

На правах рукописи

**ПЛОТНИКОВА
НАТАЛЬЯ АНДРЕЕВНА**

**ВЫЯВЛЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО
ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Чукаева Ирина Ивановна

доктор медицинских наук, доцент

Орлова Наталья Васильевна

доктор медицинских наук, профессор **Ганковская Людмила Викторовна**

Официальные оппоненты:

Профессор, доктор медицинских наук

Подзолков Валерий Иванович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра факультетской терапии №2, заведующий

доктор медицинских наук, профессор **Задонченко Владимир Семенович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2019 года в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.08 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://rsmu.ru> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их осложнений и высокой смертности. С учетом разницы средней продолжительности жизни, абсолютное число смертей от ССЗ, включая и АГ, среди женщин выше, чем среди мужчин [Подзолков, В.И., 2012]. Результаты многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ свидетельствуют о высокой распространенности АГ у женщин [Бойцов, С.А., 2014]. По данным регистра РЕГАТА-ПРИМА, среди женщин преобладает резистентная и неконтролируемая АГ (54 % - у женщин, 46 % - у мужчин) [Чазова, И.Е., 2010].

Среди ряда факторов, способствующих развитию АГ, особое внимание уделяется стрессу и негативной роли эмоций, особенно на этапе формирования заболевания, когда у большинства людей имеются клинические, гемодинамические и лабораторные признаки гиперсимпатикотонии [Liu, M.Y. et al., 2017]. На сегодняшний день доказано, что долговременные стрессовые ситуации повышают риск развития ССЗ и способствуют ухудшению прогноза жизни [ESC/ESH, 2018].

Женщины, матери детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящиеся в условиях воздействия длительного стресса, сопряженного с продолжительным лечением и вероятным неблагоприятным прогнозом заболевания ребенка, имеют высокий риск развития ССЗ.

Сердечно-сосудистая система непосредственно задействована в адаптационных реакциях организма в условиях стресса [Чазов, Е.И. 2007]. Психоэмоциональный стресс приводит к нейрогуморальным нарушениям, в частности, к активации симпато-адреналовой системы, гипоталамо-гипофизарной системы и дестабилизации симпато-парасимпатического равновесия, что сопряжено с изменением функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Усиление симпатического и снижение парасимпатического тонуса является одним из ключевых механизмов формирования стабильной АГ. В этих условиях чувствительность сосудистой стенки к воздействию катехоламинов значительно возрастает и отрицательно воздействует на эндотелий–зависимый фактор, приводящий к недостаточной выработке оксида азота с последующим развитием дисфункции эндотелия, патологического повышения сосудистого тонуса и АД [Подзолков, В.И., 2016]. В развитии АГ большое значение имеют иммунные процессы и повреждающее действие ангиотензина, эндотелина, свободных радикалов и других биологически активных веществ [Задонченко, В.С., 2002].

В последние годы приоритетное значение приобретают фундаментальные исследования значимости внутренних цитопротективных механизмов, а именно белков теплового шока HSP70. Это важное звено клеточной системы репарации, направленной на защиту биосинтеза и целостности белков в поврежденной клетке, в т.ч. в условиях воздействия стресса [Евдонин, А.Л. и др., 2009]. Существуют данные, свидетельствующие не только о повышении уровня циркуляции белков теплового шока в ответ на повреждение ССС, но и о возможности рассматривать белки теплового шока в качестве критерия оценки прогноза заболевания [Srivastava, K. et al., 2016].

Исследований, посвященных изучению особенностей формирования АГ у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями с целью улучшения прогноза и качества жизни, как в нашей стране, так и за рубежом, недостаточно. Практически отсутствуют данные о частоте развития АГ, суточной вариабельности АД и вовлечении в процесс органов-мишеней у женщин в условиях длительного стресса. Выявление молекулярно-генетических маркеров позволит провести раннюю диагностику и разработать подходы в профилактике развития АГ у молодых женщин, подвергающихся длительному психоэмоциональному стрессу.

Цель исследования

Провести диагностику артериальной гипертонии у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, исследовать механизмы формирования артериальной гипертонии при воздействии длительного психологического стресса.

Задачи исследования

1. Провести диагностику и оценить распространенность артериальной гипертонии у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного психологического стресса.
2. Изучить показатели суточного мониторирования артериального давления у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.
3. Оценить выраженность тревоги и депрессии с помощью шкалы HADS и шкалы Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.
4. Определить экспрессию гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.
5. Провести анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.

Научная новизна

Впервые проведено обследование женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся в условиях длительного стресса, и выявлены женщины с артериальной гипертонией в пределах 1 степени с преимущественным повышением систолического артериального давления.

Исследованы показатели суточного мониторирования артериального давления и выявлена недостаточная степень ночного снижения

артериального давления у женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса.

Впервые изучены и выявлены повышение выраженности тревоги и депрессии, уровня реактивной и личностной тревожности у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Впервые у женщин репродуктивного возраста, находящихся под воздействием длительного психоэмоционального стресса, выявлено повышение уровня экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови. Показано преобладание генотипа АА полиморфного маркера +1267А>G (rs754888705) в гене *HSP70-2* у женщин репродуктивного возраста с эпизодами повышения артериального давления в сравнении с женщинами без подъема артериального давления.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное обследование матерей детей с тяжёлыми онкологическими и гематологическими заболеваниями, выявило женщин с артериальной гипертонией в пределах 1 степени с преимущественным увеличением систолического артериального давления. Изучение суточного мониторирования артериального давления выявило недостаточное снижение ночного систолического артериального давления у женщин, находящихся в условиях длительного психологического стресса. Полученные в результате исследования данные могут быть использованы для раннего выявления АГ, улучшения тактики ведения и разработки профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста в условиях длительного стресса для улучшения прогноза и качества жизни этих пациенток.

