

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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»

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Остроумова Ольга Дмитриевна

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Волель Беатриса Альбертовна

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Вариабельность артериального давления	10
1.2 Суточная вариабельность артериального давления и поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии	16
1.3 Эмоционально-личностные особенности пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и их взаимосвязь с повышением вариабельности артериального давления в течение суток	26
1.4 Влияние антигипертензивной терапии на суточную вариабельность артериального давления	29
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	37
2.1 Методы исследования	37
2.1.1 Методика измерения «офисного» артериального давления	37
2.1.2 Суточное мониторирование артериального давления	38
2.1.3 Биохимическое исследование крови	38
2.1.4 Эхокардиографическое исследование сердца	38
2.1.4.1 Трансторакальная эхокардиография	38
2.1.4.2 Оценка продольной деформации левого желудочка по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (2D Speckle Tracking эхокардиография)	38
2.1.4.3 Параметры жесткости миокарда левого желудочка	39
2.1.4.4 Методика оценки жёсткости миокарда левого предсердия	39
2.1.4.5 Параметры ригидности артерий по данным трансторакальной эхокардиографии	39
2.1.5 Ультразвуковое сканирование экстракраниальных отделов сонных артерий	40
2.1.6 Методика объемной сфигмографии	40
2.1.7 Методики расчёта сосудистого возраста	41
2.1.8 Магнитно-резонансная томография головного мозга	41
2.1.9 Методика оценки когнитивных функций	42
2.1.10 Методика оценки эмоционально-личностных особенностей	42
2.2 Дизайн исследования	42
2.3 Характеристика обследованных пациентов с артериальной гипертонией и здоровых лиц контрольной группы	44
2.4 Статистический анализ данных	50
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДАННЫХ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ, ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ	51
3.1 Сравнительная характеристика общей группы пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и контрольной группы здоровых лиц	51
3.1.1 Параметры суточного мониторирования артериального давления	51
3.1.2 Данные трансторакальной эхокардиографии	54
3.1.3 Показатели жёсткости системного сосудистого русла по данным объемной сфигмографии, данным суточного мониторирования артериального давления эхокардиографии	55
3.1.4 Сосудистый возраст	57
3.1.5 Результаты когнитивных тестов, тестирования по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона и магнитно-резонансной томографии головного мозга	58
3.1.6 Результаты корреляционного анализа в группе пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией	60

3.2 Сравнительный анализ в группе пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией	63
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН/ИНДАПАМИД И ВАЛСАРТАН/АМЛОДИПИН НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ТОЛЩИНУ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПАРАМЕТРЫ РИГИДНОСТИ МИОКАРДА И СОСУДОВ, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ	77
4.1 Динамика параметров офисного артериального давления и показателей суточного мониторирования артериального давления	77
4.2 Динамика толщины стенок и индекса массы миокарда левого желудочка	83
4.3 Динамика параметров жесткости миокарда	84
4.4 Динамика параметров жесткости сосудов по данным объемной сфигмографии	86
4.5 Динамика параметров жесткости сосудов по данным эхокардиографии	86
4.6 Динамика параметров жесткости сосудов по данным суточного мониторирования артериального давления	87
4.7 Динамика параметров когнитивных функций	89
4.8 Результаты корреляционного анализа в группах фиксированной комбинации периндоприл аргинин/индапамид и фиксированной комбинации валсартан/амлодипин	89
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	93
5.1 Сравнительный анализ пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и контрольной группы здоровых лиц	93
5.2 Суточная вариабельность артериального давления и поражение органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией	107
5.2.1 Суточная вариабельность артериального давления и поражение сердца как органа – мишени артериальной гипертонии	107
5.2.2 Суточная вариабельность артериального давления и поражение сосудов как органа – мишени артериальной гипертонии	111
5.2.3 Суточная вариабельность артериального давления и сосудистый возраст	116
5.2.4 Суточная вариабельность артериального давления и поражение головного мозга как органа – мишени артериальной гипертонии	118
5.3 Эмоционально-личностные особенности больных с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от вариабельности артериального давления	120
5.4 Сравнительный анализ антигипертензивного и органопротективного эффектов фиксированных комбинаций периндоприл аргинин/индапамид и валсартан/амлодипин	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	142
ВЫВОДЫ	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	148
ПРИЛОЖЕНИЯ	176
Приложение А. Методика измерения «офисного» артериального давления	176
Приложение Б. Методика суточного мониторирования артериального давления	178
Приложение В. Методика трансторакальной эхокардиографии	180
Приложение Г. Оценка продольной деформации левого желудочка по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (2D SpeckleTracking эхокардиография)	182
Приложение Д. Формулы для расчета параметров жесткости миокарда левого желудочка	185
Приложение Е. Методика расчета параметров жесткости миокарда левого предсердия	186
Приложение Ж. Методика объемной сфигмографии	187
Приложение И. Методики оценки когнитивных функций	189
Приложение К. Методики оценки эмоционально-личностных особенностей	191

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) - один из главных факторов, обуславливающих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации [1]. 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 [2,3]. По данным крупного мета-анализа 2016 г. [4] 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 [5, 6]. 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 [5,7]. Взаимосвязь наличия ранних маркеров ПОМ с вариабельностью АД требует уточнения. Патолофизиологические механизмы повышения вариабельности АД многообразны и нуждаются в уточнение [9]. Изучается роль внешних (психоэмоциональные и физические нагрузки) и внутренних (активация симпатико-адреналовой системы, эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение ригидности артерий и др.) факторов [10]. 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 [11].

Согласно российским рекомендациям по АГ (2013 г.) [1] и европейским рекомендациям ESC/EHS (2018 г.) [12] 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 [13,14]., а результаты оценки сравнительного влияния разных ФК АГП на суточную вариабельность АД и их органопротективные эффекты представлены лишь в единичных исследованиях [15].

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)/диуретик Индапамид (И) и блокатора рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА) Валсартан (В)/антагонист кальция (АК) Амлодипин (А).

Степень разработанности темы

В литературе имеются лишь единичные исследования о взаимосвязи наличия ранних маркеров ПОМ с вариабельностью АД [5,7], однако 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 [13-17], а результаты оценки сравнительного влияния разных ФК АГП на суточную вариабельность АД и их органопротективные эффекты представлены лишь в единичных исследованиях [15].

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 органо-протективными 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 жесткости 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 артериального давления (СМАД); трансторакальной эхокардиографии с оценкой деформации ЛЖ и ЛП; ультразвукового исследования (УЗИ) внечерепных отделов брахиоцефальных артерий с определением наличия/отсутствия атеросклеротических бляшек; объемной сфигмографии; магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (81 человек); биохимического анализа крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина); результатов исследования когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций, 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 иАПФ периндоприла аргинина и

диуретика индапамида (первая подгруппа, n=52) или ФК БРА валсартана и дигидропиридинового АК амлодипина (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.

Протокол диссертационного исследования на тему «Вариабельность артериального давления в течение суток, поражение органов-мишеней и эмоционально-личностные особенности пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией» был одобрен Межвузовским Комитетом по этике при ФГБОУВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № 07-18 от 12.07.2018 года).

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

Достоверность результатов исследования определяется большим объёмом и корректным формированием (репрезентативностью) изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, широким анализом научной литературы адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Внедрение результатов в практику

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 variability АД, rigidity миокарда и магистральных артерий, структурно-функционального состояния головного мозга у пациентов с эссенциальной АГ с целью дифференцированного назначения АГП.

Публикации и апробация работы

Основные положения диссертации опубликованы в 16 научных работах, среди них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

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, 9 июня 2018 г., на 27th Scientific meeting of the international society of hypertension, г. Пекин, 23 сентября 2018 г., на 19th World Congress of Psychophysiology, г. Лукка, 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.

Структура и объем диссертации

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

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Вариабельность артериального давления

Под вариабельностью артериального давления подразумевают отклонения АД от среднего уровня за определенный промежуток времени [3]. Научный и практический интерес к проблеме вариабельности АД резко вырос после публикаций результатов исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, blood pressure lowering arm), посвященных вариабельности АД [13,14]. В исследовании ASCOT-BPLA у больных АГ оценили прогностическую значимость трех видов вариабельности АД, в том числе суточной [13] и обнаружили, что вариабельность САД (межвизитная, суточная, внутривизитная) является статистически значимым предиктором развития осложнений АГ (инсульта и инфаркта миокарда), причем независимым от уровня САД, а также от возраста и пола пациентов. Исследование ASCOT подтвердило прогностическую значимость суточной вариабельности САД, хотя она и оказалась несколько менее значимой в прогностическом плане, чем межвизитной вариабельности САД [13]. Влияние суточной вариабельности АД, как САД, так и диастолического АД (ДАД), на риск сердечно-сосудистых событий широко изучалась в 1990-2000-е годы, когда и была выявлена значимость повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития осложнений АГ [18,19]. Также в исследовании ASCOT впервые сравнивали влияние разных схем АГТ (комбинации АК амлодипина с иАПФ периндоприлом и комбинации β -блокатора атенолола с тиазидным диуретиком на разные виды вариабельности АД, в том числе суточную вариабельность САД [14]. Комбинация амлодипин $\pm$ периндоприл уменьшала вариабельность АД (межвизитную, суточную и внутривизитную) по сравнению с комбинацией β -блокатора с диуретиком. Более того, а поправка на снижение вариабельности АД на фоне лечения комбинацией амлодипин $\pm$ периндоприл позволила полностью объяснить выявленные в исследовании ASCOT различия по частоте инфарктов миокарда и инсультов в пользу комбинации амлодипин $\pm$ периндоприл [14].

