП), которые показаны подавляющему большинству больных уже на старте лечения. Поэтому вопрос выбора наиболее эффективных ФК АГП особенно актуален. В литературе имеются малочисленные данные, что разные комбинации АГП неодинаково влияют на суточную вариабельность АД и, вследствие этого, на риск развития сердечно-сосудистых осложнений

(P.M Rothwell. и соавт., 2010), а результаты оценки сравнительного влияния разных ФК АГП на суточную вариабельность АД и их органопротективные эффекты представлены лишь в единичных исследованиях (Y. Matsui и соавт., 2012).

Таким образом, в настоящее время имеется недостаточно научных сведений о взаимосвязи вариабельности АД в течение суток с маркерами ПОМ, в том числе ранними, на начальных стадиях заболевания (I-II стадии), эмоционально-личностными особенностями пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ, сравнительной эффективности ФК АГП, в частности, ФК ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) Периндоприла аргинин (Па)/диуретика Индапамид (И) и блокатора рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА) Валсартан (В)/антагониста кальция (АК) Амлодипин (А).

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеются лишь единичные исследования о взаимосвязи наличия ранних маркеров ПОМ с вариабельностью АД (А. Tatasciore и соавт., 2007, Q.Q. Zhang и соавт., 2011), кроме того данная взаимосвязь изучалась в основном у больных с АГ пожилого возраста, имеющих множественные сопутствующие заболевания и получающих различные схемы АГТ. В свою очередь взаимосвязь суточной вариабельности АД с ПОМ (в частности, с параметрами ригидности миокарда и сосудов, структурно-функциональными изменениями головного мозга) у пациентов среднего возраста с ранними стадиями АГ изучена мало. Остается непонятной взаимосвязь суточной вариабельности АД с эмоционально-личностными особенностями пациентов с АГ. В настоящее время актуальным является вопрос выбора наиболее эффективной ФК АГП с точки зрения антигипертензивного, органопротективного эффектов, а также влияния на вариабельность АД. В литературе имеются малочисленные данные, что разные комбинации АГП неодинаково влияют на суточную вариабельность АД и, вследствие этого, на риск развития ССО (P.M Rothwell и соавт., 2010, Ж.Д. Кобалава и соавт., 2013), а результаты оценки сравнительного влияния разных ФК АГП на суточную вариабельность АД и их органопротективные эффекты представлены лишь в единичных исследованиях (Y. Matsui и соавт., 2012).

Цель исследования

Изучить взаимосвязь суточной вариабельности АД с поражением органов-мишеней и с эмоционально-личностными особенностями пациентов в возрасте 40-65 лет с эссенциальной артериальной гипертонией II стадии 1-2 степени и оценить возможность дополнительной коррекции поражения органов-мишеней за счет снижения суточной вариабельности АД.

Задачи исследования

1. Оценить параметры суточной вариабельности АД и состояние органов-мишеней у ранее нелеченных больных с эссенциальной АГ II стадии, 1-2 степени в возрасте от 40 до 65 лет по сравнению с лицами с нормальным АД той же возрастной группы.
2. Исследовать возможную взаимосвязь суточной вариабельности АД с поражением органов-мишеней: сердца (параметры ГЛЖ, жесткости миокарда ЛЖ и ЛП), сосудов (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, лодыжечно-плечевой индекс, сосудистый возраст), головного мозга (когнитивные функции, состояние белого вещества головного мозга) у ранее нелеченных больных с эссенциальной артериальной гипертонией II стадии 1-2 степени в возрасте от 40 до 65 лет.
3. Оценить возможную взаимосвязь вариабельности АД с эмоционально-личностными особенностями (повышенная тревожность, нейротизм, нарушение регуляции эмоций, стратегии совладающего поведения) больных с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени в возрасте от 40 до 65 лет.
4. У ранее нелеченных больных в возрасте от 40 до 65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени изучить влияние фиксированных комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинина с тиазидоподобным диуретиком индапамидом и блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана с дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином на суточную вариабельность АД и на параметры, характеризующих поражение органов-мишеней.

Научная новизна

В результате проведения настоящего исследования выявлено, что у больных в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени с небольшой длительностью заболевания повышена вариабельность АД в периоды бодрствования и сна, в целом за сутки, по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы. В результате комплексной оценки состояния органов-мишеней (сердце, головной мозг, сосуды), у обследованного контингента пациентов выявлены гипертрофия миокарда левого желудочка (57% случаев), гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга (47,5% случаев), снижение упруго-эластических свойств миокарда левого желудочка и левого предсердия, эластичности сосудистой стенки магистральных артерий, когнитивных функций, перфузии головного мозга, что отличает их от здоровых сверстников с нормальным АД.

Впервые у пациентов в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, не получавших ранее медикаментозной антигипертензивной терапии, произведена комплексная оценка взаимосвязи суточной вариабельности АД с поражением ряда органов-мишеней (сердце, сосуды, головной мозг) и эмоционально-личностными особенностями

пациентов. Выявлена взаимосвязь параметров суточной вариабельности АД, особенно вариабельности систолического АД в период бодрствования, с маркерами поражения органов-мишеней. У больных с повышенной вариабельностью систолического АД в период бодрствования обнаружены эмоционально-личностные особенности в виде состояния большей эмоциональной напряженности.

Обнаружено, что фиксированные комбинации (ФК) ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла аргинина с тиазидоподобным диуретиком индапамидом и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартана с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) амлодипином, различаются по влиянию на суточную вариабельность АД и обладают сходными антигипертензивными и органопротективными эффектами.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленные в настоящем исследовании повышение суточной вариабельности АД и ее взаимосвязь с маркерами поражения сердца, головного мозга и сосудов как органов-мишеней позволяет рекомендовать определение параметров суточной вариабельности АД, ригидности миокарда левого желудочка, левого предсердия, магистральных артерий, оценку когнитивных функций и проведение МРТ головного мозга для выработки дифференцированной тактики ведения пациентов среднего возраста (40-65 лет) с АГ II стадии 1-2 степени.

Разработаны практические рекомендации по выбору ФК АГП для лечения пациентов среднего возраста с АГ II стадии 1-2 степени. Согласно результатам исследования, применение ФК периндоприл аргинин/индапамид и ФК валсартан/амлодипин может быть рекомендовано пациентам 40-65 лет с АГ II стадии 1-2 степени для регресса ГЛЖ, уменьшения повышенной жёсткости миокарда и сосудистой стенки магистральных артерий, улучшения когнитивных функций. На основании полученных данных можно рекомендовать применение ФК периндоприл аргинин/индапамид для снижения суточной вариабельности АД.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа выполнена на первом и втором этапах в дизайне ретроспективного исследования, в параллельных группах.