В ходе выполнения исследования было показано, что матери детей с тяжёлыми онкологическими и гематологическими заболеваниями, испытывают повышенный уровень тревоги и депрессии, имеют более высокие уровни реактивной и личностной тревожности.

Полученные результаты изучения экспрессии гена *HSP70* и его полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) у женщин, подверженных длительному психоэмоциональному стрессу, позволяют разработать персонифицированные мероприятия, направленные на снижение воздействия стресса, связанного с заболеванием ребенка, для снижения риска развития АГ в будущем.

Положения, выносимые на защиту

1. Обследование женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся в условиях длительного стресса, выявило у 15,8 % наличие артериальной гипертензии в пределах 1 степени с преимущественным увеличением систолического артериального давления. Суточное мониторирование артериального давления у этой группы пациенток выявило более низкие значения суточного индекса в сравнении со значениями артериального давления у женщин, не испытывающих воздействие стресса.
2. У женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, повышены выраженность тревоги и депрессии, уровень реактивной и личностной тревожности.
3. У женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, повышается уровень экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови. В группе женщин с выявленной артериальной гипертензией, испытывающих длительный стресс, преобладает генотип АА и аллель А полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) гена *HSP70-2*.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, а также используются в научно-педагогическом процессе на кафедре поликлинической терапии

лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность основных научных положений диссертационного исследования определяется достаточностью изучаемой выборки, соблюдением дизайна, объёмом проведённых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, использованием положений доказательной медицины. Полученные данные статистически обработаны с применением современных компьютерных программ, параметрических и непараметрических методов, однофакторного анализа. Проверка первичной документации подтверждает высокую степень достоверности материала, включённого в диссертационную работу.

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «03» декабря 2018 года (протокол № 5).

Основные положения и материалы диссертации были представлены на межвузовской конференции «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2016 - 2018), XX форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2016» (Москва, 2016), на Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017, 2018), Всероссийском форуме «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема», V Евразийском конгрессе кардиологов в 2016 году.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертационных работ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы

исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 7 рисунками. Библиография включает в себя 43 отечественных и 147 зарубежных источников.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно были определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература, проведён набор и обследование пациенток в соответствии с задачами исследования. Автором лично осуществлялось проведение клинико-инструментальных исследований: СМАД, ЭКГ, иммунохроматографического экспресс-теста для определения микроконцентраций альбумина в моче с учетом и интерпретацией результатов, проводился забор крови для гормонального статуса пациентов. Автором осуществлялось ознакомительное участие в постановке реакций определения уровня экспрессии гена *HSP70* и полиморфного маркера данного гена $+1267A>G$ (*rs754888705*), проведен статистический анализ данных клинической части работы. Весь материал, представленный в диссертации, был обобщён, проанализирован, статистически обработан и описан автором. Лично автором были подготовлены научные публикации по теме работы и оформлено диссертационное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в Боксированном отделении гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, в поликлинике ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» и ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ г. Москвы, на кафедре иммунологии МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста, матери тяжелобольных детей, письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Критерии исключения: артериальная гипертония в анамнезе, беременность и период лактации, сахарный диабет 1 и 2 типов, системные заболевания, хронические воспалительные заболевания, заболевания, приводящие к развитию вторичных форм артериальной гипертонии, злокачественные новообразования. Любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании; Отказ пациента от участия или продолжения участия в исследовании.

Были обследованы 194 женщины, из которых в исследование включены 139 женщин в возрасте от 21 до 47 лет: 76 женщин, матерей детей с тяжелыми заболеваниями (основная группа), и 63 женщины без воздействия стресса (группа контроля). На основании данных обследования и критериев диагноза АГ были выделены группы: 1а – 12 женщин с артериальной гипертонией в пределах 1 степени повышения АД с преимущественным увеличением САД и 1б – 64 женщины без диагностических критериев АГ. Клиническая характеристика групп (возраст, анамнез, антропометрические показатели, факторы риска) представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика групп сравнения

Факторы риска	Основная группа, n = 76		Группа контроля, n = 63	p1<0,05 p2<0,05
	1а, n=12	1б, n=64		
Возраст, лет	35 [31,5-43]	34 [29-37]	29 [26-39]	N/S ¹ ,N/S ²
Длительность стресса, месяцы	6,5 [4-14,5]	4 [2-6,5]	0	N/S ¹ ,N/S ²
Высшее образование, n (%)	6,4 %	47,2 %	69,8 %	p1<0,05, N/S ²
Семейный статус, замужем, n (%)	16,1 %	65,5 %	52,1 %	N/S ¹ ,N/S ²
Количество детей, n	2 [1-3]	1 [1-2]	0 [0-1]	N/S ¹ ,N/S ²
Курение, n (%)	0	0	6,3 %	N/S