Классификация. В те годы, когда появились результаты ASCOT, впервые обратили внимание, что существуют разные виды вариабельности АД и они имеют разное прогностическое значение [13,14]. Уже в те годы сложилась практика классифицировать виды вариабельности АД по временным промежуткам – краткосрочная, среднесрочная, долгосрочная [3,20]. В настоящее время, также как и раньше, общепризнанная классификация вариабельности АД отсутствует. Однако, в последние годы разные авторы представили свои классификации типов вариабельности АД [4,21]. Так, М. Chenniappan [21] в 2015 году выделил 3 вида

вариабельности – вариабельность АД в очень короткие промежутки времени (Very Short-term), в короткие промежутки времени или суточная вариабельность АД (Short-term or 24-hr), долгосрочная вариабельность АД (Long-term), в которую он объединяет вариабельность АД в разные дни, в разные визиты к врачу и сезонную вариабельность АД (зима-весна-лето-осень). Вариабельность АД в рамках одного визита к врачу (within-visit variability), то есть колебания АД при сравнении 3-х и более последовательных традиционных измерений в ходе одного визита к врачу, в данной классификации отсутствует. Под вариабельностью АД в очень короткие промежутки времени (Very Short-term) автор понимает так называемую beat-to-beat variability, в русскоязычной литературе «ритмические колебания АД», связанные с автономным функционированием сердечно-сосудистой системы и дыхательным циклом [3]. Эта разновидность вариабельности АД изучается преимущественно в фундаментальных научных исследованиях, ее практическая значимость требует уточнения. S. L. Stevens и соавт. [4] в 2016 году также предложили разделять вариабельность АД на долгосрочную (Long-term variability), среднесрочную (Mid-term variability) и краткосрочную (Short-term variability). В данной классификации, в отличие от классификации, предложенной М. Chenniappan, отсутствует Very Short-term вариабельность, кроме того, вариабельность АД в разные дни (day-to-day variability), которая определяется на основании данные самоконтроля АД, обычно 5–7 последовательных дней, отнесена в среднесрочную, а не долгосрочную как у М. Chenniappan. И в этой классификации не упоминается вариабельность АД в рамках одного визита к врачу, что на наш взгляд не правильно, поскольку в исследовании ASCOT была верифицирована ее прогностическая значимость как дополнительного фактора риска развития осложнений АГ [13,14]. Поэтому мы предложили следующую классификацию вариабельности АД [22]:

- I. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability).
- II. Краткосрочная вариабельность АД (Short-term blood pressure variability):
 - 1) Вариабельность АД в рамках одного визита к врачу (within-visit variability)
 - 2) Суточная вариабельность АД – вариабельность АД в течение суток, определяемая методом суточного мониторирования АД, включая вариабельность АД отдельно в периоды бодрствования и сна.
- III. Среднесрочная вариабельность АД (Mid-term blood pressure variability) или вариабельность АД в разные дни (day-to-day blood pressure variability)
- IV. Долгосрочная вариабельность АД (Long term blood pressure variability):
 - 1) Вариабельность АД«от визита к визиту» (visit-to-visit blood pressure variability) или межвизитная вариабельность АД
 - 2) Сезонная вариабельность АД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие – в зимнее [3,20].

В основе нашей классификации, как и других, также лежит принцип разделения variability АД по временным промежуткам, но главным, по нашему мнению, являются различия в прогностическом значении разных видов variability АД [3,4,13,14,18-21,23], что и нашло отражение в предлагаемой нами варианте.

В последние десять лет активно исследуются 3 вида variability АД: суточная, межвизитная, variability АД в разные дни (междневная variability АД) [4,21]. Основные методологические аспекты оценки данных видов variability АД и их прогностическая значимость суммированы в таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Методы оценки и прогностическая значимость некоторых типов variability АД

Тип variability АД	Метод измерения АД	Временной интервал	Прогностическая значимость
Суточная variability АД	СМАД	Каждые 15–20 мин в течение 24 часов	-увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (в том числе инсульта, инфаркта миокарда), -увеличение сердечно-сосудистой смертности, -увеличение общей смертности, -ускорение темпов прогрессирования микроальбуминурии, протеинурии, снижения СКФ, развитие терминальной стадии ХБП
Вариability АД в разные дни (междневная variability АД)	СКАД, СМАД в течение ≥ 48 часов	Несколько дней (для СКАД обычно 5–7 последовательных дней)	-увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (в том числе инфарктов миокарда, инсультов), -увеличение сердечно-сосудистой смертности, -увеличение общей смертности, -ускорение темпов прогрессирования микроальбуминурии, снижения СКФ
Межвизитная variability АД	Рутинное измерение АД на приеме у врача, СКАД	Недели, месяцы, годы	-увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (в том числе инфаркты миокарда и инсульты), -увеличение сердечно-сосудистой смертности, -увеличение общей смертности, -ускорение темпов прогрессирования микроальбуминурии, протеинурии, снижения СКФ

Примечание. АД – артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; СКАД – самоконтроль артериального давления; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

Под суточной variability АД понимают «отклонения от кривой суточного ритма АД» [3,24]. Суточная variability АД (в течение 24 часов, в периоды бодрствования и сна) – один из видов краткосрочной (кратковременной) variability АД [3,20]. Для оценки суточной variability АД используют метод СМАД [3,20,24-26], который позволяет

рассчитывать вариабельность АД в целом за 24 часа мониторинга, а также вариабельность АД отдельно в дневные и в ночные часы (корректнее - в периоды бодрствования и сна). Для правильной интерпретации полученных результатов СМАД в отношении вариабельности АД необходимо помнить о некоторых принципах его выполнения, которые изложены в рекомендациях по СМАД Европейского общества по АГ (2014 г.) [26]: 1) как минимум 70% успешных измерений АД за 24 часа, 2) измерение АД должно проводиться с временными интервалами в 15-30 минут 3) как минимум 2 валидных измерения в час в период бодрствования, и как минимум одно в час – в период сна.

Наиболее часто для оценки суточной вариабельности АД (в целом за сутки, в периоды бодрствования и сна) используется показатель SD (standard deviation). Оценка суточной вариабельности АД с помощью SD имеет ряд ограничений: во-первых, на данный показатель влияют циркадные колебания АД, кроме того, не учитывается последовательность, в которой выполнялись измерения. По мнению некоторых исследователей, занимающихся методологическими аспектами оценки вариабельности АД, более актуальными являются два других показателя, характеризующих суточную вариабельность АД [3]: рассчитанный с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов (SDdn), и средняя реальная вариабельность АД (average real variability — ARV24) [3]. SDdn рассчитывают по формуле: $(SD_{\text{день}} \times \text{продолжительность} \ll \text{дня} \gg + SD_{\text{ночь}} \times \text{продолжительность} \ll \text{ночи} \gg) / \text{суммарная продолжительность} \ll \text{дня} \gg \text{ и } \ll \text{ночи} \gg$ [27]. Этот метод устраняет влияние перепада «день-ночь» на вариабельность АД [3]. ARV24 усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, в отличие от SD и SDdn, учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения [3,28].

Самый сложный вопрос как с научной, так и, в особенности, с практической точки зрения, - это нормы вариабельности АД по СМАД. К сожалению, общепринятые нормы этих показателей отсутствуют [26]. Поэтому представляют особый интерес нормы вариабельности АД, разработанные в РКНПК. В качестве временных нормативов вариабельности (SD) для пациентов с мягкой и умеренной формами АГ в РКНПК сформированы (на основе оценки верхних пределов для нормотоников) следующие критические значения [24, 29]: для систолического АД (САД) - $\leq 15/15$ мм рт. ст. (день/ночь); для диастолического АД (ДАД) - $\leq 14/12$ мм рт.ст. (день/ночь). Пациенты относятся к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений [29]. Однако, вопрос о предельных допустимых значениях для заключений о повышенной суточной вариабельности АД нуждается в дальнейшей разработке.

Прогностическая значимость суточной вариабельности САД и ДАД активно изучалась в 1990- первой половине 2000-х гг., и в ряде исследований было обнаружено, что повышенная

вариабельность АД как в период бодрствования, так и в период сна является предиктором повышенного риска развития осложнений АГ [18,19]. Так, в крупном исследовании PAMELA (the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study) [19] выявлено, что повышенная суточная вариабельность АД является независимым от среднего уровня АД прогностически значимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности. Однако, споры о прогностической значимости суточной вариабельности АД ведутся по настоящее время [12]. Некоторые исследователи считают, что прогностическая значимость суточной вариабельности АД, в отличие от долгосрочной (межвизитной) вариабельности, крайне ограничена [30], также высказываются определенные сомнения по поводу значимости снижения суточной вариабельности АД как одного из критериев оценки эффективности проводимой АГТ [12, 31]. В новых рекомендациях европейского общества по диагностике и лечению АГ 2018 года [12] и в европейских рекомендациях по суточному мониторингованию АД (2014 г.) [26] отсутствует положение о необходимости анализа параметров суточной вариабельности АД для стратификации риска развития сердечно-сосудистого осложнений и дифференцированного подбора АГТ с учетом влияния АГП на суточную вариабельность АД. Это обусловлено тем, что многие исследования, посвященные данной проблеме, имели существенные ограничения: недостаточная статистическая мощность, неоднородность обследованного контингента пациентов или, напротив, сверхвысокая селективность групп пациентов, использование произвольных норм вариабельности АД, учет только фатальных конечных точек, а также тот факт, что исследователи чаще всего анализировали показатель SD. В этом плане достаточно показательны результаты анализа базы данных IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes) [30]: без поправки на уровень среднесуточного САД вариабельность САД была статистически значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, а после поправки 24-часовая SD и SD_{dn} утратили прогностическую значимость. Однако, в то же время показатели вариабельности ДАД сохранили информативность и после поправки на среднесуточный уровень ДАД. Авторы считают, что это обусловлено трудностями учета влияния АГТ на вариабельность АД и ограниченную воспроизводимость анализируемых показателей. Таким образом, прогностическая значимость суточной вариабельности АД нуждалась в дальнейшем изучении.

Очень важным представляется тот факт, что результаты ASCOT-BPLA свидетельствуют о прогностической значимости суточной вариабельности САД в отношении риска развития инсульта и инфаркта миокарда, хотя в этом плане суточная вариабельность САД и оказалась менее значимой, чем межвизитная вариабельность САД [13]. В 2012 году К. Eguchi и соавт. [32] представили результаты наблюдения 457 больных с АГ (средняя длительность АГ $6,2 \pm 7,4$ г.) в возрасте 33-88 лет (средний возраст $67,0 \pm 9,2$ г.). До включения в исследование 55,6%

больных получали медикаментозную АГТ, но минимум за 7 дней до проведения СМАД пациентам отменяли АГП (95% обследованных не принимали препараты в течение 14 дней до проведения СМАД). Исходный уровень офисного АД составил $154 \pm 20 / 84 \pm 12$ мм рт.ст. Первое обследование проводилось в период с 1996 по 2002 г., повторное – в 2004-2007 гг., таким образом, период наблюдения составил в среднем 66 ± 27 месяцев. Авторы анализировали вариабельность АД по СМАД в периоды бодрствования и сна, а также межвизитную вариабельность АД, для чего ими был использован показатель SD. Средние значения вариабельности АД при исходном визите составили: САД - $17,7 \pm 5,27$ и $12,9 \pm 4,54$ мм рт.ст. в периоды бодрствования и сна, соответственно, ДАД - $10,5 \pm 2,55$ и $8,6 \pm 2,60$ мм рт.ст. в периоды бодрствования и сна, соответственно. Было установлено, что повышенная вариабельность САД в период сна является независимым статистически значимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсульт/фатальный и нефатальный инфаркт миокарда/внезапная смерть) (относительный риск (ОР) 2,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08-4,53; $p=0,03$), причем независимым от межвизитной вариабельности САД и среднего уровня САД в период сна. Аналогичные закономерности обнаружены и для повышенной вариабельности ДАД в период сна. В то же время статистически значимых ассоциаций вариабельности САД и ДАД в период бодрствования с риском развития ССО выявлено не было. В зависимости от значений вариабельности САД в период сна ($<12,2$ мм рт.ст. и $\geq 12,2$ мм рт.ст.) включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы - с нормальной и повышенной вариабельностью САД в период сна. В группе больных с повышенной вариабельностью САД в период сна за период наблюдения отмечено статистически значимо ($p=0,01$) больше ССО. В соответствие с полученными результатами авторы делают вывод о том, что вариабельность САД в период сна, как и межвизитная вариабельность АД, является важным предиктором повышенного риска развития осложнений АГ. О том, что повышенная вариабельность САД в период сна является независимым предиктором развития инсульта у пожилых больных с изолированной систолической АГ сообщили E. Pringle и соавт. [33], а P. Verdecchia и соавт. [18] выявили аналогичную закономерность у нелеченных ранее пациентов с АГ.