На первом этапе были проанализированы данные (по записям и протоколам в амбулаторных картах) клинического обследования; суточного мониторинга АД (СМАД); трансторакальной эхокардиографии с оценкой деформации ЛЖ и ЛП; ультразвуковое исследование (УЗИ) внечерепных отделов брахиоцефальных артерий с определением наличия/отсутствия атеросклеротических бляшек; объемной сфигмографии; МРТ головного

мозга (81 человек); биохимического анализа крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина); результатов исследования когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест 10 слов, тест вербальных ассоциаций, тест ТМТ, тест Струпа) и эмоционально-личностных особенностей (тест Кеттелла, тест «Совладающее поведение», тест «Когнитивная регуляция эмоций», тест Плучека, шкала перфекционизма P.L. Hewitt и G.L. Flett, шкалы депрессии и тревоги Гамильтона), сформированы группа больных АГ (100 пациентов) и здоровых лиц без АГ (контрольная группа) (86 пациентов).

На втором этапе по ретроспективным данным были сформированы две подгруппы больных АГ, у которых на фоне медикаментозной АГТ ФК Па/И (первая подгруппа, n=52) или ФК В/А (вторая подгруппа, n=38), был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (< 140/90 мм рт.ст.), и у которых через 12 недель после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, СМАД, трансторакальная эхокардиография с оценкой деформации ЛЖ и ЛП, объемная сфигмография, результаты исследования когнитивных функций).

На третьем этапе проводилась статистическая обработка результатов исследования с помощью программной системы STATISTICA 10 и SPSS v.17.0.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, не получавших ранее медикаментозной антигипертензивной терапии, повышена суточная вариабельность АД, ассоциированная с наличием поражения органов-мишеней.
2. У больных в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии, лечение ФК ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинина с тиазидоподобным диуретиком индапамидом в течение 12 недель после достижения целевого АД, приводит к снижению суточной вариабельности АД.
3. Назначение в качестве стартовой терапии ФК периндоприла аргинина с индапамидом и валсартана с амлодипином больным в возрасте от 40 до 65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, не получавших ранее регулярной медикаментозной антигипертензивной терапии, характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью и улучшает упруго-эластические свойства миокарда, эластичность сосудистой стенки и когнитивные функции.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов определяется строгими критериями включения и невключения пациентов в исследование, широким анализом научной литературы, использованием в работе современных методов обследования, применением

адекватного задачам исследования методов статистического анализа. Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите 21 января 2019 г. (протокол № 6 от 21.01.2019 г.) на совместном заседании кафедры факультетской терапии и профболезней, кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ и кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Основные положения диссертации были обсуждены и доложены на VII международном форуме кардиологов и терапевтов, г. Москва, 23 марта 2018 г., III национальном конгрессе «Кардионеврология» г. Москва, 6 декабря 2018 г., на 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, г. Барселона, Испания, 9 июня 2018 г., на 27th Scientific meeting of the international society of hypertension, г. Пекин, Китай, 23 сентября 2018 г., на 19th World Congress of Psychophysiology, г. Лукка, Италия, 5 сентября 2018 г., на 9th International Conference of The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VASCOG 2018), г. Гонконг, 15 ноября 2018 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в планировании исследования, анализе зарубежных и отечественных научных публикаций по теме работы, в проведении исследования, статистической обработке и обобщении полученных результатов. Лично автором проведен ретроспективный анализ и интерпретация (по записям и протоколам в амбулаторных картах) результатов клинического обследования пациентов; СМАД; протоколов трансторакальной эхокардиографии с оценкой деформации ЛЖ и ЛП; ультразвукового исследования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий; объемной сфигмографии; магнитно-резонансной томографии головного мозга; результатов биохимического анализа крови; результатов когнитивных тестов и тестов, определяющих эмоционально-личностные особенности обследуемых лиц. Лично диссертантом формировалась база данных обследованных лиц. В научных публикациях и докладах, выполненных в соавторстве с научным руководителем, автор провела анализ результатов исследования, формулирование выводов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования включены в лекционные курсы для клинических интернов и ординаторов кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность 1 кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е.О.

Мухина ДЗМ» и 1 кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» в виде определения параметров вариабельности АД, ригидности миокарда и магистральных артерий, структурно-функционального состояния головного мозга у пациентов с эссенциальной АГ с целью дифференцированного назначения АГП.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 12, 13 и 14 паспорта специальности.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работы, среди них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 194 листах машинописного текста (с приложениями), и состоит из введения, обзора литературы и четырех глав собственного исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 336 источник, из них 111 отечественных и 225 иностранных, и приложения. Работа содержит 45 таблиц и 17 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

На первом этапе исследования были проанализированы данные амбулаторных карт пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им А.И. Евдокимова на базе ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ за период с 01 января по 31 декабря 2017 года, 186 соответствовало критериям включения и невключения. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе были сформированы основная группа - 100 пациентов в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, которые ранее не получали регулярную медикаментозную АГТ, и контрольная группа - 86 здоровых лиц.

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ на первом этапе исследования: пациенты с эссенциальной АГ II стадии, мужчины и женщины, в возрасте 40-65 лет; офисное САД 140-179 мм рт.ст. и/или офисное ДАД 90-109 мм рт.ст. на первом визите; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. **Критерии включения в контрольную группу:** практически здоровые мужчины и женщины в возрасте 40-65 лет; отсутствие эссенциальной АГ.

Критерии невключения в исследование на первом этапе: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе стенокардия,

перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, брадикардия, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность), печени (в том числе цирроз печени), почек (в том числе хроническая болезнь почек 4-5 ст. (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м², гемодиализ), анурия), органов дыхания; клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; гиперурикемию с клиническими проявлениями; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности, стеноз одной или обеих сонных артерий 50% и более); хирургическая операция в течение предыдущих 3 месяцев (за исключением стоматологических или косметических операций); применение каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием АГП), которые могут повлиять на результаты исследования минимум в течение 12 недель до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования; наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования; нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения. **Критерии невключения в исследование на втором этапе:** критерии невключения в исследование на первом этапе (первая часть исследования); не достигнуто целевое АД по данным рутинного измерения (< 140/90 мм рт.ст.); в процессе лечения на любой дозе изучаемых ФК у пациента возникли побочные эффекты, требующие снижения дозы или прекращения приема данной ФК; отсутствие приверженности больных к лечению и соблюдению графика визитов для проведения контрольных обследований; отсутствие результатов наблюдения (через 12 недель после достижения целевого АД): данных СМАД, когнитивных тестов, эхокардиографии с тканевой доплерографией, объемной сфигмографии.

Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1. На первом этапе исследования всем обследуемым лицам (пациентам с эссенциальной АГ и здоровым людям) выполняли оценку жалоб с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), данных общеклинического обследования, результатов СМАД (аппарат ВРLab- МнСДП-2 (Петр Телегин, Россия), включающего программное обеспечение Vasotens 24, трансторакальной эхокардиографии (аппарат Vivid 7 Dimension, GE) с оценкой глобального продольного

стрейна левого желудочка (ГПС ЛЖ) по методике SpeckleTracking (V.Mor-Avi, 2011) и расчётом коэффициента диастолической эластичности (ДЭ) ЛЖ,

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных лиц.

Показатели / Группы	Контрольная группа (n=86)	Пациенты с АГ (n=100)	p
Пол: муж/жен, n (%)	28 (32,6)/ 58(67,4)	47(47)/53(53)	0,064
Средний возраст, лет	48,8±5,8	51,9±6,5	0,04
Средняя длительность АГ, лет	-	5,5±4,3	-
Курильщики, n (%)	17(19)	22(22)	0,848
Средний ИМТ, кг/м ²	26,0±4,0	29,9±4,5	<0,001
Степень АГ: 1/ 2, n (%)	-	78 (78)/22 (22)	-
Офисное САД/ДАД, мм рт.ст.	122,2±9,5/75,8±6,2	148,1±12,1/85,6±9,7	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,1	5,6±1,0	0,313
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,2±1,1	4,4±1,0	0,212
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,5	1,5±0,4	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,7	1,7±1,1	0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,4	5,7±0,7	<0,001
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	77,5±11,2	76,1±15,0	0,477
Кол-во пациентов с наличием атеросклеротических бляшек во внечерепных отделах брахиоцефальных артерий, n (%)	12 (14)	47 (47)	<0,001

Примечания. Количественные показатели представлены в виде M±SD.

конечно-диастолической жёсткости (КДЖ) ЛЖ, коэффициента диастолической эластичности (КСЭ) ЛЖ (В.А. Borlaug, 2013); и одномерного систолического стрейна левого предсердия (ОСС ЛП), индекса жёсткости левого предсердия (ИЖ ЛП) и индекса растяжимости левого предсердия (ИР ЛП) (А.С. Boyd, 2013); триплексного УЗИ внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (аппарат Vivid 7 Dimension GE) в соответствии с принципами Мангеймского консенсуса (Р. J. Touboul и соавт., 2012), объемной сфигмографии (VaSera VS-1500N Fukuda Denshi, Япония), протоколов МРТ головного мозга (выполнено у 81 участника исследования) (МР-томограф MAGNETOM Skyra 3.0T, «Siemens AG», Мюнхен, Германия, в режимах 3D MP RAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, SWI, ASL, TOF 3D), биохимического исследования крови (с расчётом СКФ по СКД-ЕРІ (Levey A.S., 2009), результатов тестирования когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (Z.S. Nasreddine, 2005), тест запоминания 10 слов (J.C. Morris, 1989), тест Струпа (С.М. MacLeod, 1991), тест вербальных ассоциаций (E. Strauss, 2006), тест последовательных соединений (часть А и часть В) (R. Reitan, 1958)), результатов определения эмоционально-личностных особенностей по опросникам (тест Кеттела (А.Н.Капустина, 2001), тест «Совладающее поведение» (Л.И. Вассерман, 2009), тест «Когнитивная регуляция эмоций» (О.Л. Писарева и соавт., 2011), тест Плутчика -

Келлермана – Конте (О.В. Кружкова и соавт., 2006, В.Г.Каменская, 1999), шкала перфекционизма П.Л. Хьюитта и Г.Л. Флетта (И.И. Грачева, 2006), оценку уровня тревоги и депрессии по шкалам тревоги (М. Hamilton, 1959) и депрессии (М. Hamilton, 1960) Гамильтона. Рассчитывали сосудистый возраст с использованием данных Фрамингемского исследования (R.V. D’Agostino и соавт., 2008) и модифицированной шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (J. I. Cuende и соавт., 2010).

На втором этапе исследования с учетом ретроспективных данных были сформированы 2 подгруппы пациентов с АГ (таблица 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с АГ на втором этапе.

Показатели	Группы	Группа ФК Па/И (n=52)	Группа ФК В/А (n=38)	p
Пол: муж/жен, n (%)		22/30 (42,3/57,7)	19/19 (50,0/50,0)	0,610
Средний возраст, лет		52,9±6,0	49,7±7,0	0,065
Средняя длительность АГ, лет		5,7±4,1	5,2±4,6	0,542
Курильщики, n (%)		10 (19,2%)	10 (26,3%)	0,588
Средний ИМТ, кг/м ²		29,7±4,6	30,3±4,7	0,595
Степень 1 / 2 АГ, n (%)		42 (80,8) 10 (19,2)	29 (76,3)/ 9 (23,7)	0,803
Офисное САД, мм рт.ст.		146,6±12,1	150,7±11,7	0,111
Офисное ДАД, мм рт.ст.		85,6±10,1	86,1±9,5	0,803
Общий холестерин, ммоль/л		5,7±0,8	5,6±1,1	0,684
ХС-ЛПНП, ммоль/л		4,4±0,8	4,3±1,0	0,375
ХС-ЛПВП, ммоль/л		1,55±0,34	1,49±0,44	0,475
Триглицериды, ммоль/л		1,6±0,7	2,1±1,5	0,145
Глюкоза, ммоль/л		5,6±0,7	5,6±0,6	0,734
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²		76,8±2,0	76,3±14,5	1,000
Кол-во пациентов с наличием атеросклеротических бляшек во внечерепных отделах брахиоцефальных артерий, n (%)		28 (53,8)	16 (42,1)	0,375

Примечания. Количественные показатели представлены в виде M±SD.