Продолжение таблицы 1

ИМТ, кг/м ²	29 [22,3-30,8]	22 [19-25,6]	21,2 [20,2 - 22,8]	N/S ¹ ,N/S ²
Объем талии, см	85[80-94]	72 [65-78]	70 [64-76]	N/S ¹ ,N/S ²
Объем бедер, см	94 [74-102]	94 [91-97]	91,5 [90-98,5]	N/S ¹ ,N/S ²
Соотношение ОТ/ОБ	0,82 [0,80-0,87]	0,77 [0,72-0,80]	0,78 [0,76-0,81]	N/S ¹ ,N/S ²
Абдоминальное ожирение, n (%)	17,4 %	6 %	11,8 %	N/S ¹ ,N/S ²
Ожирение, n (%)	50 %	3 %	4,6 %	N/S ¹ ,N/S ²
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	45,2 %	37 %	14,1 %	N/S ¹ ,N/S ²

* $p < 0,05$ - различия достоверны; $p1$, N/S^1 – 1а в сравнении с группой контроля; $p2$, N/S^2 - 1б в сравнении с группой контроля

В группе женщин с выявленным повышением АД не было статистически значимых различий с группой 1б по возрасту, длительности воздействия стресса, ИМТ, ОТ, ОБ, отсутствовало курение. Женщины группы 1а в процентном соотношении чаще имели наследственную отягощенность по ССЗ, абдоминальное ожирение, в группе 1а меньшее число женщин имело высшее образование и семейный статус замужества.

Методы исследования:

Оценка уровня тревожности и депрессии проводилась с помощью стандартной оценочной Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, шкалы Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина.

Биохимические показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi» («Boehringer Mannheim», Германия) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Для оценки гормонального статуса определялся уровень базального кортизола, пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (СТ4), свободного трийодтиронина (СТ3). Генетическое исследование: из образцов крови выделяли РНК («Ампли Прайм РИБО-Сорб», ИЛС, РФ), проводили реакцию обратной транскрипции («ОТ-1», Синтол, РФ). Для определения экспрессии гена *HSP70* применялся метод капельной цифровой ПЦР – DropletDigital (ddPCR™). Методика выполнялась с использованием системы

QX200™ DropletDigital™ PCR System (Bio-Rad, США). Для определения SNP HSP70-2 1267 A>G (rs754888705) применялся метод ПЦР-ПДРФ (фермент PstI, Сиб Энзим, РФ).

ЭКГ проведена на 3-х канальном электрокардиографе Medinova (модель ECG-9803) в состоянии покоя. Регистрировались 12 стандартных отведений по общепринятой методике. ЭхоКГ проведена в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (цветовом, импульсно-волновом и постоянно-волновом), в стандартных позициях по общепринятой методике Н. Feigenbaum (1986) на аппарате TOCHIBA Nemio. Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проведено на аппарате TOCHIBA Nemio. Лодыжечно-плечевой индекс рассчитывали как соотношение САД в дистальном участке задней большеберцовой артерии к САД в плечевой артерии по стандартной методике. СМАД проводилось с помощью системы Meditech (Венгрия), с интервалом 30 минут.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов STATISTICA 10.0. Числовые данные представлены в виде Me (медиана), [25;75] – 25-й и 75-й перцентиль. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовался критерий Манна – Уитни, внутри группы - критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. N/S¹ - не достоверно для группы 1а в сравнении с группой контроля, N/S² - не достоверно для группы 1б в сравнении с группой контроля. Зависимость между исследуемыми показателями определяли путём регрессионного и корреляционного анализа. Сила связи оценивалась по критерию ранговой корреляции Спирмена. Направленность связи оценивалась по знаку коэффициентов корреляции. Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изучаемого гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови и достоверность различий в частоте встречаемости проводили с использованием критерия Манна - Уитни и Фишера. Проводился расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение показателей АД у женщин, подверженных воздействию стресса, выявило более высокие уровни офисного АД: систолическое АД (САД) 125 (112; 134) мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) 88 (78; 92,5) мм рт. ст. в сравнении с группой контроля - САД 109 (105; 115) мм рт. ст. и ДАД 77 (72; 83) мм рт. ст., однако выявленные различия не были достоверно значимыми.

У 12 пациенток основной группы (15,8 %) впервые выявлена артериальная гипертония в пределах 1 степени повышения АД с преимущественным увеличением САД (группа 1а). Диагноз АГ был установлен на основании критериев рекомендаций Минздрава России 2013 года «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». В группе 1а – уровень офисного АД составил – 136 (117; 145) мм рт. ст. для САД и 90 (80; 92) мм рт. ст. для ДАД.

Изучение показателей СМАД выявило, что значения САД и ДАД, среднедневные и ночные значения АД в основной и контрольной группе соответствовали норме и достоверно не различались. В группе 1а отмечалось значительное повышение максимальных значений САД и ДАД в сравнении с группой 1б и группой контроля, однако данные различия не были статистически значимыми. Показатели вариабельности АД и СИ были в пределах нормы, однако отмечались достоверно более низкие значения СИ в основной группе по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

Таблица 2 - Анализ показателей СМАД

Показатели	Основная группа, n=43		Группа контроля, n=54	p1<0,05 p2<0,05
	1а, n=8	1б, n=35		
ЧСС ср. сут., уд. мин.	75 [66-79]	78 [74-87]	76 [71-81]	N/S ¹ ,N/S ²
Ср. сут. САД, мм рт. ст.	123 [110-133]	108 [103-118]	108 [104-115,5]	N/S ¹ ,N/S ²
Ср. сут. ДАД, мм рт. ст.	67,5 [63-70]	69,5 [65-75]	66,5[60-71]	N/S ¹ ,N/S ²