Особого внимания заслуживают данные L.J. Mea и соавт. [34]: авторы суммировали результаты 5353 пациентов из международной базы данных IDACO, которые отвечали двум условиям: 1) возраст пациентов не менее 18 лет; 2) за время СМАД было минимум 10 успешных измерений в дневные часы, 5 – в ночные и 48 – за 24 часа. Оценивали среднюю реальную вариабельность АД (average real variability — ARV24). Средний период наблюдения составил около 10 лет. Было установлено, что средняя реальная вариабельность ДАД являлась статистически значимым ($p<0,01$) предиктором общей (ОР=1,12), сердечно-сосудистой

(OR=1,19) смерти, фатальной ИБС (OR=1,19), а также фатальных/нефатальных цереброваскулярных событий (OR=1,16). Средняя реальная вариабельность САД была статистически значимым ($p<0,01$) предиктором общей (OR=1,12), сердечно-сосудистой (OR=1,17) смерти и фатальной ИБС (OR=1,24). Однако, наибольший интерес представляет систематический обзор и метаанализ S.L. Stevens и соавт. [4], опубликованный в 2016 году. В базах данных Medline, Embase, Cinahl, Web of Science авторы обнаружили 15 полнотекстовых публикаций на английском языке, за период до 15 февраля 2016 года, посвященных прогностической значимости вариабельности САД по данным СМАД, которые они и включили в свой метаанализ. Количество участников в этих исследованиях составляло от 457 до 8939, а средний период наблюдения – от 4,4 до 10,2 года. В результате было установлено, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования статистически значимо ассоциирована с повышенным риском общей смертности (OR 1,10, 95% ДИ 1,04–1,16), сердечно-сосудистой смертности (OR 1,12, 95% ДИ 1,03–1,21) и инсульта (OR 1,11, 95% ДИ 1,01–1,21) [4]. Повышенная вариабельность САД в период сна была ассоциирована с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (OR 1,10, 95% ДИ 1,01 – 1,20), а повышенная вариабельность САД за 24 часа – с повышенным риском общей (OR 1,10, 95% ДИ 1,01–1,20) и сердечно-сосудистой смертности (OR 1,12, 95% ДИ 1,01–1,25) [4].

Таким образом, результаты ряда исследований и метаанализа свидетельствуют в пользу прогностической значимости суточной вариабельности АД, хотя ряд методологических аспектов ее оценки, а также нормальные значения показателей, ее характеризующих, нуждаются в дальнейшей разработке.

1.2. Суточная вариабельность артериального давления и поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии

К настоящему времени имеется большое количество доказательств, что наличие у больных с АГ субклинического ("бессимптомного") ПОМ значительно повышает риск коронарных и церебро-васкулярных осложнений и смертности [12]. Каждый из следующих четырех маркеров ПОМ (гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), повышение скорости пульсовой волны (СПВ), наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях, микроальбуминурия) является дополнительными и независимыми от стратификации риска по шкале SCORE предикторами развития ССО и сердечно-сосудистой смертности [35–37]. Имеются данные о том, что с увеличением количества пораженных органов-мишеней риск возрастает [35]. В этой связи крайне актуальным представляется вопрос о выявлении факторов, определяющих наличие ПОМ. Безусловно, главным из них является уровень АД [12], однако в

литературе имеются данные о том, что повышенная вариабельность АД (в течение суток, в периоды бодрствования и сна) также ассоциирована с ПОМ (сердца, сосудов, головного мозга, почек), причем независимо от уровня АД [5-7,38-57].

Суточная вариабельность АД и поражение сердца как органа-мишени АГ. Ряд авторов обнаружили статистически значимую взаимосвязь различных параметров суточной вариабельности АД с ГЛЖ [5-7,38-40]. Так, Q.Q. Zhang и соавт. [5] обследовали 146 пожилых больных с АГ и 51 человека с нормальным АД (контрольная группа) той же возрастной группы. С помощью мультивариантного регрессионного анализа было установлено, что вариабельность САД за 24 часа независимо от других факторов статистически значимо ($p < 0,001$) коррелировала с индексом массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ). Кроме того, в подгруппе пациентов с АГ и повышенной суточной вариабельностью САД количество больных с наличием ГЛЖ было статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем в подгруппе пациентов с АГ и нормальной суточной вариабельностью САД. А. Tatasciore и соавт. [7] обследовали 180 ранее нелеченных пациентов с недавно выявленной (менее 6 месяцев) АГ (средний возраст 53 ± 8 лет, средний ИМТ- $27,3 \pm 4,5$ кг/м²) и обнаружили статистически значимую взаимосвязь ($p = 0,003$) между вариабельностью САД в период бодрствования и иММЛЖ, тогда как для вариабельности САД в период сна и для вариабельности ДАД в периоды сна и бодрствования подобной закономерности не выявлено. Мультивариантный анализ позволил установить, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования является независимым предиктором повышенного иММЛЖ ($p = 0,028$), наряду с возрастом пациентов, мужским полом, уровнями САД и ДАД в период бодрствования. М. Ozawa и соавт. [38] обследовали 11 пациентов с АГ и выявили статистически значимую взаимосвязь ГЛЖ не только с уровнем САД и ДАД в течение суток, но и с вариабельностью ДАД в период сна. А.А. Кастанаян и соавт. [6] также сообщают о связи суточной вариабельности АД с ремоделированием ЛЖ у пациентов с пожилого возраста с АГ. В данное исследование было включено 122 человека старше 65 лет: 84 пациента с АГ 1-2 степени и 38 человек с нормальным АД. В зависимости от возраста выявления повышенного АД, пациенты с АГ были разделены на 2 группы: 1-я группа - 45 человек, у которых АГ была впервые выявлена в возрасте старше 65 лет (средний возраст $71,7 \pm 2,6$ года), 2-я группа — 39 человек с АГ, диагностированной в возрасте до 65 лет (средний возраст — $68,4 \pm 2,4$ года). При корреляционном анализе была установлена статистически значимая прямая взаимосвязь показателей ремоделирования ЛЖ с вариабельностью АД. Наибольшая сильная корреляционная взаимосвязь была выявлена у пациентов 1 и 2 групп между SD САД и показателями иММЛЖ ($r = 0,50$, $p < 0,05$ и $r = 0,48$, $p < 0,05$ соответственно) и индексом относительной толщины ЛЖ ($r = 0,54$, $p < 0,05$ и $r = 0,50$, $p < 0,05$ соответственно). При этом, более "сильная" корреляционная взаимосвязь была обнаружена у пациентов с АГ, впервые

выявленной в возрасте старше 65 лет. В исследовании В.Д. Сыволап и Я.В. Земляной [58] принимали участие 59 больных (средний возраст $61,3 \pm 2,8$ года). Повышенные значения вариабельности САД и/или ДАД, превышающих 15 и/или 12 мм рт. ст., соответственно, выявлены у 9 пациентов. При оценке типов ремоделирования ЛЖ в группе пациентов с нормальной суточной вариабельностью АД в равной степени наблюдались концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия ЛЖ (по 42,8%), а в группе пациентов с повышенной суточной вариабельностью АД преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ (77,8%), а концентрическое ремоделирование выявлено лишь в 22,2% случаев [58].

Недавно опубликованы данные метаанализов [40,59], которые свидетельствуют о наличии положительной корреляционной связи между суточной вариабельностью АД и иММЛЖ. Так, L.J. Mena и соавт. [59] включили в свой метаанализ 19 исследований (в том числе 2 метаанализа, 3 проспективных и 14 кросс-секционных исследований), в 8-ми из которых исследовали пациентов с АГ (в остальных участвовали пациенты с сахарным диабетом и хронической болезнью почек). Целью данного метаанализа было изучение взаимосвязи средней реальной вариабельности САД (average real variability — ARV24) с ПОМ. В результате было выявлено, что ARV24 САД, является независимым предиктором развития ПОМ, в том числе ГЛЖ, результаты остались статистически значимыми и после поправки на уровень АД и ряд других факторов риска ($p < 0,05$). О повышении риска развития ГЛЖ при увеличении ARV24 САД сообщали также и J.Ryu и соавт. [60] - ОР 1,05 (95% ДИ 1,02–1,09, $p < 0,01$) на каждый 1 мм рт.ст. увеличения ARV24 САД. В этом исследовании принимали участие пациенты с АГ и хронической болезнью почек. В другой метаанализ [40] было включено 12 исследований. Авторы обнаружили статистически значимую взаимосвязь между иММЛЖ и вариабельностью САД в течение 24 часов (SD), вариабельности САД в период бодрствования (SD) и суточной ARV24 САД: коэффициент корреляции 0,22 (95% ДИ 0,12-0,31), 0,19 (95% ДИ 0,15-0,25), 0,37 (95% ДИ 0,01-0,65), соответственно.

В последние годы у пациентов с АГ выявлены новые, более ранние маркеры поражения сердца как органа-мишени АГ, такие как изменение упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ и ЛП [61, 62]. Было обнаружено, что снижение показателей деформации ЛЖ (продольного 2D-стрейна ЛЖ, в частности) при ГЛЖ и в ее отсутствие ассоциировано с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов - внезапной сердечно-сосудистой смерти, впервые возникшей стенокардии, хронической сердечной недостаточности, инсульта [63,64]. Взаимосвязь суточной вариабельности АД с продольным 2D-стрейном ЛЖ изучалась в единичных исследованиях [41-43]. Так, S.M. Shin и соавт. [41] обследовали 40 больных с впервые выявленной АГ, ранее не получавших АГТ, молодого возраста (средний возраст $29,5 \pm 5,9$ лет) и 40 лиц с нормальным АД (контрольная группа), сопоставимых по возрасту.

Авторы выявили статистически значимые корреляции между глобальным продольным стрейном ЛЖ и вариабельностью ДАД в период бодрствования. Также в этой работе отмечена статистически значимая корреляция повышенной вариабельности ДАД в периоды бодрствования и сна с субэпикардальным продольным стрейном ЛЖ [41]. В то же время W.C. Tsai и соавт. [42] обнаружили статистически значимые корреляции данного показателя с вариабельностью САД и ДАД в период сна. Авторы также обследовали больных с неосложненной АГ ($n=95$, средний возраст 65 ± 12 лет), однако они были среднего и пожилого возраста в отличие от исследования S.M. Shin и соавт. [41]. Согласно результатам A.O. Ciobanu и соавт. [43] у больных с сочетанием АГ 1-2 ст. и сахарного диабета значения глобального продольного стрейна ЛЖ статистически значимо ассоциированы с повышенной вариабельностью САД и ДАД в период бодрствования.