Первую подгруппу (n=52) составили пациенты, которые в качестве АГТ получали ФК иАПФ Па и тиазидоподобного диуретика И, пациенты второй подгруппы (n=38) – ФК дигидропиридинового АК А и БРА В, у которых был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (< 140/90 мм рт.ст.) и у которых через 12 недель после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, результаты СМАД, эхокардиографии с тканевой доплерографией, объемной сфигмографии, результаты когнитивных тестов).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10,0 и SPSS v.17.0. Нулевая гипотеза о соответствии распределения

нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). При отклонении распределения параметров от нормального данные представлялись в виде медианы (Med) с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи теста Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ между переменными представлен коэффициентом корреляции Пирсона или при переходе к рангам переменных коэффициентом корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты первого этапа исследования.

Обследованные пациенты с АГ по сравнению со здоровыми лицами имели статистически значимо бóльшие значения вариабельности САД и ДАД в периоды бодрствования и сна, в целом за сутки (показатели SD, SDdn) (таблица 3).

Таблица 3. Вариабельность САД и ДАД по данным СМАД у обследованных лиц.

Показатель вариабельности АД, мм рт.ст.	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100	P
САД дневное время (период бодрствования), SD	14,1±4,3	15,8±3,9	0,005
САД ночное время (период сна), SD	10,9±5,7	13,9±4,2	<0,0001
САД за сутки, SD	15,0±3,9	17,7±3,6	<0,0001
SDdn для САД	13,0±3,7	15,2±3,1	<0,0001
ДАД дневное время (период бодрствования), SD	11,2±3,3	12,7±2,8	0,001
ДАД ночное время (период сна), SD	8,6±2,4	11,0±3,4	<0,0001
ДАД за сутки, SD	12,0±2,8	14,0±2,6	<0,0001
SDdn для ДАД	10,3±2,4	12,1±2,3	<0,0001

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P - по сравнению с контрольной группой.

У пациентов с АГ выявлены маркеры поражения органов-мишеней, что статистически значимо отличало их от здоровых лиц: наличие ГЛЖ у 57% (в контрольной группе пациентов с ГЛЖ не было (0%) ($p < 0,0001$), снижение ГПС ЛЖ у 73,0% (в контрольной группе снижение ГПС ЛЖ отмечено у 30,2 % ($p = 0,003$), скорость пульсовой волны (СПВ) более 10 м/с - у 82 % (в контрольной группе - 59,3%, $p = 0,001$), сердечно-лодыжечый индекс (САВИ) > 9 у 27% (в контрольной группе - у 7%, $p < 0,0001$), наличие ГИБВ головного мозга у 47,5% пациентов (в контрольной группе - у 9,8% обследованных лиц, $p < 0,001$). У обследованных больных с АГ в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту здоровыми лицами выявлены статистически значимо большее значение ИЖ ЛП ($0,16 \pm 0,07$ и $0,12 \pm 0,06$

соответственно, $p=0,023$), эффективной артериальной эластичности ($1,81\pm 0,43$ и $1,60\pm 0,33$ мм рт.ст. соответственно, $p=0,001$), индекса ригидности артерий (ASI) ($154,2\pm 31,0$ и $128,8\pm 13,1$ мм рт.ст. соответственно, $p<0,0001$) и индекса аугментации (AIx) ($-18,0\pm 19,3\%$ и $-25,0\pm 19,0\%$ соответственно, $p=0,041$) и статистически значимо меньшее значение артериального комплаенса ($1,27\pm 0,35$ и $1,57\pm 0,41$ мм рт.ст./мл соответственно, $p<0,0001$).

При оценке результатов тестов на состояние когнитивных функций пациентам с АГ по сравнению со здоровыми лиц требовалось статистически значимо больше времени для выполнения части В ТМТ ($116,6\pm 47,3$ и $103,8 \pm 35,7$ сек., соответственно, $p<0,05$), были выявлены статистически значимо более высокая разница между временем выполнения части В и А ТМТ теста ($76,9\pm 43,0$ и $61,8\pm 34,7$ сек, соответственно, $p<0,01$), статистически значимо более низкий средний балл по MoCA ($28,4\pm 1,4$ и $29,1\pm 1,2$ баллов, соответственно, $p=0,001$), статистически значимо большее значение КИ (коэффициент интерференции) (тест Струпа) ($58,7\pm 31,1$ и $48,1\pm 18,3$, соответственно, $p<0,01$), что свидетельствует о нарушении управляющих функций, снижении внимания и интегрального показателя когнитивных функций у пациентов с АГ.

По результатам оценки мозгового кровотока по данным МРТ значения CBF (Cerebral Blood Flow) в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга в группе пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами были статистически значимо ($p<0,001$) ниже как в правых ($38,4\pm 6,0$ мл/100 г/мин и $45,6\pm 3,7$ мл/100 г/мин, соответственно), так и в левых ($37,4\pm 6,5$ мл/100 г/мин и $45,1\pm 3,9$ мл/100 г/мин, соответственно) отделах.

При корреляционном анализе в группе пациентов с АГ обнаружена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью ДАД (SD) в период сна и одномерным стрейном ЛП ($r=0,232$, $p=0,044$), вариабельностью САД (SD, CV) в период сна и КСЭ ЛЖ ($r=0,248$, $p=0,013$; $r=0,244$, $p=0,015$, соответственно для SD и CV). Также выявлена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью ДАД в период сна (SD) со СПВ аорте ($r=0,238$, $p=0,021$) и СПВ в аорте, приведенной к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин ($r=0,229$, $p=0,026$). Установлена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью САД в период сна (SD), вариабельностью САД (SDdn), вариабельностью ДАД в период бодрствования (SD), вариабельностью ДАД (SDdn) и индексом ригидности артерий (ASI), приведенному к САД 100 мм рт.ст и ЧСС 60 уд/мин ($r=0,215$, $p=0,036$; $r=0,258$, $p=0,009$; $r=0,228$, $p=0,026$; $r=0,220$, $p=0,033$, соответственно).

Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью САД в период бодрствования (SD, CV, SDdn) с индексом аугментации (AIx) по данным СМАД ($r=0,245$, $p=0,017$; $r=0,205$, $p=0,047$; $r=0,223$, $p=0,030$, соответственно), а также между вариабельностью САД в период бодрствования (SD, SDdn) с индексом аугментации (AIx),

приведенному к ЧСС 75 уд/мин ($r=0,212$, $p=0,039$; $r=0,222$, $p=0,031$, соответственно). Нами также выявлена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью ДАД в период бодрствования (SD, CV, SDdn) с индексом аугментации пульсовой волны на правой руке (R-AI) ($r=0,212$, $p=0,034$; $r=0,216$, $p=0,031$; $r=0,197$, $p=0,049$, соответственно).

У больных АГ с наличием ГИБВ по сравнению с пациентами с АГ с отсутствием этих изменений по данным МРТ головного мозга выявлено статистически значимые большие значения параметров вариабельности САД в период бодрствования (показатель SD) ($18,2\pm 3,7$ и $15,4\pm 3,3$ мм рт.ст. соответственно, $p=0,045$) и в целом за сутки (показатель SD) ($19,6\pm 3,5$ и $17,1\pm 3,2$ мм рт.ст. соответственно, $p=0,034$).

В зависимости от медианы (15 мм рт.ст.) SD САД в период бодрствования мы разделили больных АГ на 2 группы: пациенты с "нормальной" дневной вариабельностью САД ($SD < 15$ мм рт.ст.) ($n=41$) и пациенты с "повышенной" дневной вариабельностью САД ($SD \geq 15$ мм рт.ст.) ($n=59$). В группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД отмечено статистически значимое большее количество пациентов со 2 степенью АГ (30,5%) по сравнению с группой пациентов с «нормальной» дневной вариабельностью САД (9,8%) ($p=0,014$). Других статистически значимых различий по исходным характеристикам пациентов между этими группами не было. При анализе параметров ригидности миокарда в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД по сравнению со здоровыми лицами ИЖ ЛП был статистически значимо выше ($0,17\pm 0,09$ и $0,12\pm 0,06$ соответственно, $p=0,015$), а ГПС ЛЖ статистически значимо меньше ($-17,52\pm 3,02\%$ и $-19,45\pm 2,63\%$ соответственно, $p=0,002$). В то же время у пациентов с «нормальной» дневной вариабельностью они не отличались от таковых у здоровых. Аналогично, при сравнении результатов когнитивных тестов только у больных АГ с «повышенной» дневной вариабельностью выявлен статистически значимо более низкий средний балл по MoCA по сравнению с контролем ($28,4\pm 1,4$ и $29,0\pm 1,2$ баллов соответственно, $p=0,026$), а у пациентов с «нормальной» дневной вариабельностью САД он не отличался от контрольной группы.

При анализе параметров ригидности сосудов в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД выявлены статистически значимо большие значения индекса аугментации (AIx) как по сравнению со здоровыми лицами ($-12,5\pm 17,8\%$ и $-24,0\pm 19,0\%$ соответственно, $p=0,002$), так и с группой пациентов с «нормальной» дневной вариабельностью САД ($-12,5\pm 17,8\%$ и $-24,9\pm 19,1\%$ соответственно, $p=0,005$). В то же время данные параметры жесткости сосудов статистически значимо не различались в группах пациентов с АГ с «нормальной» вариабельностью АД и в контрольной группе здоровых лиц. При анализе показателей объемной сфигмографии L-CAVI и R-CAVI были статистически

значимо ($p < 0,01$) выше у пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД ($8,2 \pm 1,3$ и $8,1 \pm 1,2$, соответственно) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($7,5 \pm 0,9$ и $7,6 \pm 0,9$, соответственно). В группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД эффективная артериальная эластичность была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($1,84 \pm 0,47$ и $1,60 \pm 0,33$ мм рт.ст. соответственно, $p = 0,002$). Статистически значимых различий эффективной артериальной эластичности у пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД по сравнению с контрольной группой не обнаружено.

В зависимости от медианы ночной вариабельности САД (SD) пациенты с АГ также были разделены на 2 группы с "нормальной" (< 14 мм рт.ст.) ($n = 48$) и "повышенной" (≥ 14 мм рт.ст.) ночной вариабельностью САД ($n = 52$). Между группами не было статистически значимых различий по полу, возрасту и другими анализируемым исходным характеристикам. У больных АГ с "повышенной" ночной вариабельностью САД по сравнению со здоровыми лицами эффективная артериальная эластичность ($1,85 \pm 0,43$ и $1,60 \pm 0,33$ мм рт.ст. соответственно, $p = 0,002$) и R-CAVI ($8,2 \pm 1,2$ и $7,6 \pm 0,9$ соответственно, $p = 0,007$) и L-CAVI ($8,0 \pm 1,3$ и $7,5 \pm 0,9$ соответственно, $p = 0,024$) были статистически значимо выше, тогда как статистически значимых различий в значении этих параметров у пациентов с "нормальной" ночной вариабельностью САД по сравнению со здоровыми лицами не было.

При анализе эмоционально-личностных особенностей в группе пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами были выявлены статистически значимо более высокие средние баллы по шкале тревоги Гамильтона ($4,9 \pm 3,1$ и $4,7 \pm 1,9$ баллов, соответственно $p = 0,001$) и шкале депрессии Гамильтона ($3,8 \pm 2,1$ и $3,3 \pm 1,3$ баллов соответственно, $p = 0,004$). Личностные профили всех пациентов с АГ характеризовались статистически значимым наличием пиков по факторам Q3, C, G, N, в сочетании с наличием минимальных значений по шкалам O, Q4, B и F. При этом пациенты с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД статистически значимо отличались от пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД более высокими значениями по фактору Q₁ (открытость изменениям, гибкость) ($5,93 \pm 1,99$ и $4,95 \pm 2,31$ соответственно, $p = 0,04$) и более низкими показателями по двум факторам: фактору O (гипотимия: неуверенность в себе, наличие чувства вины, склонность к самообвинению, неуверенность в себе) ($3,98 \pm 1,76$ и $5,05 \pm 1,94$ соответственно, $p = 0,006$) и фактору Q₄ (высокая Эго-напряженность) ($4,14 \pm 1,76$ и $5,08 \pm 2,01$ соответственно, $p = 0,018$), при низких значениях которого субъект описывается как расслабленный, спокойный, вялый, несколько апатичный, сдержанный, с низкой мотивацией, излишне удовлетворенный собой. Анализ результатов опросника психологических защит Плутчика-Келермана-Конте в обеих группах пациентов с АГ - как с «нормальной», так и с