Продолжение таблицы 2

САД макс., мм рт. ст.	156 [137-170]	129,5 [124-138,5]	132,5 [126-143,5]	N/S ¹ ,N/S ²
ДАД макс., мм рт. ст.	96 [91-101]	86 [80-92,5]	86,5 [81-92]	N/S ¹ ,N/S ²
ВУП АД, %	8,5 [1-15]	4 [0-10]	4 [0-9]	N/S ¹ ,N/S ²
СУП АД (САД), мм рт. ст./час	10 [5-13]	8,9 [5-11]	7 [3,1-10,2]	N/S ¹ ,N/S ²
СУП АД (ДАД), мм рт. ст./час	8 [6,3-9,3]	6,6 [5-9,5]	5 [2-8,5]	N/S ¹ ,N/S ²
Вар. сут. САД, %	11 [8-12,5]	8 [7-11]	12,5 [10-14]	N/S ¹ ,N/S ²
Вар. сут. ДАД, %	10 [8-12]	8 [7-10]	10 [9-12]	N/S ¹ ,N/S ²
СИ, сут. САД, %	10,5 [6-13]	12 [6-16]	12 [10-15]	p1<0,05, N/S ²
СИ, сут. ДАД, %	17 [13-23]	16 [11-20]	16, 5 [12-22]	N/S ¹ ,N/S ²
Пульсовое давление, мм рт. ст.	41 [37-44,5]	41,5 [37-46,5]	42,5 [38-46]	N/S ¹ ,N/S ²

p1, N/S¹ – 1а в сравнении с группой контроля; p2, N/S² - 1б в сравнении с группой контроля

При исследовании ночной динамики АД в основной группе отмечено меньшее количество пациентов с нормальной СНС САД в сравнении с контрольной группой и преобладание пациентов с недостаточной СНС САД, значения носили достоверный характер ($p<0,05$). Пациенты с избыточной СНС ДАД преобладали в группе контроля ($p<0,05$), при сравнении между группами 1а и 1б основной группы статистически значимых различий получено не было (таблица 3). Недостаточное снижение ночного АД и отсутствие снижения ночного АД ассоциированы с риском поражения органов-мишеней, риском развития ОНМК и являются независимым фактором риска смертности от ССЗ. Таким образом, выявленные нами нарушения недостаточного снижения ночного АД у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в условиях длительного стресса,

позволяют говорить об имеющемся у них риске развития АГ с поражением органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 3 - Результаты показателей СНС САД и СНС ДАД

Показатель	СНС САД, %		p<0,05	СНС ДАД, %		p<0,05
	Основная группа (n=43)	Контрольная группа (n=54)		Основная группа (n=43)	Контрольная группа (n=54)	
Dippers, %	44,1	60	p<0,05	55,9	42,9	N/S
Non-dippers, %	46,9	25,7	p<0,05	15,6	14,3	N/S
Night-peakers, %	3,1	2,9	N/S	0	2,9	N/S
Over-dippers, %	6,3	5,7	N/S	15,6	45,7	p<0,05

По данным ЭхоКГ ФВ по Simpson, показатели ЛП КСО, ЛЖ КДР и КСР, ЛЖ ЗС, МЖП, ИММЛЖ, ММЛЖ (ASE) в основной и контрольной группе соответствовали норме и достоверно не различались. У 5 женщин из основной группы выявлены ГЛЖ и увеличение ИММЛЖ, ММЛЖ (ASE). В контрольной группе выявлено 2 пациентки с ГЛЖ и увеличением ИММЛЖ, ММЛЖ(ASE). При анализе показателей УЗИ БЦА выявлены 6 женщин с нарушением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, у 4 из которых имеются атеросклеротические бляшки. В контрольной группе были выявлены 3 женщины с атеросклеротическими бляшками в системе общей сонной артерии и 4 женщины с нарушением толщины комплекса интима-медиа. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах. При оценке ЛПИ в основной группе выявлены 8 женщин с нарушенным индексом по задней большеберцовой артерии справа и 5 женщин с нарушением индекса слева. В группе контроля таких пациентов 4 и 1 соответственно. Значения ЛПИ в основной и контрольной группе достоверно не различались. Полученные данные функциональных методов обследования женщин, находящихся под

воздействием длительного стресса, подтверждают наличие у них высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и необходимость обследования данной категории женщин для раннего выявления сердечно-сосудистой патологии.

При оценке выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS у женщин основной группы выявлены достоверно более высокие уровни тревоги по сравнению с группой контроля (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели оценки тревоги и депрессии по шкале HADS

Шкала \ Группы		Основная группа, n = 76		Группа контроля, n = 63	p1<0,05 p2<0,05
		1а, n=12	1б, n=64		
HADS	Тревога, баллы	12,5 [8,5;14,5]	9 [6;12]	4 [2;7,5]	p1<0,05 p2<0,05
	Депрессия, баллы	9 [7;10]	8 [6;9]	3 [1;5]	p1<0,05 p2<0,05

p1 - 1а в сравнении с группой контроля; p2 - 1б в сравнении с группой контроля

По шкале Ч.Д.Спилбергера, Ю.Л.Ханина в двух группах выявлены достоверно более высокие уровни реактивной и личностной тревожности у пациенток основной группы. В основной группе 57,5 % женщин имели высокий уровень тревожности и 42,5 % имели умеренную тревожность в показателях реактивной (ситуативной) тревожности. По уровню личностной тревожности процентное распределение для высокого уровня тревожности составило 60 % для умеренной тревожности 40 %. При сравнении уровня реактивной (ситуативной) и личностной тревожности были выявлены достоверные отличия по умеренному и высокому уровню тревожности в основной и контрольной группах (таблица 5). Наши данные свидетельствуют об эмоциональном неблагополучии у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с тяжелыми заболеваниями, в условиях длительного стресса. Наличие высокого уровня тревожности у женщин основной группы свидетельствует о повышенном риске развития АГ, связанном с воздействием психологического стресса.