Известно, что объём ЛП у больных с АГ увеличивается даже при умеренном повышении АД [65]. Дилатация ЛП в свою очередь ассоциируется с риском развития фибрилляции предсердий и тромбоэмболических осложнений, в частности инсульта [66]. Показано, что даже у нелеченных пациентов с АГ, в том числе с впервые выявленной, повышенная суточная вариабельность САД и ДАД статистически значимо и независимо от уровня АД ассоциирована с увеличением размеров ЛП [44] и значениями параметров, характеризующих процессы его ремоделирования [45]. Взаимосвязь повышенной суточной вариабельности АД с параметрами, характеризующими упруго-эластические свойства миокарда ЛП, ранее не изучалась.

Суточная вариабельность АД и поражение почек как органа-мишени АГ. Хотя прогностическая роль суточной вариабельности АД в прогрессировании хронической болезни почек не была обнаружена в соответствующих исследованиях [67], в ряде работ установлена взаимосвязь между параметрами, характеризующими суточную вариабельность АД, и маркерами поражения почек как органа-мишени АГ [5,7,46,47]. В частности, в цитируемой выше работе Q.Q. Zhang и соавт. [5] вариабельность САД в период бодрствования была статистически значимо ($p < 0,001$) взаимосвязана с выраженностью микроальбуминурии. В исследовании A.Tatasciore и соавт. [7], дизайн которого описан выше, при мультивариантном анализе установлено, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования является независимым предиктором наличия микроальбуминурии ($p=0,02$). E.Manios и соавт. [47] обследовали 803 нелеченных ранее пациентов с АГ и выявили, что увеличение суточной вариабельности АД коррелирует с нарушением функции почек. У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ суточная вариабельность САД была статистически значимо выше ($p = 0,004$), чем у больных со $\text{СКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, даже после поправки на исходные характеристики пациентов и ряд параметров СМАД. С помощью модели множественной логистической регрессии авторы установили, что повышенная суточная

вариабельность САД являлась значимым предиктором снижения СКФ наряду с возрастом, мужским полом, уровнем офисного САД. В метаанализе L.J. Мена и соавт. [59] выявлено, что вариабельность САД (ARV24) является независимым предиктором развития микроальбуминурии, причем после поправки на уровень АД и наличие других факторов риска результаты по-прежнему были статистически значимыми ($p < 0,05$). Ранее о повышении риска возникновения микроальбуминурии при увеличении ARV24 САД сообщали также G.Mulè и соавт. [68] - ОР 5,34 (95% ДИ 1,23–23,10, $p < 0,05$) на каждый 1 мм рт.ст. увеличения ARV24 САД. В этом исследовании приняли участие 315 пациентов с нелеченной эссенциальной АГ и нормальной СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м²), микроальбуминурия имела место у 26% обследованных больных. Однако, А.О. Сіобані и соавт. [43] в цитируемом выше исследовании у пациентов с АГ 1-2 степени и сахарным диабетом 2 типа не выявили статистически значимых взаимосвязей параметров суточной вариабельности АД с микроальбуминурией. В 2018 г. была опубликована работа Р.А. Sarafidis и соавт. [69], которые провели кросс-секционное исследование с участием 16 546 пациентов с АГ (10 270 пациентов (62,1%) без хронической болезни почек и 6276 (38,9%) пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадии по KDIGO). Авторы обнаружили, что пациенты с АГ и хронической болезнью почек имели статистически значимо более высокие средние значения показателей вариабельности САД (SD, SDdn, CV и ARV24) и более низкие - вариабельности ДАД (SD) по сравнению с пациентами без хронической болезни почек ($p < 0,001$). При этом выявлено увеличение суточной вариабельности САД в зависимости от усугубления стадии хронической болезни почек в данной когорте пациентов. Так, от первой к пятой стадии наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$ для всех сравнений) повышение SD САД (от $13,8 \pm 3,7$ до $15,6 \pm 5,4$ мм рт.ст.), CV САД (от $10,4 \pm 2,7$ до $11,5 \pm 4,1$ мм рт.ст.), ARV 24 САД (от $9,9 \pm 2,3$ до $11,4 \pm 3,2$ мм рт.ст.). Авторы сделали вывод о том, что повышенная суточная вариабельность САД может быть связана с ухудшением функции почек и это, в свою очередь, повышает сердечно-сосудистый риск.

Суточная вариабельность АД и поражение сосудов как органа-мишени АГ. Взаимосвязь суточной вариабельности АД с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения сонных артериях очень активно изучалась в начале 2000-х годов [48,70]. Центральным исследованием тех лет, безусловно, является the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [48], в котором принимали участие 1663 больных АГ (средний возраст $56,2 \pm 7,7$ г.). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что вариабельность САД и пульсового АД (SD) за 24 часа были статистически значимо ($p < 0,001$) взаимосвязаны с количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий. Тем не менее, интерес к этому вопросу не ослабевал практически до последних лет [43, 50,51]. Так, в the Ohasama study [50], в которое было включено 775

участников (средний возраст $66,2 \pm 6,2$ лет) выявлена статистически значимая ($p=0,01$) взаимосвязь вариабельности САД в период сна с атеросклеротическим поражением сонных артерий, причем независимая от среднего уровня САД в период сна. Взаимосвязь SD САД в период сна с количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях выявили также Т. Kawai и соавт. [51]. Как уже цитировалось выше, А.О. Ciobani и соавт. [43] изучали влияние суточной вариабельности АД на субклиническое ПОМ, в том числе и сосудов, у пациентов с АГ 1-2 степени и сахарным диабетом 2 типа. В результате была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью САД в период бодрствования и толщиной комплекса интима-медиа сосудов. В работе В.П. Носова и соавт. [71] проведено изучение взаимосвязи суточной вариабельности АД и выраженности атеросклеротического процесса в сонных артериях у лиц пожилого и старческого возраста. С этой целью исследователи обследовали 201 пациента 65-88 лет с неосложненной систоло-диастолической и изолированной систолической АГ (средняя длительность АГ $12,4 \pm 0,6$ года). Контрольную группу составили 30 человек с нормальным АД, сопоставимых по полу и возрасту. При анализе результатов отмечено наличие статически значимой взаимосвязи между количеством пораженных атеросклеротическим процессом артерий и вариабельностью САД в дневные часы ($r=0,26$, $p<0,05$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляция между вариабельностью САД за сутки и в период бодрствования с линейными скоростными показателями кровотока в общих сонных артериях. Вышеуказанные данные подтверждают взаимосвязь величины вариабельности САД за сутки и в дневные часы с каротидным атеросклерозом вне зависимости от возраста и величины САД и ДАД в дневные часы у пациентов пожилого и старческого возраста (что вероятно связано с поражением барорецепторных зон каротидных синусов и снижением чувствительности барорефлекса, как одного из механизмов повышения вариабельности САД) [71]. Статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и вариабельностью САД в периоды бодрствования [7, 49, 53], сна [51,53], в целом за 24 часа [5,7,49,53] выявлена и в других исследованиях.

Установлено, что у больных АГ жесткость аорты обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных ССО [12, 72, 73]. Как известно, “золотым стандартом” измерения аортальной жесткости является скорость каротидно-феморальной пульсовой волны (СПВ) [74]. Корреляции СПВ с вариабельностью САД в периоды бодрствования и сна, за 24 часа (SD, SDdn, ARV24) изучали G.Schillaci и соавт. [75]: с этой целью исследователи проанализировали 2 базы данных больных АГ. Первая база данных включала 911 нелеченных пациентов с неосложненной АГ без сахарного диабета (средний возраст 49 ± 11 лет). В этой субпопуляции больных все анализируемые показатели

вариабельности САД (SD, SDdn, ARV 24) были статистически значимо ($p < 0,001$) взаимосвязаны со СПВ (SD САД за 24 часа, в периоды бодрствования и сна - $r = 0,17, 0,19, 0,13$, соответственно; SDdn - $r = 0,21$; ARV 24 - $r = 0,26$). Вторая база данных содержала результаты обследования 2089 больных АГ (83% из них получали АГТ, у 25% был сопутствующий сахарный диабет). В этой субпопуляции авторы выявили более сильные корреляционные взаимосвязи СПВ с SDdn и ARV САД, по сравнению с SD САД за 24 часа, в периоды бодрствования и сна. А. Ichihara и соавт. [53] у нелеченных пациентов, с впервые выявленной АГ, выявили статистически значимые корреляционные взаимосвязи СПВ с вариабельностью (SD) САД и ДАД в периоды бодрствования и сна, а также за 24 часа. Однако в мультивариантном анализе статистически значимые взаимосвязи со СПВ были обнаружены лишь у SD среднесуточного САД. О взаимосвязи СПВ с вариабельностью САД в период сна, независимой от уровня АД, сообщали М. Ozawa и соавт. [38]. В исследовании Т.Г. Узунян (45 нелеченных больных эссенциальной АГ 1-2 стадии в возрасте 25-70 лет, средний возраст 50 ± 12 лет) была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью САД в период бодрствования и каротидно-радиальной СПВ ($r = 0,315, p = 0,035$) [76].

Статистически значимая корреляция показателей артериальной жесткости и суточной вариабельности АД установлена в работе В.И. Целуйко и соавт. [77]. В исследование были включены 100 больных с АГ 1 – 3 степени в возрасте 22–73 лет (в среднем $54,0 \pm 10,8$ лет). Продолжительность АГ по данным анамнеза составляла от 0,5 года до 35 лет (в среднем $10,0 \pm 8,9$ лет). АГ I стадии диагностировали у 25% больных, II стадии – у 49% больных, III стадии – у 26% больных. Обнаружено, что, чем больше вариабельность суточного САД, тем выше индекс аугментации ($r = 0,19$ при $p < 0,05$) и индекс аугментации, приведенный к ЧСС 75 уд/мин ($r = 0,24$ при $p < 0,05$) по данным СМАД. В исследовании С.Н. Толстова и соавт. [10] у женщин климактерического периода с АГ выявлены статистически значимые связи повышенной суточной вариабельности САД (SD) с показателями, характеризующими структурно-функциональное состояние сосудистой стенки (толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий - $r = 0,34, p < 0,01$; СПВ - $r = 0,31, p < 0,001$; индекс ригидности артерий (ASI), приведенный к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин - $r = 0,40, p < 0,01$). В исследование было включено 93 женщины климактерического периода, из которых у 74,2% была диагностирована АГ со средней длительностью заболевания 3,0 (2,0;4,0) года. Группа контроля была представлена 24 женщинами без АГ. В цитируемой выше работе А. А. Кастанаян и соавт. [6] не обнаружили статистически значимой взаимосвязи суточной вариабельности АД с жесткостью артериальных сосудов (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (R-CAVI и L-CAVI) и биологический возраст артерий) у пожилых больных АГ.