«повышенной» дневной вариабельностью САД, выявляет выраженный дисбаланс системы психологических защитных механизмов, который проявляется отчетливым доминированием трех защитных механизмов - рационализации (43,7±19,0% и 41,8±19,6%, соответственно), проекции (51,6±21,4% и 47,0±21,5%, соответственно) и отрицания (36,5±18,4% и 40,3±18,3%, соответственно). Реже всего использовался механизм замещения (15,6±9,3% и 15,7±10,5%, соответственно). При этом показатели общей напряженности психологических защит относительно невысоки и сопоставимы в обеих группах: 29,6±9,0% и 29,3±8,7%, соответственно. Пациенты с АГ имеют диспропорциональную структуру проявлений перфекционизма: средние значения по шкале «Перфекционизм, ориентированный на себя» значимо превышают значения по двум другим шкалам. Пациенты с "повышенной" вариабельностью САД в период бодрствования по сравнению с пациентами с «нормальной» вариабельностью САД в период бодрствования имеют статистически значимо более низкие баллы по шкале «Перфекционизм, ориентированный на других» (45,5±16,9 и 52,1±15,4 баллов соответственно, $p=0,029$).

Результаты второго этапа исследования.

На фоне лечения обеими ФК статистически значимо снизилось систолическое, диастолическое и пульсовое АД в периоды бодрствования и сна и в целом за сутки (рисунок 1). Среднесуточное и среднедневное диастолическое АД в группе В/А снизилось в большей степени по сравнению с группой Па/И, эти различия между группами статистически значимы ($p=0,017$ и $p=0,014$, соответственно).

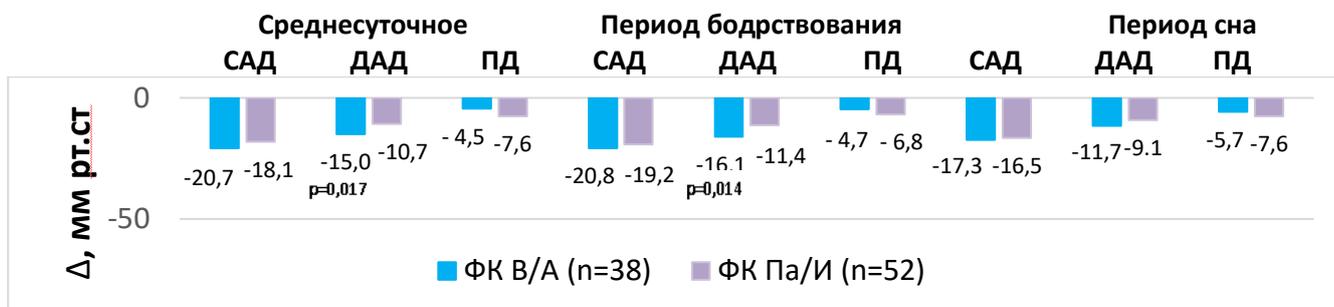
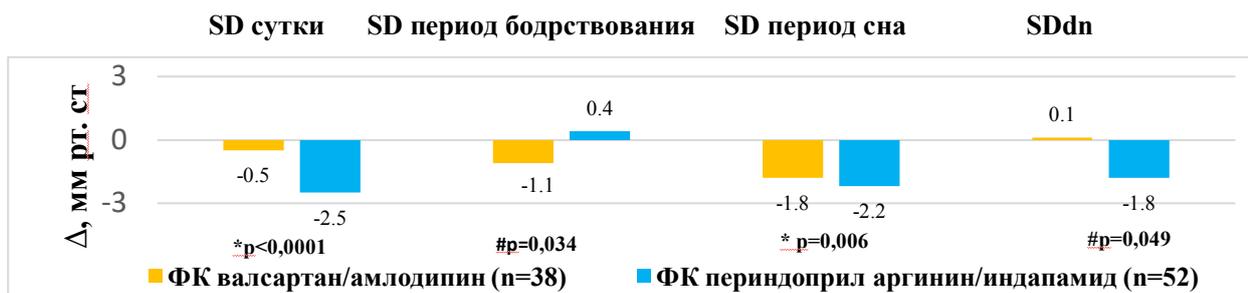


Рисунок 1 – Динамика САД, ДАД и ПД по СМАД фоне лечения ФК В/А и ФК Па/И.

На фоне терапии ФК Па/И статистически значимо снизилась вариабельность САД, тогда как на фоне лечения ФК В/А показатели вариабельности статистически значимо не изменились (рисунок 2). При сравнении применения ФК Па/И и ФК В/А между собой выявлены статистически значимые различия между группами - показатели SD в период бодрствования и SDdn.



Примечания. # - различия статистически значимы между группами ФК Па/И и В/А.

Рисунок 2 – Динамика суточной вариабельности систолического АД на фоне терапии фиксированными комбинациями Па/И и В/А

Вариабельность диастолического АД снижалась по фоне терапии ФК Па/И (показатели SD за сутки и в дневные часы, SDdn), на фоне лечения ФК В/А отмечено уменьшение всего одного показателя - SD за сутки (рисунок 3).

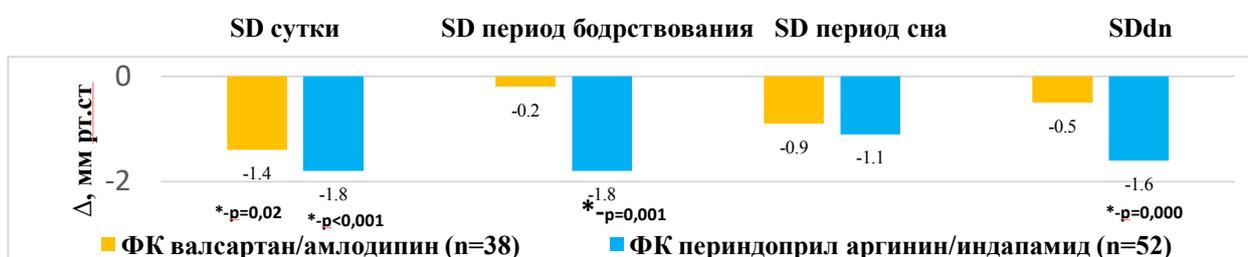


Рисунок 3 – Динамика суточной вариабельности диастолического АД на фоне терапии фиксированными комбинациями Па/И и В/А