Таблица 5 - Показатели оценки уровня ситуативной тревожности и личностной тревожности по шкале Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина

Шкала \ Группы			Основная группа, n = 76		Группа контроля, n = 63	p1<0,05 p2<0,05
			1а, n=12	1б, n=64		
Шкала Спилбергера-Ханина	РТ, баллы	НТ	0	0	29	N/S ¹ ,N/S ²
		УТ	39 [37;43]	39[38;42,5]	35 [32;40]	p1<0,05 p2<0,05
		ВТ	54 [50;56]	55 [52;58]	49 [48;56]	p1<0,05 p2<0,05
	ЛТ, баллы	НТ	0	0	0	N/S ¹ ,N/S ²
		УТ	50 [48;54]	49 [42;55]	41 [38;43]	p1<0,05 p2<0,05
		ВТ	53 [50;57]	51 [45;55]	45 [41;50]	p1<0,05 p2<0,05

p1 - 1а в сравнении с группой контроля; p2 - 1б в сравнении с группой контроля

Анализ гормонального профиля у женщин, подверженных воздействию длительного стресса, выявил более высокий уровень пролактина у пациенток основной группы 260,4 (189,8-494,6) мМЕ/л, в сравнении с пациентками контрольной группы 211,1 (159,8-299,3) мМЕ/л. Однако, различия не были статистически значимы. Анализ ТТГ, Т3, Т4 не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах. Анализ гормонального статуса выявил уровни кортизола в группах в пределах нормальных значений, однако, имели место статистически значимые различия в уровне кортизола: в основной группе - 387,2 (292,4-450,3) нмоль/л, в группе контроля - 271,4 (191,1-388,7) нмоль/л, (p<0,05) (рисунок 1). Кортизол является гормоном стресса, синтезируется надпочечниками и влияет на повышение АД через механизмы периферического вазоспазма, электролитных нарушений, в т.ч. задержки натрия в организме, увеличения объема циркулирующей крови. Выявленное повышение кортизола может свидетельствовать о формировании стрессорных механизмов развития АГ.

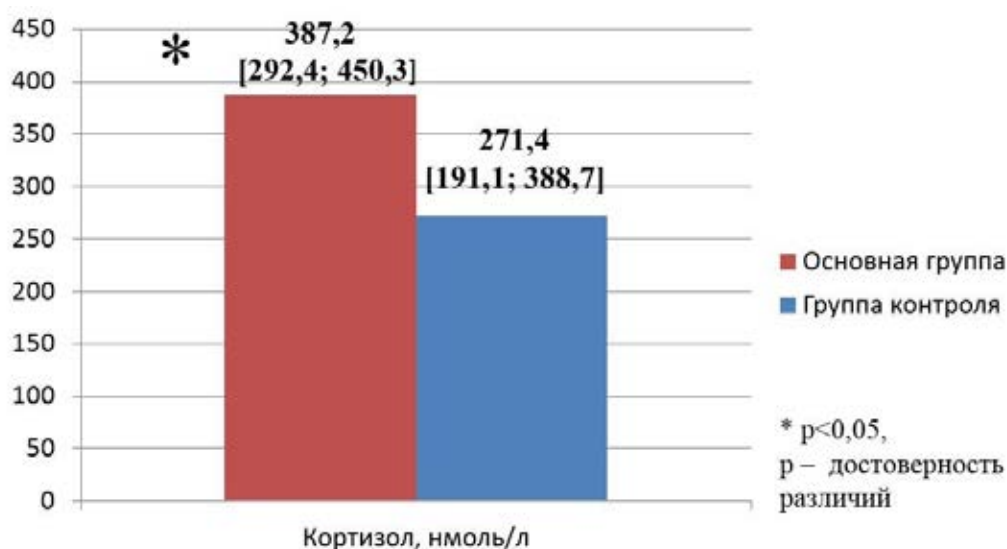


Рисунок 1 - Уровень базального кортизола у пациентов 2 групп

Существующие исследования выявили влияние стресса и кортизола на увеличение потребления пищи, что обуславливает риск развития центрального ожирения и метаболического синдрома. Полученные нами данные о более высоком уровне кортизола у женщин основной группы, а также наличие воздействия стресса, могут являться причиной повышения частоты встречаемости ожирения в основной группе.

Уровень экспрессии гена в лейкоцитах периферической крови молодых женщин основной группы составил 1981 [1470-2269] копий гена *HSP70*/мкл и достоверно превысил экспрессию данного гена в контрольной группе в 1,8 раз ($p < 0,001$). Сравнительный анализ уровня экспрессии гена *HSP70* у женщин, подверженных длительному стрессу, как с эпизодами подъема АД, так и без них (группа 1а и группа 1б), не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Уровень экспрессии данного гена у пациенток группы 1а – 1895 [1230-2589] копий гена *HSP70*/мкл, в группе 1б – 1981 [1500-2164] копий гена *HSP70*/мкл, в группе контроля – 1111 копий гена *HSP70*/мкл [964-1268] (рисунок 2). Полученные нами результаты о повышении экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови у женщин под воздействием психологического стресса согласуются с данными других исследователей о повышении уровня экспрессии гена *HSP70* у лиц с атеросклерозом, ИБС, ожирением, а также в аорте на фоне психологического стресса [Isosaki, M. at

all., 2008]. Таким образом, при психологическом стрессе создаются условия для повышения экспрессии гена *HSP70* и, в первую очередь, это наблюдается в крупных сосудах, таких, как аорта, что может влиять на уровень АД.