Суточная вариабельность АД и поражение головного мозга как органа-мишени АГ.

АГ сопровождается повышенным риском развития субклинического поражения головного мозга, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, которое выявляется при проведении МРТ головного мозга [12, 78, 79]. Наиболее типичными проявлениями поражения мозга являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе (гиперинтенсивные изменения белого вещества - ГИБВ), которые обнаруживаются почти у всех пожилых больных АГ [12, 78], хотя в разной степени, а также лакунарные инфаркты, которые обычно имеют небольшие размеры и локализуются в глубинных отделах головного мозга, их частота у пожилых больных АГ составляет 10-30% [80]. Наличие ГИБВ и лакунарных инфарктов ассоциировано с повышенным риском когнитивных нарушений, деменции и инсульта [12, 78-82]. Описанные изменения на МРТ головного мозга принято называть болезнью мелких (малых) сосудов головного мозга, поскольку именно изменения в сосудах малого калибра, вызванные АГ, обуславливают их появление [54,55]. Так, J. Filomena и соавт. [54] проанализировали данные 487 больных в возрасте 59-67 лет с АГ (средняя длительность АГ - 8,6 лет, 95% получали АГТ) без деменции и инсульта в анамнезе, которые наблюдались в когортном исследовании ISSYS (Investigating Silent Strokes in Hypertensives), и которым были выполнены МРТ головного мозга (томограф 1,5T) и СМАД. Суточную вариабельность АД оценивали с помощью различных параметров - SD, SDdn, CV, ARV24. По результатам МРТ у 18,9% больных было констатировано наличие болезни мелких сосудов головного мозга. Авторы выявили, что в этой подгруппе пациентов, по сравнению с больными с отсутствием болезни мелких сосудов головного мозга по МРТ, вариабельность САД (ARV) за 24 часа, в периоды бодрствования и сна была статистически значимо больше ($p < 0,001$, $p = 0,005$, $p = 0,001$, соответственно). Другие параметры, характеризующие вариабельность САД, а также все параметры, характеризующие вариабельность ДАД, за все перечисленные временные отрезки статистически значимо не различались между подгруппами (с наличием/отсутствием болезни мелких сосудов). Авторы также выявили, что повышенная ARV САД за 24 часа и в период сна является статистически значимым предиктором наличия болезни мелких сосудов головного мозга, в том числе после поправки на пол и возраст пациентов, окружность талии, наличие сахарного диабета, уровень офисного ДАД, среднесуточного САД, прием АГП. Так, при увеличении ARV24 САД на каждый 1 мм рт.ст. риск развития болезни мелких сосудов головного мозга возрастает - ОР 1,16 (95% ДИ 1,02–1,33, $p < 0,05$). Y. Yamaguchi и соавт. [55] обследовали 210 пожилых человек (94 мужчины) в возрасте 70-72 лет, 71,9% из которых страдали АГ, а 41,4% пациентов получали АГТ (чаще АК или иАПФ/БРА). Средний уровень офисного АД на визите включения в целом по группе составлял $143 \pm 17 / 81 \pm 11$ мм рт.ст. Исходно и через 4 года наблюдения пациентам были проведены МРТ головного мозга (томограф 0,5T) и СМАД с оценкой суточной

вариабельности АД (показатели SD, SDdn, CV, ARV). В результате динамического наблюдения за включенными больными авторы выявили, что более высокие значения CV САД и ДАД, а также SDdn ДАД являются статистически значимыми предикторами прогрессирования болезни мелких сосудов головного мозга ($p=0,02$, $0,02$ и $0,03$, соответственно). Кроме того, выявлено, что у больных, исходно уже имевших болезнь мелких сосудов головного мозга (174 человека), предиктором ее прогрессирования являлась более высокая ARV24 САД и ДАД ($p=0,04$ и $0,03$, соответственно). И в этом исследовании увеличение ARV24 САД на каждый 1 мм рт.ст. приводило к статистически значимому увеличению риска развития болезни мелких сосудов головного мозга - ОР 2,05 (95% ДИ 1,04–4,03, $p<0,05$). В неоднократно цитируемом метаанализе L.J. Мена и соавт. [59] показатель ARV24, характеризующий суточную вариабельность САД, являлся статистически значимым ($p<0,05$) независимым предиктором развития болезни мелких сосудов головного мозга, в том числе после поправки на уровень АД и ряд других факторов риска.

I.B. Goldstein и соавт. [83] обследовали практически здоровых пожилых лиц (возраст 55-80 лет) с наличием ГИБВ и обнаружили у них более высокую вариабельность САД в период бодрствования (SD) по сравнению с лицами без ГИБВ. Подобной закономерности в отношении вариабельности ДАД авторы не выявили. Взаимосвязь между наличием ГИБВ на МРТ головного мозга и суточной вариабельностью АД у пациентов среднего возраста с АГ изучалась лишь в единичном исследовании E. Gomez-Angelats и соавт. [84]. Авторы обнаружили, что у больных данной возрастной группы с бессимптомной АГ и ГИБВ была выше суточная вариабельность САД (SD) по данным СМАД за 48 часов, по сравнению с пациентами с АГ без ГИБВ. Однако, эти различия стали статистически незначимы после поправки на среднесуточный уровень САД. Между группами пациентов с наличием/отсутствием ГИБВ не отмечено статистически значимых различий вариабельности ДАД (SD).

Еще одним проявлением поражения головного мозга как органа-мишени АГ считают когнитивные нарушения [12]. Взаимосвязь параметров суточной вариабельности АД с когнитивными функциями изучалась мало и только у больных с АГ пожилого и старческого возраста [55-57]. Так, в исследовании A. Kanemaru и соавт. [56] приняли участие 88 больных с АГ в возрасте 37-90 лет (средний возраст 71 ± 9 лет, образование $10,0\pm2,9$ лет, среднее офисное АД на первом визите $161\pm23/85\pm13$ мм рт.ст.), без сахарного диабета, деменции и цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, 28 из них принимали разные АГП. Исследователи выявили, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования (SD) статистически значимо ($p<0,05$) ассоциирована с более низкими баллами по тесту "матрицы Равена". K.Sakakura и соавт. [57] также обследовали больных АГ ($n=101$) пожилого и старческого возраста, более 70% из них получали различные АГП, как в виде монотерапии, так и в виде

комбинированной терапии. Учитывая возраст участников, у включенных в исследование пациентов было большое количество сопутствующих заболеваний - сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, перенесенный инсульт и др. В результате, в группах больных как пожилого (61-79 лет), так и старческого возрастов (≥ 80 лет) с наибольшими значениями SD САД в период бодрствования было отмечено статистически значимо меньшее количество баллов по тесту MMSE ($p=0,03$ и $0,004$, соответственно). Подобной закономерности в отношении SD САД в период сна не обнаружено. Y. Yamaguchi и соавт. [55] обнаружили, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования (показатель ARV) является статистически значимым ($p<0,01$) независимым предиктором когнитивного снижения у пожилых больных с АГ, даже после поправки на возраст, пол, другие факторы риска, среднее АД по СМАД, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях, прием АГТ и конкретный класс АГП. Остальные показатели, характеризующие вариабельность САД в период бодрствования, а также все 4 анализируемых показателя, характеризующих вариабельность ДАД, не были ассоциированы с нарушением когнитивных функций у пожилых больных АГ. N. Cho и соавт. [52] у пожилых пациентов с АГ и с уровнем среднесуточной вариабельности САД $\geq 19,6$ мм рт. ст. выявили статистически значимо меньший средний балл по MoCA ($p=0,001$), у них также были хуже результаты тестов, оценивающие управляющие функции ($p=0,012$) и внимание ($p=0,001$), по сравнению с больными АГ и среднесуточной вариабельностью САД $< 19,6$ мм рт.ст. Сходные данные были получены и G. Bellelli и соавт. [85]: они обнаружили у пожилых пациентов с АГ с повышенной среднесуточной вариабельностью САД меньший средний балл по тесту MMSE ($p<0,005$). В литературе отсутствуют данные о взаимосвязи повышенной суточной вариабельности АД с состоянием когнитивных функций у пациентов с начальными стадиями АГ среднего и молодого возраста.

Наконец, имеются данные о том, что повышенная суточная вариабельность САД ассоциирована с большим количеством пораженных органов-мишеней. Это выявлено в исследовании G. Leosini и соавт. [86], которые продемонстрировали, что у больных АГ, не получавших ранее медикаментозной АГТ, вариабельность САД в период бодрствования и за 24 часа (показатели SD и ARV) была статистически значимо больше в том случае, если они имели одновременно поражение 2-х и более органов-мишеней (сердце/сосуды/почки) по сравнению с пациентами, с поражением лишь одного органа-мишени [86].

1.3 Эмоционально-личностные особенности пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и их взаимосвязь с повышением вариабельности артериально давления в течение суток

В последние годы все больше доказательств получает положение о значимости психологических факторов в патогенезе развития АГ, особенностей ее клинических проявлений, характера течения [87,88]. У пациентов с АГ выявляют ряд эмоционально-личностных особенностей, которые отличают их от людей с нормальным уровнем АД. Так, в исследование А.В. Симановича [87] было включено 152 пациента (средний возраст $55,8 \pm 6,9$ г.) с АГ II степени, среди которых высокий уровень реактивной тревожности отмечен у 43,0% обследованных пациентов, а высокий уровень личностной тревожности - у 52,1% пациентов. По данным другого исследования, в котором приняли участие 96 больных с АГ (средний возраст - $49,4 \pm 1,1$ лет, средняя длительность АГ - $6,9 \pm 0,7$ года), среди личностных особенностей пациентов с АГ отмечены наличие сниженного настроения, ипохондричность, повышенная тревожность, низкие самооценка и волевые качества, более развитые социальные способности (усердие, обязательность, верность), низкие активность и работоспособность, реакция на конфликт по типу «бегства в работу» [88]. Пациенты мужского пола в сравнении с женщинами имели более выраженные нарушения, свидетельствующие о депрессивно-ипохондрических и тревожно-фобических нарушениях [88]. С.С. Бунова [89] провела психологическое тестирование больных с АГ и здоровых людей и на основе сравнительного анализа выявила, что у 67,8% обследованных больных с АГ имеется дисфункция психоэмоционального статуса, проявляющаяся в виде повышения уровня ситуативной и личностной тревожности, депрессии, алекситимии и аутоагрессии. В исследовании с участием 473 добровольцев, из которых у 41% была диагностирована АГ, выявлено, что у больных АГ по сравнению с лицами с нормальным АД почти в 2,5 раза чаще встречались депрессивные расстройства - в 48,5% и 17,5% случаев соответственно. Среди лиц без АГ частота повышенного уровня реактивной тревоги составила 22,43% (выраженный и высокий уровни зарегистрированы в 3,31% случаев), а среди больных АГ - 39,49% (выраженный и высокий уровни выявлены в 10,77% случаев) [90].