На фоне терапии ФК Па/И и ФК В/А произошло статистически значимое снижение ТМЖП ($\Delta\%$: $-7,1\pm 7,7$, $p<0,001$ и $-5,8\pm 5,2$, $p<0,001$, соответственно), ТЗС ($\Delta\%$: $-5,9\pm 6,9$, $p<0,001$ и $-10,2\pm 8,8$, $p<0,001$, соответственно) и иММЛЖ ($\Delta\%$: $-8,7\pm 8,4$, $p<0,001$ и $-10,3\pm 7,2$, $p<0,001$, соответственно). На фоне лечения ФК Па/И статистически значимо снизился индекс ASI ($\Delta\%$: $-9,2\pm 13,1$, $p = 0,001$), а на фоне терапии ФК В/А – индекс AIx ($\Delta\%$: $23,6\pm 200,6$, $p = 0,034$). В обеих группах выявлено статистически значимое снижение эффективной артериальной эластичности, при этом в группе ФК Па/И данный показатель снизился в большей степени и составил $\Delta\% = -11,9\pm 16,3$, $p = 0,001$, а в группе ФК В/А – $\Delta\% -6,2\pm 19,1$, $p = 0,016$ по сравнению с исходными данными. Однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,135$). В конце периода наблюдения в группе ФК Па/И обнаружено статистически значимое увеличение артериального комплаенса ($\Delta\%$: $27,0\pm 38,1$, $p = 0,001$), в отличие от группы ФК В/А, где данный параметр также увеличился, однако статистически не значимо. В конце периода наблюдения в группе ФК Па/И и ФК В/А обнаружено статистически значимое снижение R-CAVI ($\Delta\%$: $-6,9\pm 15,5$, $p=0,001$ и $-5,9\pm 24,4$,

$p=0,021$, соответственно), а в группе ФК Па/И также статистически значимо уменьшился R-ABI (лодыжечно-плечевой индекс справа) ($\Delta\%$: $-2,9\pm 9,6$, $p=0,015$).

На фоне лечения ФК Па/И и В/А статистически значимо улучшились результаты когнитивных тестов - показатели управляющих функций (показатель ТМТ В $\Delta -23,9\pm 34,7$ сек., $p<0,0001$ и $\Delta -18,3\pm 32,3$ сек., $p=0,001$ соответственно; ТМТ В-А $\Delta -22,9\pm 36,6$ сек., $p<0,0001$ и $\Delta -17,5\pm 31,8$ сек., $p=0,002$ соответственно; 3 часть Струпа $\Delta -16,6\pm 36,7$ сек., $p<0,0001$ и $\Delta -9,0\pm 21,3$ сек., $p=0,013$ соответственно; КИ $\Delta -14,9\pm 35,1$, $p=0,001$ и $\Delta -8,9\pm 20,4$, $p=0,011$ соответственно), внимания (показатель ТМТ В $\Delta -23,9\pm 34,7$ сек., $p<0,0001$ и $\Delta -18,3\pm 32,3$ сек., $p=0,001$ соответственно), памяти (непосредственное воспроизведение Δ : $1,1\pm 1,3$ слов, $p<0,0001$ и $\Delta 0,7\pm 1,2$ слов, $p=0,001$ соответственно; отсроченное воспроизведение $\Delta 1,1\pm 1,8$ слов, $p<0,0001$ и $\Delta 0,7\pm 1,6$ слов, $p=0,006$ соответственно), а также интегральный показатель когнитивных функций (количество баллов по МОСА $\Delta 1,0\pm 1,7$ баллов, $p<0,0001$ и $\Delta 0,9\pm 1,7$ баллов, $p=0,001$ соответственно).

ВЫВОДЫ

1. У обследованных больных в возрасте от 40 до 65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, не получавших ранее регулярной медикаментозной антигипертензивной терапии, по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы, повышена вариабельность АД в течение суток, в периоды бодрствования и сна.

2. У пациентов в возрасте 40-65 лет АГ 1-2 степени при небольшой длительности заболевания приводит к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка (в 57% случаев), увеличению жесткости миокарда левых отделов сердца и магистральных сосудов, ухудшению когнитивных функций (внимание, управляющие функции), снижению перфузии головного мозга и появлению в 47,5% случаев гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ.

3. У ранее нелеченных больных в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, суточная вариабельность АД ассоциирована с поражением органов-мишеней (сердце, головной мозг, сосуды), наибольшее количество статистически значимых взаимосвязей обнаружено с параметрами вариабельности систолического АД в период бодрствования.

4. Эмоционально-личностные особенности пациентов в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени с «повышенной» вариабельностью систолического АД в период бодрствования характеризуются повышенным уровнем тревоги и депрессии и наличием состояния большей эмоциональной напряженности.

5. У ранее нелеченных больных в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени применение фиксированной комбинации периндоприла аргинина с индапамидом в

течение 12 недель после достижения целевого АД по рутинному измерению, в отличие от терапии фиксированной комбинацией валсартана с амлодипином, обеспечивает снижение суточной вариабельности систолического и диастолического АД в периоды бодрствования и сна.

6. У обследованных больных в возрасте 40-65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, не получавших ранее регулярной медикаментозной антигипертензивной терапии, лечение фиксированными комбинациями периндоприла аргинина с индапамидом и валсартана с амлодипином в течение 12 недель после достижения целевого АД по рутинному измерению, уменьшает толщину стенок и индекс массы миокарда левого желудочка, улучшает упруго-эластические свойства миокарда левого желудочка и сосудистой стенки и когнитивные функции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам среднего возраста с неосложненной и ранее нелеченной АГ 1-2 степени рекомендуется определять параметры суточной вариабельности АД для выработки дифференцированной тактики ведения.

2. Пациентам среднего возраста с неосложненной и ранее нелеченной АГ 1-2 степени для снижения суточной вариабельности АД в качестве стартовой терапии целесообразно назначение фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинина с тиазидоподобным диуретиком индапамидом.