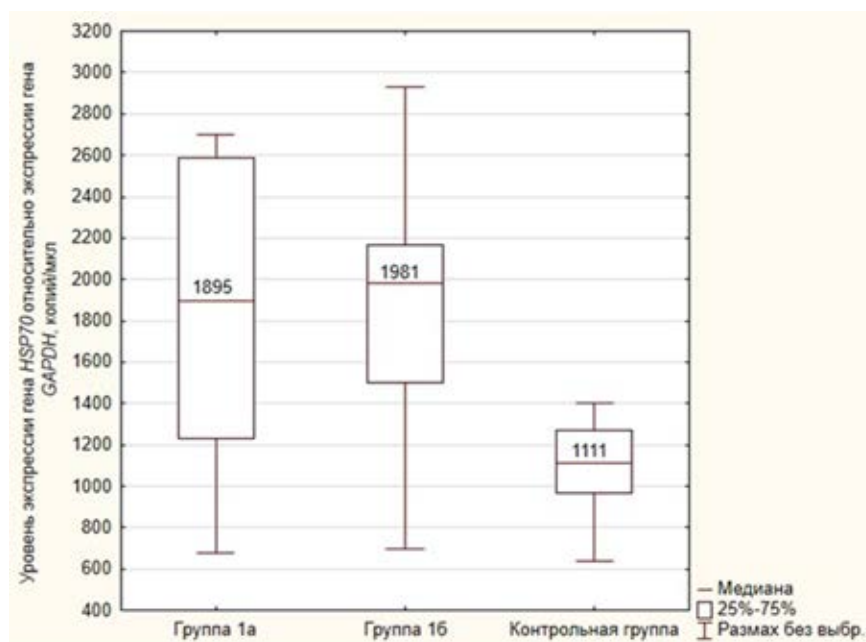


Рисунок 2 - Уровень экспрессии гена *HSP70* в лейкоцитах периферической крови

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ (rs754888705) в гене *HSP70-2* в исследуемых группах показало, что в основной группе встречается как аллельный вариант AA (в 1,7 раз чаще), так и аллельный вариант AG (в 2,3 раза чаще) по сравнению с контрольной группой. Однако, данные различия не были статистически значимыми ($p>0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 - Результаты распределения частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера $+1267A>G$ (rs754888705) в гене *HSP70-2*

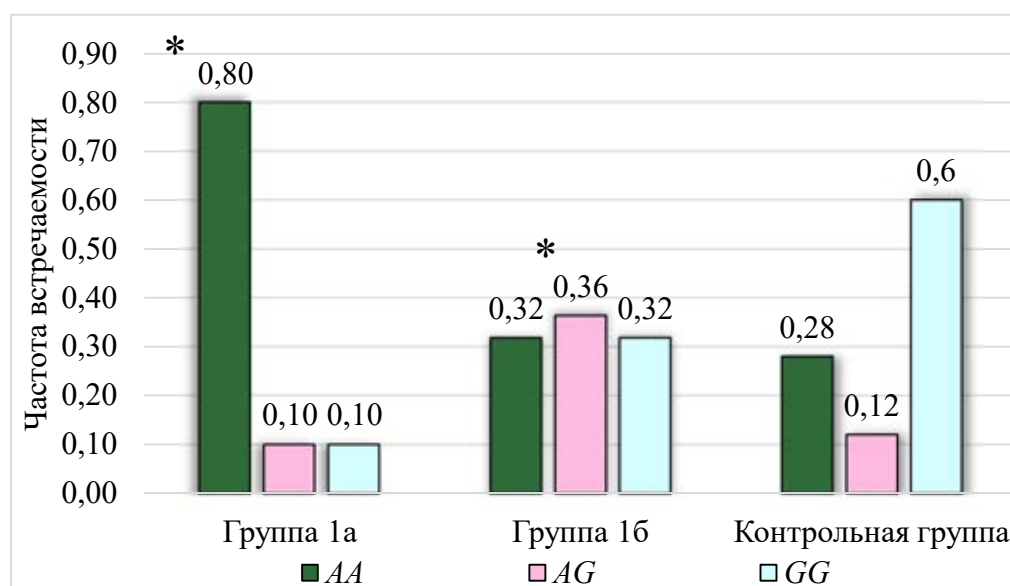
Группа	Статистические критерии	Генотипы полиморфного маркера $1267A>G$ в гене <i>HSP70-2</i>			Аллели полиморфного маркера $1267A>G$ в гене <i>HSP70-2</i>	
		AA	AG	GG	A	G
Основная группа	Частота встречаемости	0,47	0,28	0,25	0,61	0,39
	OR, CI	2.269, (0.744-6.923)	2.87, (0.686-12.008)	4.5, (1.451-13.953)	3.028, (1.401-6.547)	0.330, (0.153-0.714)
	χ^2	1.389	1.333	5.763	7.108	8.150
	p	0.17800	0.19527	0.01362	0.00497*	0.00497*

Продолжение таблицы 6

Группа контроля	Частота встречаемости	0,28	0,12	0,60	0,34	0,66
	OR, CI	0.441, (0.144-1.345)	0.348, (0.083-1.458)	4.5, (1.451-13.953)	0.330, (0.153-0.714)	3.028, (1.401-6.547)
	χ^2	2.110	2.196	5.763	8.150	7.108
	p	0.17800	0.19527	0.01362*	0.00497*	0.00497*

* $p < 0,05$; p - достоверность различий при сравнении пациентов основной и контрольной групп

Проведение сравнительного анализа частот встречаемости генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в группах 1а, 1б и контрольной группе выявило, что генотип AA достоверно чаще встречается в группе женщин 1а с эпизодами повышения АД по сравнению с другими исследуемыми группами (в 2,5 и 2,9 раз, соответственно). Генотип AG чаще встречался в выборке пациенток из группы 1б, по сравнению с группой 1а и контрольной группой (в 3,6 и 3 раза, соответственно), но статистически значимых различий не было получено. Аллельный вариант GG преобладал в контрольной группе (рисунок 3).