Имеется также ряд публикаций, посвященных изучению структуры личности больных эссенциальной АГ [91-93]. К настоящему времени в структуре личностных особенностей больных АГ определено интерперсональное напряжение, существующее между агрессивными импульсами, с одной стороны, и чувством зависимости — с другой [91-93]. Необходимо отметить, что среди психологических факторов, имеющих важное значение в развитии и прогрессировании АГ прежде всего подчеркивается патогенная роль эмоций и неспособность

пациентов к их регуляции [94,95]. В этой связи большое значение имеет представление о содержательных составляющих эмоциональности пациентов с эссенциальной АГ, и, особенно, о психологических детерминантах и механизмах, которые обеспечивают возможность эффективной регуляции эмоций [96]. Проблема регуляции эмоций в норме и патологии относится к числу наиболее значимых в связи с актуальными социальными особенностями современного общества - возрастанием его стрессогенности. Это сопровождается неуклонным ростом частоты депрессивных, тревожных и психосоматических расстройств, высокой распространенностью аддиктивного и антисоциального поведения [97-99]. Согласно данным исследований последних лет, выраженные нарушения регуляции эмоций выявляются у 40–75% пациентов [98,100], частота тревожно-депрессивных расстройств при АГ доходит по некоторым данным до 40% [101]. F. Alexander [92] связал возникновение АГ с желанием человека открыто выразить враждебность при одновременной потребности в пассивном и адаптивном поведении. Считается, что первым исследователем, выделившим основные характеристики «гипертонической» личности (гневливость, чувство вины за собственные враждебные импульсы, повышенная потребность в одобрении со стороны окружающих) была F.Dunbar [102]. По ее мнению, эмоциональные проявления пациента являются производными от личностных особенностей, то есть эмоциональные проявления вторичны по отношению к личностным. F.Dunbar называла главной задачей психологического обследования больных с АГ - определение условий, при которых хроническое эмоциональное напряжение становится устойчивым, и считала, что в этой связи понятие личностного профиля лучше объясняет специфику психосоматических нарушений [103].

В одной из работ [104] обследовано 85 пациентов со стресс-индуцированной АГ (средний возраст $44,7 \pm 4,3$ лет), 85 больных эссенциальной АГ (средний возраст $47,4 \pm 4,5$ лет) и 82 здоровых человека (средний возраст $44,9 \pm 3,1$ лет). Длительность АГ в среднем составила $7,2 \pm 2,6$ лет и была сопоставима в обеих группах больных АГ. Результаты показали, что больные АГ обеих групп, а пациенты со стресс-индуцированной АГ особенно, отличаются от здоровых лиц более высокими значениями частот выбора эмоционально значимых событий и дескрипторов (слова или словосочетания, используемые для описания эмоциональных явлений - гнев, страх, удивление, радость и т.д.) для описания возникших переживаний. Анализ полученных результатов показал, что к разряду травмирующих больные АГ статистически значимо чаще, чем здоровые лица, относят эмоционально нейтральные ситуации из числа ситуаций препятствия. Кроме того, было установлено, что пациенты с АГ отличаются от здоровых лиц статистически значимо более частым возникновением состояния эмоциональной напряженности, которое при недостаточности в различных структурно-функциональных компонентах системы регуляции эмоций в дальнейшем приобретает статус фоновой

характеристики, негативно влияющей на возможность адаптивного использования ресурса регуляции эмоций в эмоционально значимых ситуациях. Также в данном исследовании отмечено, что система регуляции эмоций у пациентов с АГ характеризуется наличием выраженного «конфликта достижения» (конфликта мотивов «стремление к успеху» и «избегание неудачи»); дефицитом личностной рефлексии и искажениями в знаково-символическом опосредствовании эмоций, а также ограничениями в использовании ресурса имеющихся стратегий регуляции эмоций [104].

При обследовании психического состояния у больных с АГ в сочетании со СМАД выделены особенности суточного профиля АД, которые у этих пациентов ассоциированы с наличием эмоционально-личностных особенностей. Такими являются высокая вариабельность АД в течение суток и нарушение циркадного ритма АД: увеличение или отсутствие физиологического ночного снижения уровня АД [105]. Выявлено, что на ранних стадиях эссенциальной АГ после повышения АД у больных происходит снижение уровня тревоги, что, по мнению ряда исследователей, подтверждает компенсаторную роль подъема АД вследствие длительного психоэмоционального напряжения [105].

Поведенческий фактор считают одним из механизмов повышения суточной вариабельности АД [106]. Существуют доказательства того, что резкая динамическая физическая нагрузка и эмоциональный стресс могут повышать АД и усиливать его колебания, тогда как другие состояния (сон, пищеварение и прочее) приводят к его снижению [106]. Недавние исследования показали, что прессорный ответ на измерение АД при так называемой гипертонии «белого халата» связан со сложными изменениями активности симпатической нервной системы. Вероятно, этот ответ обусловлен центральной регуляцией из диэнцефальной области, отвечающей, в том числе, за эмоции и поведенческие реакции [106]. При исследовании пациентов со стресс-индуцированной АГ, выявлено, что данной категории пациентов свойственно интенсивное и длительное переживание негативных эмоций со склонностью не выражать их в открытом поведении из-за боязни быть отверженными окружающими, что соответствует, в целом, качествам эмоциональности представителей так называемого «типа личности D» (distressed personality) [107,108]. Интересными являются результаты ассоциации высокой вариабельности САД и ДАД и стресс-реактивности ДАД с «типом личности D». В работе А.И. Мирошниченко [109] показано, что долгосрочная вариабельность САД и ДАД ассоциирована с «типом личности D»

Кроме того, имеются единичные данные о взаимосвязи повышенной суточной вариабельности АД у пациентов с АГ с их психологическими особенностями. Так, в диссертационной работе И.А. Емельянова [110] у больных АГ выявлена взаимосвязь высокой вариабельности АД в течение суток с повышением тревожности, появлением депрессивных

тенденций, проявлениями алекситимии и нарушением механизмов психологической адаптации. В данной работе с участием 156 больных с АГ 1-2 степени в возрасте от 20 до 50 лет и длительностью АГ от 2-х до 17 лет множественный регрессионный анализ продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь показателей variability САД за сутки ($\beta=0,534$; $p<0,001$) и variability САД за день ($\beta=0,575$; $p<0,001$) с показателями личностной тревожности пациентов. Больные с наличием депрессии в отличие от пациентов без депрессивных расстройств характеризовались более высокими показателями variability САД в дневное и ночное время и показателями variability ДАД в дневное время ($p<0,05$).

Таким образом, учитывая прогностическую значимость повышенной variability АД в течение суток, изучение патогенетических механизмов ее формирования у больных среднего возраста с АГ, имеет важное научное и практическое значение. В литературе имеются указания на важную роль эмоционально-личностных факторов в повышении суточной variability АД, однако этот вопрос изучался лишь в единичных исследованиях.

1.4 Влияние антигипертензивной терапии на суточную variability артериального давления

Учитывая прогностическую значимость повышенной суточной variability АД, а также ее взаимосвязь с ПОМ, актуальной представляется оценка влияния на нее разных групп АГП и их комбинаций, в том числе ФК АГП. В данном контексте особого внимания заслуживают результаты исследования X-CELLENT (The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients) [111,112], результаты которого убедительно показали, что разные АГП неодинаково влияют на суточную variability АД даже при сопоставимом влиянии на уровень АД. В этом исследовании участвовали 577 пациентов с АГ, оценивали влияние 3 АГП - кандесартана, А и И - на уровень АД и его суточную variability по данным СМАД. Период наблюдения составил 3 месяца. Было выявлено, что все три исследуемых АГП эффективно и в равной степени снижают средний уровень САД за 24 часа, однако только 2 из них - А и И статистически значимо уменьшали суточную variability САД [112].

Однако, как уже подчеркивалось выше, в настоящее время все приоритеты в лечении АГ отданы комбинированной АГТ [12], поэтому гораздо больший интерес представляет оценка влияния различных комбинаций АГП на суточную variability АД. В этой связи особый интерес представляют данные крупного когортного исследования (2780 больных АГ), в котором анализировались данные о влиянии терапии диуретиками, АК, иАПФ, БРА и β -блокаторами на variability АД по данным СМАД (SD САД и ДАД за день, за ночь, в

целом за 24 часа) [113]. Сравнение производили между пациентами, получавшими один из этих классов АГП (в монотерапии или в составе комбинированной терапии) и больными, которые не принимали данных класс АГП, после поправки на средний уровень АД по данным СМАД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), возраст, пол и СПВ. Среди включенных больных, 26% (709 человек) получали антигипертензивную монотерапию, а 34% (951 человек), 24% (676 человек) и 16% (444 человек) – комбинированную АГТ (2, 3 или ≥ 4 АГП). Было обнаружено, что пациенты, получавшие АК ($n=1247$) или диуретики ($n=1486$) в монотерапии или в добавлении к другим АГП имели более низкую SD САД за 24 часа по сравнению с больными, не получавшими АК или диуретики (средние различия в SD $-0,50 \pm 0,50$ мм рт.ст., $p=0,001$ и $-0,17 \pm 0,15$ мм рт.ст., $p=0,05$, соответственно). В дополнении, в группе пациентов, получавших АК, SD ДАД в течение суток и в ночные часы также были ниже. Далее исследователи сравнили данные больных, которые получали те или иные двухкомпонентные комбинации АГП (только конкретную комбинацию или в сочетании с какими-либо другими АГП), в качестве группы сравнения также учитывали пациентов, которые получали любые другие схемы АГТ. На фоне комбинации АК с диуретиками отмечены статистически значимо более низкие значения вариабельности (SD) САД и ДАД за 24 часа, ДАД в ночные часы, на фоне лечения комбинацией АК с БРА – статистически значимо ниже были SD САД и ДАД за 24 часа, АК с β -блокаторами – SD САД за сутки, в то время как на фоне лечения комбинацией АК с иАПФ статистически значимых отличий от группы сравнения не выявлено. На фоне терапии комбинацией диуретика с β -блокаторами выявлены более низкие значения SD ДАД ночью. Однако, следует учитывать, что лекарственные средства внутри каждой группы АГП отличаются и в настоящее время нельзя однозначно признать наличие класс-эффекта по влиянию на суточную вариабельность АД у того или иного класса АГП.