3. Пациентам среднего возраста с неосложненной и ранее нелеченной АГ 1-2 степени с поражением органов-мишеней в качестве стартовой терапии первой линии целесообразно назначение фиксированных комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинина с тиазидоподобным диуретиком индапамидом или блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана с дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипина, что обеспечивает стойкую нормализацию АД, уменьшение выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка, улучшение упруго-эластических свойств миокарда левых камер сердца, сосудов и когнитивных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени в возрасте 40-65 лет, ранее не получавших медикаментозную АГТ, по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы повышена суточная вариабельность АД, что ассоциировано с наличием ПОМ (сердца, головного мозга, сосудов) и эмоционально-личностными особенностями этих пациентов. Исследуемые ФК АГ II обладают выраженными антигипертензивными и органопротективными свойствами, но различаются по влиянию на суточную вариабельность АД.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления / О.Д. Остроумова, **Е.В. Борисова**, Е.Е. Павлеева // **Кардиология**. – 2017. – Т. 57., №11. – С. 68–75.
2. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии / О.Д. Остроумова, **Е.В. Борисова**, Т.М. Остроумова [и др.] // **Кардиология**. – 2017. – Т.57, №12. – С. 62–72.
3. Суточная вариабельность артериального давления у нелеченных пациентов среднего возраста с гипертонической болезнью / А.И. Кочетков, **Е.В. Борисова**, Г.Ф. Пиксина [и др.] // **Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний**. – 2018. – Т. 6, № 17. – С. 12–25.
4. **Борисова, Е.В.** Возможности метода объемной сфигмографии для выявления поражения сосудов у пациентов с неосложненной артериальной гипертонией и оценки эффективности антигипертензивной терапии / **Е.В. Борисова**, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. – 2018. – Т. 14., №5. – С. 46–53.
5. **Борисова, Е.В.** Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертонией 1-2 степени / **Е.В. Борисова**, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова // - **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. – 2018. – Том.14, №6. – С. 31–39.
6. Влияние фиксированной комбинации периндоприл аргинин/индапамид на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченных пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, **Е.В. Борисова** [и др.] // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 19-28.
7. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, **Е.В. Борисова** [и др.] // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 17–23.
8. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией / В.А. Парфенов, Т.М. Остроумова, **Е.В. Борисова** [и др.] // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2018. – Т. 118, № 8. – С. 23-32.
9. Когнитивные дисфункции у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией: обзор современных исследований / Е.И. Первичко, Н.К. Корсакова, Е.В. Борисова [и др.] // **Вопросы психологии**. – 2018. – №6. – С. 108–120.

10. Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан / О.Д. Остроумова, **Е.В. Борисова**, А.И. Кочетков [и др.] // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. – 2019. – Т. 15., №1. – С. 54–62.
11. **Борисова, Е.В.** Влияние фиксированной комбинации валсартан+амлодипин на когнитивные функции и суточную вариабельность артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / Е.В. Борисова // III Национальный Конгресс «Кардионеврология». Материалы конгресса. – Москва, 2018. – С. 33.
12. Vascular age and target organ damage in the middle-aged untreated patients with uncomplicated essential arterial hypertension / O.Ostroumova, A. Kochetkov, **E. Borisova** [et al.] // **Journal of Hypertension**. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 1. – P. e157–e158.
13. Cognitive dysfunction in untreated middle-aged patients with uncomplicated grade 1-2 essential arterial hypertension / T. Ostroumova, V. Parfenov, **E. Borisova** [et al.] // **Journal of Hypertension**. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 1. – P. e88.
14. Novel markers of hypertensive target organ damage in the middle-aged untreated patients with uncomplicated essential arterial hypertension / A. Kochetkov, O. Ostroumova, **E. Borisova** [et al.] // **Journal of Hypertension**. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 3. – P. e216-e217.
15. Blood pressure variability and hypertensive target organ damage / A. Kochetkov, O. Ostroumova, **E. Borisova** [et al.] // **Journal of Hypertension**. – 2018. – Vol. 36, e-Suppl. 3. – P. e217.
16. Executive Functions in Naive Middle-age Patients with Uncomplicated Essential Arterial Hypertension / E. Pervichko, T. Ostroumova, **E. Borisova** [et al.] // **International Journal of Psychophysiology**. – 2018. – Vol. 131S. – P. S92.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АГП - антигипертензивные препараты
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АК - антагонист(-ы) кальция
БРА - блокатор(-ы) рецепторов к ангиотензину II
В - валсартан
ВАШ - визуально-аналоговая шкала
ГИБВ - гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга
ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ГПС ЛЖ – глобальный продольный систолический 2D-стрейн левого желудочка по технологии SpeckleTracking
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДЭ – коэффициент диастолической эластичности левого желудочка
иАПФ – ингибитор(-ы) ангиотензинпревращающего фермента
ИЖ ЛП – индекс жёсткости левого предсердия
иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИР ЛП – индекс растяжимости левого предсердия
КДЖ – конечно-диастолическая жёсткость
КДО – конечно-диастолический объём левого желудочка
КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка
КДЭ – коэффициент диастолической эластичности левого желудочка
КИ – коэффициент интерференции
КСО – конечно-систолический объём левого желудочка
КСР – конечно-систолический размер левого желудочка
КСЭ – конечно-систолическая эластичность
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОСС ЛП – одномерный систолический стрейн левого предсердия
Па - периндоприл аргинин
ПД – пульсовое артериальное давление
ПОМ – поражение органов-мишеней
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СПВ - скорость пульсовой волны
ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – фиксированная комбинация
ФК Па/И– фиксированная комбинация периндоприл аргинин/индапамид
ФК В/А – фиксированная комбинация валсартан/амлодипин
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ - эхокардиография

AIx - Augmentation Index - индекс аугментации
ASE-The American Society of Echocardiography–Американское общество эхокардиографии
AIx - Arterial Stiffness Index - индекс ригидности артерий
CBF - Cerebral Blood Flow – церебральный кровоток
CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - Сотрудничество в области эпидемиологии хронической болезни почек
CV - Coefficient of Variation - коэффициент вариации
L-ABI - Ankle-Brachial Index on the Left - лодыжечно- плечевой индекс слева
L-CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index on the Left - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева
MoCA– Montreal Cognitive Assessment - Монреальская шкала оценки когнитивных функций
R-ABI - Ankle-Brachial Index on the Right - лодыжечно- плечевого индекс справа
R-AI – Augmentation Index on the right hand - индекс аугментации пульсовой волны на правой руке
R-CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index on the Right - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа
SD – Standard Deviation blood pressure - вариабельность артериального давления
SDdn – Standard Deviation blood pressure day-night - вариабельность артериального давления, рассчитанная с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов
SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation - система оценки коронарного риска
TMT - Trail Making Test - тест последовательных соединений