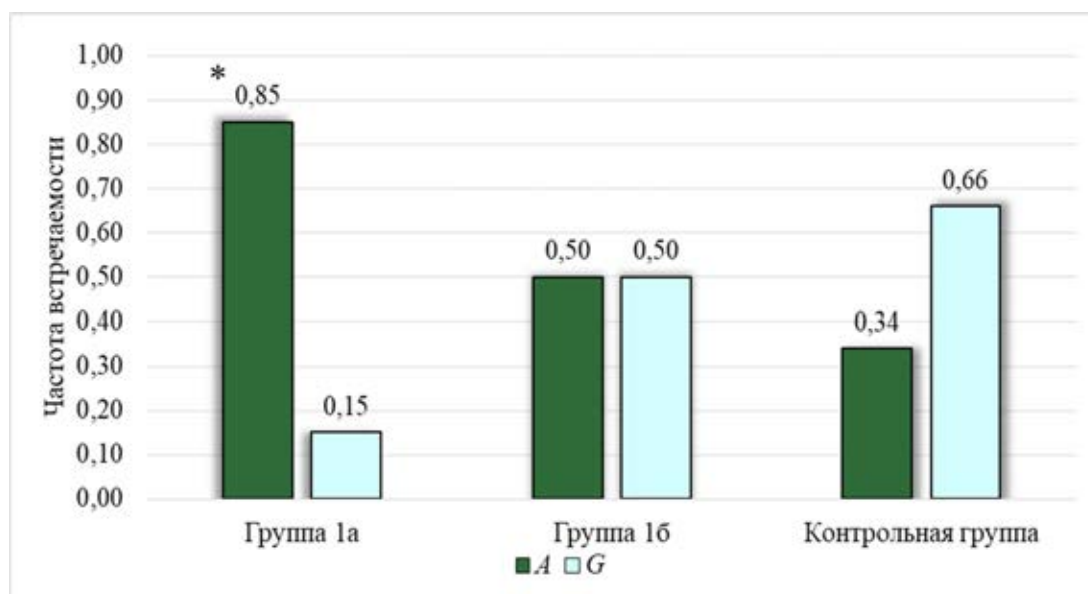


* $p < 0,05$ - различия достоверны

Рисунок 3 - Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в группах

Анализ частот встречаемости аллелей полиморфного маркера $+1267A>G$ (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в основной и контрольной группах

показал статистически достоверное преобладание аллеля А в основной группе, в контрольной группе чаще встречается аллель G. Аллель А достоверно чаще встречался в группе 1а, а аллель G преобладал в контрольной группе (рисунок 4). По данным ряда авторов, существует ассоциация *HSP70* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая гипертонию [Li, J.X. et al., 2009]. Выявление статистически значимого преобладания аллельного варианта АА полиморфного маркера +1267A>G (*rs754888705*) гена *HSP70-2* в группе женщин с периодическими эпизодами подъема АД, может говорить о предрасположенности носителей данного генотипа к подъему АД в условиях длительного стресса.



* $p < 0,05$ - различия достоверны

Рисунок 4 - Распределение частот встречаемости аллелей полиморфного маркера +1267A>G (*rs754888705*) в гене *HSP70-2* в группах

Проведенный множественный корреляционный анализ показателей СМАД, уровня офисного АД, гормонов кортизола, уровня тревоги и депрессии по шкале HADS и шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина, экспрессии гена *HSP70* у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в условиях длительного стресса не выявил достоверно значимых взаимосвязей.

Заключение

Обследование женщин репродуктивного возраста, находящихся под воздействием длительного стресса, выявило женщин с артериальной гипертонией в пределах 1 степени с преимущественным увеличением САД. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития артериальной гипертонии у женщин, матерей тяжелобольных детей. Для раннего выявления артериальной гипертонии среди женщин, подверженных влиянию длительного психологического стресса, более информативно проведение суточного мониторинга артериального давления в сравнении с измерением офисного АД. Определение полиморфизма $+1267A>G$ в гене *HSP70-2* и экспрессии гена *HSP70* у женщин репродуктивного возраста, в условиях длительного стресса позволяет индивидуализировать проведение ранней профилактики артериальной гипертонии.

ВЫВОДЫ.

1. Обследование матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся в условиях длительного психологического стресса, выявило у 15,8 % обследованных наличие артериальной гипертонии в пределах 1 степени с преимущественным увеличением систолического артериального давления.
2. У 46,9 % женщин репродуктивного возраста, находящихся в условиях длительного стресса, выявлено недостаточное ночное снижение систолического артериального давления.
3. У женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, выявлены достоверно более высокие уровни тревоги и депрессии, умеренные и высокие уровни реактивной и личностной тревожности по сравнению с группой пациентов без длительного стресса, по шкале HADS и шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина.