Самый большой интерес и самое большое значение с позиций доказательной медицины имеет прямое сравнение влияния двух различных комбинаций АГП между собой по влиянию на вариабельность АД. В данном вопросе центральным является исследование ASCOT (дизайн исследования описан выше), хотя там сравнивали влияние двух свободных, а не ФК АГП - комбинации АК амлодипина с иАПФ периндоприлом и комбинации β -блокатора атенолола с тиазидным диуретиком в том числе и на суточную вариабельность АД (метод СМАД) [13,14]. Анализ данных ABPM-substudy показывает, что вариабельность (SD, CV) САД и ДАД в дневные часы была статистически значимо меньше в группе амлодипин $\pm$ периндоприл по сравнению с группой атенолол $\pm$ тиазидный диуретик. Сходные тенденции выявлены и в отношении вариабельности (SD, CV) САД и ДАД в ночные часы [14]. И стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) дневного САД были ниже в группе амлодипин $\pm$ периндоприл, чем в группе атенолол $\pm$ тиазидный диуретик на протяжении всего

периода наблюдения (около 5,5 лет). Центральным выводом исследования ASCOT, безусловно, является то, что поправка на вариабельность АД (в том числе на суточную) объясняет выявленные в этом исследовании крупные статистически значимые различия между группами частоты инфарктов миокарда и инсультов в пользу комбинации амлодипин±периндоприл, которые не могли быть объяснены только различным влиянием двух комбинаций на уровень АД [14]. Сопоставляя результаты ASCOT с результатами крупного когортного исследования [113], в котором комбинации АК с иАПФ не показали статистически значимого влияния на суточную вариабельность АД, необходимо сделать важнейший вывод о том, что эффект комбинации амлодипина с периндоприлом, выявленный в исследовании ASCOT, является уникальным и мы не можем говорить о наличии класс-эффекта по влиянию на вариабельность не только разных АГП, но и разных комбинаций АГП. Данное положение диктует необходимость проведения дальнейших исследований по изучению влияния различных комбинаций АГП, прежде всего ФК АГП, на вариабельность АД.

В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению влияния ФК, в том числе ФК Па/И и ФК В/А на суточную вариабельность АД, хотя и нет сравнительных. Так, в работе И.Л. Запесочной и А.Г. Автандилова [114] продемонстрировано влияние ФК В/А на вариабельность АД у жителей Крайнего Севера. Обследовано 137 больных АГ 2-3 степени, которые были разделены на 2 группы в зависимости от трудового графика работы: 1-я группа — 70 пациентов, работающих в дневную смену; 2-я группа — 67 пациентов, работающих в ночную смену. В окончательный анализ включены данные 129 пациентов. Конечные средние суточные дозы ФК А/В в 1-й группе составили $8,2 \pm 1,1/144,8 \pm 1,8$ мг, во 2-й - $9,4 \pm 1,6/197,8 \pm 3,5$ мг. Показатели СМАД оценивали исходно, через 4 недели и через 6 месяцев терапии. Статистически значимая динамика показателей среднесуточной и среднедневной вариабельности АД была отмечена уже через 4 недели терапии с последующим значимым снижением (преимущественно в дневное время; $p < 0,01$). Через 6 месяцев терапии показатели суточной вариабельности АД в обеих группах достигли нормальных значений, за исключением вариабельности ДАД ночью у пациентов со сменным графиком работы. В диссертационной работе Е.В.Малышевой [115] обследовано 172 пациента с АГ в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст $41 \pm 2,6$ г.) с АГ 2-3 степени и средней продолжительностью АГ $12,7 \pm 4,1$ лет. Из них 24 пациента получали ФК В/А в суточной дозе до 160/10 мг (средняя суточная доза 140/8,75 мг) в течение 12 недель. Показано, что на фоне лечения ФК В/А суточная вариабельность САД уменьшилась на 16,2% ($p < 0,01$) при снижении ее на 12% ($p < 0,05$) в дневное и на 18,6% ($p < 0,001$) в ночное время, тогда как суточные показатели ДАД уменьшались на 12,6% ($p < 0,05$), преимущественно за счет дневных значений - на 22,1% ($p < 0,01$). В рамках рандомизированного исследования С.Д. Маянской и соавт. [116] с участием 66 мужчин в

возрасте 35-60 лет с АГ 2-3 степени проведен сравнительный анализ суточного профиля АД на фоне приема комбинаций АГП эналаприл/гидрохлортиазид и валсартан/амлодипин. Первая группа пациентов (n=37) получала комбинацию эналаприл/гидрохлортиазид в дозе 20/12,5 мг/сут., вторая группа (n=29) — комбинацию валсартан+S-амлодипин в дозе 160/5 мг/сут., однократно, ежедневно в течение 12 недель лечения. Полученные результаты показали, что в первой группе пациентов суточная вариабельность САД и ДАД уменьшились на 13,7 % и 12,1 %, соответственно ($p<0,05$), а у пациентов второй группы — на 14,2 % и 13,2 % ($p<0,01$) по сравнению с исходными значениями. В обеих группах суточная вариабельность АД снижалась, преимущественно, за счет дневных показателей. Статистически значимых различий между группами в отношении влияния на суточную вариабельность АД не выявлено.

А.С. Аметов и соавт. [117] исследовали эффективность и переносимость ФК периндоприл 2 мг/ индапамид 0,625 мг у пациентов с АГ 1-2 степени и сахарным диабетом. В исследование были включены 25 пациентов в возрасте 40-64 лет (средний возраст $51,4\pm 6,1$ г.) с АГ 1-2 степени (средняя длительность АГ - $6,3\pm 2,8$ г.) и сахарным диабетом 2 типа, получавших данную ФК в течение 16 недель. Выявлено статистически значимое снижение вариабельности САД и ДАД в течение суток (вариабельность САД днем уменьшилась с $14,23\pm 3,14$ до $12,05\pm 3,02$ мм рт.ст. ($p<0,02$), вариабельность САД ночью - с $12,85\pm 3,97$ до $10,59\pm 1,98$ мм рт.ст. ($p<0,02$), вариабельность ДАД днем - с $10,84\pm 3,15$ до $9,18\pm 2,17$ мм рт.ст. ($p<0,05$), вариабельность ДАД ночью - с $10,19\pm 1,75$ до $9,15\pm 1,54$ мм рт.ст. ($p<0,05$)). Исходно повышенная вариабельность САД и ДАД за сутки выявлена у 48% пациентов. В ходе наблюдения в среднем по группе отмечено статистически значимое уменьшение суточной вариабельности САД и ДАД с их нормализацией соответственно у 100 и 95,84% пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность. У больных с исходно нормальным значением вариабельности она существенно не изменилась.

В другом исследовании изучали эффективность применения высокодозовой ФК Па/И (10/2,5 мг) в течение 12 недель, в нем приняли участие 46 больных АГ без сахарного диабета 50-64 лет с неконтролируемой АГ [118]. Выявлено статистически значимое уменьшение вариабельности САД в дневные часы с 15,2 до 13,0 мм рт. ст. Кроме того, пропорция пациентов с повышенной вариабельностью дневного САД (> 15 мм рт. ст.) уменьшилась с 32,6 до 10,9% ($p< 0,05$). Вариабельность дневного ДАД и ночных показателей АД значимо не изменились. В НИИ кардиологии Азербайджана им. Дж. Абдуллаева оценивали эффективность ФК периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг у женщин с АГ в постменопаузальном периоде [119]. С этой целью 35 женщин в возрасте от 48 до 65 лет в постменопаузальном периоде с АГ 2 степени получали данную ФК в течение 6 месяцев. По результатам исследования обнаружено снижение вариабельности САД и ДАД на 4,5 мм рт.ст. ($p<0,001$) и на 3,5 мм рт.ст. ($p<0,001$),

соответственно, в дневные часы. В ночные часы эти показатели уменьшились на 3,4 мм рт.ст. и на 2,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$), соответственно.

В доступной литературе имеются также несколько публикаций о влиянии других ФК АГП на суточную вариабельность АД. Так, С.В. Недогода и соавт. [120] представили результаты открытого многоцентрового неконтролируемого наблюдательного исследования ТАНГО, в котором приняли участие 80 пациентов (средний возраст $50,2 \pm 9,7$ г.), разделенных на 4 группы (по 20 человек в каждой) в зависимости от предшествующей комбинированной АГТ: 1 - иАПФ и диуретики; 2 - иАПФ и АК, 3 - БРА и диуретики, 4 - БРА и АК. В исследование включали пациентов, удовлетворяющих следующим критериям: возраст 18-60 лет, предшествующая комбинированная АГТ в течение не менее 3 месяцев, СПВ больше возрастной нормы. Основными критериями исключения являлись: повышенная чувствительность к иАПФ, БРА, АК и диуретикам; нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее одного месяца, клинически значимый аортальный стеноз; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; АД $> 170/100$ мм рт.ст., если требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ, тяжелые сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, выраженные нарушения функции почек, печени; злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней. На первом визите вся предшествующая АГТ отменялась и пациенту назначали ФК Па10 мг/А5 мг. В ходе исследования была предусмотрена возможность титрации дозы данной ФК до 10/10 мг по усмотрению врача, продолжительность периода наблюдения составила 24 недели [120]. По данным СМАД после перевода пациентов с предшествующей двухкомпонентной АГТ на ФК Па/А во всех группах отмечено статистически значимое снижение вариабельности САД и ДАД в периоды бодрствования и сна [120]. В.М. Горбунов и соавт. [121] представили фрагмент результатов открытого несравнительного исследования ПРОРЫВ 2, целью которого являлось изучение влияния ФК Па/А на различные показатели вариабельности АД, в том числе суточной, у больных с исходно неконтролируемой на фоне АГТ АГ. Индексы вариабельности АД оценивали как SD с помощью процедуры дисперсионного анализа с учетом влияния усредненных уровней АД. Основными критериями включения больных были: возраст 19–75 лет и неэффективность предшествовавшей АГТ (клиническое АД $> 140/90$ мм рт. ст. и/или среднедневное АД по СМАД $> 135/85$ мм рт. ст. на визите включения). Основные критерии исключения: клиническое АД на исходном визите $\geq 180/110$ мм рт. ст.; выраженный эффект “белого халата” (среднедневное АД на визите включения $< 135/85$ мм рт. ст.); прием ≥ 3 АГП; любые серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие выполнение протокола исследования или требующие регулярного приема АГП. В программу включали пациентов, которым врач в рутинной клинической практике решил

отменить предшествовавшую неэффективную АГТ и назначить ФК Па/А в дозе, необходимой больному в зависимости от уровня АД и количества принимавшихся АГП. Всего в исследование в 50 городах РФ было включено 90 больных АГ (средний возраст $52,7 \pm 12,2$ года, средняя продолжительность АГ - $8,5 \pm 2,0$ года). АГП до включения в исследование принимали все больные: иАПФ – 70% пациентов, β -блокаторы – 29%, АК – 17%, БРА – 12%, диуретики – 12%. Различные ФК принимали 10 больных. ФК Па/А в дозе 5/5 мг была назначена 49% больным, в дозе 10/5 мг – 33%, в дозе 10/10 мг – 18%. По данным СМАД через 3 месяца лечения ФК Па/А обеспечила снижение суточной вариабельности САД: в дневные часы с $9,3 \pm 0,3$ до $8,1 \pm 0,4$ мм рт.ст., в ночные – с $8,9 \pm 0,6$ до $7,0 \pm 0,8$ мм рт.ст., за 24 часа - с $9,3 \pm 0,3$ до $7,7 \pm 0,4$ мм рт.ст. (все различия статистически значимы по сравнению с исходными значениями, $p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно) [121].