4. У женщин, испытывающих длительный стресс, в сравнении с группой контроля в лейкоцитах периферической крови выявлено достоверное увеличение уровня экспрессии гена *HSP70* - 1981 [1470-2269].

5. У женщин, с выявленной артериальной гипертонией, испытывающих длительный стресс, преобладает генотип AA и аллель A полиморфного маркера *+1267A>G* в гене *HSP70-2* (OR=17.143, p=0.00592).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проведение обследования матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями с целью раннего выявления артериальной гипертонии с предпочтительным использованием СМАД, как более информативного метода в сравнении с измерением офисного артериального давления.

2. Рекомендовано проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития артериальной гипертонии, обусловленного воздействием длительного стресса, у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

3. Рекомендовано определение полиморфизма *+1267A>G* в гене *HSP70-2* и экспрессии гена *HSP70* у женщин репродуктивного возраста, матерей детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, что позволит индивидуализировать проведение ранней профилактики артериальной гипертонии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Плотникова, Н.А. Оценка влияния длительного стресса на показатели суточной вариабельности артериального давления у женщин. / Чукаева И.И., Плотникова Н.А., Другова Е.А. // Научно-практический журнал. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2016. - № 66. - С. 151-156.
2. Плотникова, Н.А. Вариабельность артериального давления при длительном стрессе. / Чукаева И.И., Плотникова Н.А. // Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия. - 2017. - Т. № 1. - № 4. - С. 50-51.
3. Плотникова, Н.А. Вариабельность артериального давления при длительном стрессе у женщин. / Чукаева И.И., Плотникова Н.А. // Тезисы

ХIII Всероссийского форума «Артериальная гипертония 2017 как междисциплинарная проблема». - 2017. - С. 59.

4. Плотникова, Н.А. Ассоциация экспрессионных и генетических маркеров генов HSP70 и TLR4 с риском развития артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста. / Понасенко О.А., Плотникова Н.А. // Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. - 2017. - С. 168.

5. Плотникова, Н.А. Влияние длительного стресса на показатели суточной вариабельности артериального давления у женщин. / Чукаева И.И., Плотникова Н.А., Ахматова Ф.Д. и др. // **Медицинский алфавит. Современная поликлиника.** - 2017. - Т. № 2. - № 34. - С.18-21.

6. Плотникова, Н.А. Изучение экспрессии гена белка теплового шока 70 (HSP70) в лейкоцитах периферической крови у молодых женщин при воздействии длительного стресса. / Чукаева И.И., Орлова Н.В., Ганковская Л.В. и др. // Тезисы XIV Всероссийского конгресса «Артериальная гипертония 2018: на перекрестке мнений». - 2018. - С. 36-37.

7. Плотникова, Н.А. Изучение показателей суточного мониторингирования артериального давления и гормонального профиля у женщин под воздействием длительного стресса. / Чукаева И.И., Плотникова Н.А., Орлова Н.В. и др. // **Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия.** - 2018. - Т. № 1. - № 3. - С. 47-50.

8. Плотникова, Н.А. Анализ ассоциации полиморфного маркера A1267G в гене HSP70-2 и его экспрессии у женщин с длительным стрессом. / Понасенко О.А., Плотникова Н.А. // Сборник тезисов XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. - 2018. - С. 257.

9. Плотникова, Н.А. Изучение экспрессии гена белка теплового шока 70 (HSP70) у женщин с длительным стрессом. / Плотникова Н.А., Чукаева И.И., Ганковская Л.В. и др. // **Медицинский алфавит. Современная поликлиника.** - 2018. - Т. № 1. - № 12. - С. 53.

10. Плотникова Н.А. Исследование ассоциации полиморфного маркера (+1267A>G) с риском развития артериальной гипертонии у пациентов с длительным стрессом. / Ганковская Л.В., Чукаева И.И., Понасенко О.А. и др. // **Медицинский алфавит. Современная поликлиника.** - 2018. - Т. № 2. - № 21. - С. 52-55.

11. Плотникова Н.А. Анализ скрининга артериальной гипертензии и факторов риска ее развития среди населения г. Москвы. / Орлова Н.В., Спирякина Я.Г., Аляутдинова И.А. и др. // **Медицинский алфавит. Современная поликлиника.** - 2018. - Т. № 2. - № 21. - С. 39-45.

12. Плотникова Н.А. Изучение экспрессии гена белка теплового шока 70 (HSP70) и его полиморфного маркера (+1267A>G) у женщин при воздействии длительного стресса. / Чукаева И.И., Ганковская Л.В., Плотникова Н.А. и др. // **Клиническая лабораторная диагностика.** - 2018. - Т. № 63. - № 8. - С. 517-520.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония
АД - артериальное давление
Вар. сут. САД - вариабельность суточного систолического АД
Вар. сут. ДАД - вариабельность суточного диастолического АД
ВТ - высокий уровень тревожности
ВУП АД - величина утреннего подъема АД
ДАД - диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ - индекс массы тела
ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс
НТ - низкая тревожность
ОТ - объем талии
ОБ - объем бедер
ОХС - общий холестерин
САД - систолическое артериальное давление
САД 24 - среднесуточное САД
СНС АД - степень ночного снижения артериального давления
СИ - суточный индекс
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
СУП АД - скорость утреннего подъема АД
ТГ - триглицериды
УЗИ БЦА - ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий
УТ - умеренная тревожность
ФР - фактор риска
HADS - (hospital anxiety and depression scale) Госпитальная шкала тревоги и депрессии
HSP - (heat shock protein) белок теплового шока
N/S – не достоверно