В работе Е.А. Якименко и соавт. [122] приведены результаты эффективности и переносимости (период наблюдения 24 недели) ФК лизиноприл 10 мг/амлодипин 5 мг у больных с АГ II стадии 2-й степени в сочетании с ИБС ($n=29$, средний возраст $57,7 \pm 1,6$ лет, средняя длительность АГ $10,6 \pm 2,0$ года). Показано, что исследуемая ФК обеспечивает высокую гипотензивную эффективность на протяжении суток и позитивно влияет на вариабельность АД ($p < 0,005$). Так, уровень вариабельности САД днём снизился с $18,9 \pm 1,2$ до $14,5 \pm 0,8$ мм рт.ст., вариабельности САД ночью - с $14,5 \pm 0,9$ до $12,1 \pm 1,4$ мм рт.ст., вариабельности ДАД днём - с $14,2 \pm 0,7$ до $10,9 \pm 0,9$ мм рт.ст., вариабельности ДАД ночью - с $12,9 \pm 0,9$ до $9,9 \pm 0,7$ мм рт.ст. В исследовании влияния на суточный профиль АД 6-ти месячной терапии ФК рамиприл 10 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг у 87 пациентов с АГ 1-2 степени и метаболическими нарушениями в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст $54,8 \pm 6,7$ лет) выявлено статистически значимое снижение вариабельности САД и ДАД в периоды бодрствования и сна [123]. В диссертации Ю.В. Канкасовой [124] проведено динамическое наблюдение 90 пациентов (средний возраст $48,6 \pm 0,8$ года) с АГ 1-2 степени (средняя длительность АГ - $9,6 \pm 0,5$ г.). Больные были распределены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности АГ, исходному уровню АД: 1 группа состояла из 30 пациентов (14 пациентов с 1 степенью АГ и 16 пациентов со 2 степенью АГ), им назначили ФК фозиноприл/гидрохлортиазид от 1/2 до 2 таблеток в сутки. Во 2 группу включены 30 больных (АГ 1 степени наблюдалась у 15 пациентов, 2 степени - также у 15 человек), они принимали ФК лозартан/гидрохлортиазид от 1/2 до 2 таблеток в сутки, 3 группа (сравнения) состояла из 30 человек (с 1 степенью АГ - 16 человек, со 2 степенью — 14 человек), они получали стандартную терапию АГ, не включавшую иАПФ и БРА, в качестве базисной терапии больным этой группы назначался гидрохлортиазид 12,5 мг/сут в комбинации с бисопрололом 2,5-10 мг/сут. Период наблюдения составил 6 месяцев. На фоне применения ФК лозартан 50

мг/гидрохлортизид 12,5 мг через 6 месяцев суточная вариабельность САД статистически значимо снизилась с $16,8 \pm 0,7$ до $9,3 \pm 0,8$ мм рт. ст., суточная вариабельность ДАД - с $14,2 \pm 0,9$ до $7,2 \pm 0,8$ мм рт.ст., вариабельность САД в период бодрствования - с $16,9 \pm 1,0$ до $10,6 \pm 0,9$ мм рт.ст., вариабельность ДАД в период бодрствования - с $13,8 \pm 0,8$ до $7,6 \pm 0,9$ мм рт.ст., вариабельность САД в период сна снизилась с $14,8 \pm 1,1$ до $8,4 \pm 1,0$ мм рт.ст., вариабельность ДАД в период сна - с $12,6 \pm 0,8$ до $7,1 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для всех переменных). В группе пациентов, принимавших ФК фозиноприл 20 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг, суточная вариабельность САД статистически значимо снизилась с $16,4 \pm 0,8$ до $9,2 \pm 0,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), суточная вариабельность ДАД - с $13,8 \pm 0,9$ до $7,4 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), вариабельность САД днём уменьшилась с $17,3 \pm 0,9$ до $10,2 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), вариабельность ДАД днём - с $14,6 \pm 0,9$ до $7,8 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), вариабельность САД ночью - с $15,6 \pm 1,0$ до $8,1 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), вариабельность ДАД ночью - с $13,8 \pm 0,9$ до $7,9 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Однако сравнительная оценка влияния изучаемых ФК на вариабельность АД между группами не проводилась.

Также в единичных исследованиях в литературе представлены данные о сравнительном влиянии различных ФК АГП [116,125]. Так, помимо цитируемой выше работы С.Д. Маянской и соавт.[116], в которой авторы сравнивали эффекты на суточную вариабельность ФК В+А и эналаприл/гидрохлортиазид и не обнаружили между ними статистически значимых различий, среди ФК АГП также было проведено сравнительное исследование ФК олмесартан/амлодипин и ФК олмесартан/гидрохлортиазид [125]. С этой целью всего обследовано 145 человек, из которых в основную группу вошли 75 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, перенесших ишемический инсульт и/или транзиторную ишемическую атаку более 3 месяцев назад на момент включения в исследование и которые были рандомизированы на две группы: группу А – 37 больных (средний возраст $60,8 \pm 1,3$ лет), им назначили ФК олмесартан 10–20 мг/гидрохлортиазид 12,5–25 мг, и группу В - 38 пациентов (средний возраст $60,8 \pm 1,4$ г.), где была назначена ФК олмесартан 10–20 мг/амлодипин 5–10 мг. Установлено, что через 12 месяцев ФК олмесартан/амлодипин вызвала статистически значимое снижение вариабельности САД за сутки (с $17,4 \pm 0,7$ до $12,4 \pm 0,5$ мм рт.ст., $p < 0,0005$), а ФК олмесартан/гидрохлортиазид - не вызвала (до лечения $17,6 \pm 0,98$ мм рт.ст., на фоне терапии – $15,8 \pm 0,8$ мм рт.ст., $p > 0,05$) [125]. Имеются данные о влиянии ФК амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлортиазид на суточную вариабельность у больных АГ, имеющих ожирение или избыточную массу тела [126]. Авторы рандомизировали 60 пациентов (средний возраст $53,6 \pm 0,8$ лет) с нелеченой АГ II стадии 1-2 степени на группы приема ФК амлодипин/лизиноприл ($n=25$) в стартовой дозе 5/10 мг или бисопролол/гидрохлортиазид ($n=30$) в стартовой дозе 2,5/6,25 мг. На фоне 12 недельной терапии после достижения целевых

значений офисного АД в группе амлодипин/лизиноприл отмечено большее снижение variability САД в дневное время ($-2,8 \pm 0,8$ против $-0,9 \pm 0,3$ мм рт.ст., соответственно; $p < 0,05$). Только в группе амлодипин/лизиноприл отмечено статистически значимое снижение variability САД (с $12,2 \pm 0,8$ до $10,9 \pm 0,5$ мм рт.ст.; $p < 0,05$) и ДАД (с $9,3 \pm 0,5$ до $8,4 \pm 0,4$ мм рт.ст.; $p < 0,001$) в ночные часы.

Таким образом, повышенную суточную variability АД, особенно САД, рассматривают в качестве дополнительного прогностически неблагоприятного фактора риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых, церебро-васкулярных событий и смертности. Имеются данные о ее роль в развитии ПОМ (сердца, головного мозга, сосудов, почек) и его прогрессировании. Однако, взаимосвязь суточной variability АД с новыми, более ранними маркерами ПОМ нуждается в уточнении. Также требует дальнейшего изучения взаимосвязь повышенной variability АД с ПОМ на ранних стадиях заболевания, у пациентов среднего возраста без сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на изучаемые параметры. Нуждается в уточнении и связь повышенной суточной variability АД у данного контингента пациентов с их эмоционально-личностными особенностями.

Имеются литературные данные, что АГТ способна снижать суточную variability АД, однако разные АГП и разные комбинации АГП неодинаково влияют на суточную variability АД. Указанные данные представлены в единичных исследованиях, практически отсутствуют сравнительные исследования о влиянии разных ФК АГП на суточную variability АД, в том числе с изучением взаимосвязи снижения параметров суточной variability АД с регрессом ПОМ. Все это определило цель и задачи настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

2.1 Методы исследования

В исследовании ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт 186 пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им А.И. Евдокимова за период с 01 января 2017 года по 31 декабря 2017 года, соответствующих критериям включения и невключения в исследование. Комплексное обследование, включавшее общеклиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), суточное мониторирование АД, трансторакальную эхокардиографию с оценкой деформации ЛЖ и ЛП, УЗИ внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, объемную сфигмографию, биохимическое исследование крови на показатели липидного спектра, глюкозы и креатинина, а также тестирование когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тест 10 слов, тест вербальных ассоциаций, тест ТМТ, тест Струпа) и определение 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) было проведено у всех 186 участников исследования. МРТ головного мозга выполнено у 81 участника исследования.

2.1.1 Методика измерения «офисного» артериального давления

"Офисное" АД измеряли по методу Короткова с помощью механического тонометра в тихой, спокойной и удобной обстановке, в помещении с комфортной температурой [1,2] (Приложение 1).

2.1.2 Суточное мониторирование артериального давления

СМАД проводили с использованием аппарата суточного мониторирования АД BPLab-МнСДП-2 (Петр Телегин, Россия), включающего регистратор МнСДП-2 с питанием от 2-х элементов в чехле с поясным и плечевым ремнями, кабель связи с компьютером и программное обеспечение Vasotens 24 для анализ ригидности артерий (Приложение 2). АД записывали на монитор с последующей математической обработкой и распечаткой результатов как в табличной, так и в графических формах. Мониторирование проводили в течение 24-х часов с

15-минутными интервалами в дневное время и с 30-минутными интервалами в ночные часы. Дневные и ночные часы определялись по записи периодов сна и бодрствования в индивидуальных дневниках пациентов. Нормальным считалось значение среднесуточного АД менее 130/80 мм рт.ст., среднедневного АД менее 135/85 мм рт.ст. и средненочного АД менее 120/70 мм рт.ст. [2, 26,127].

2.1.3 Биохимическое исследование крови

Всем пациентам проводили биохимический анализ крови (анализатор IntegraRoche) на показатели липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицериды), уровень глюкозы и креатинина. Забор крови производили в асептических условиях утром натощак (период голодания перед забором крови составлял 12-13 часов) из латеральной подкожной вены руки. На основании уровня креатинина сыворотки крови по формуле СКД-ЕРІ рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [129].

2.1.4 Эхокардиографическое исследование сердца

2.1.4.1 Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальное ультразвуковое исследование сердца выполняли на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norway) с помощью матричного секторного фазированного датчика М4S (диапазон рабочих частот 1,5-4,3 МГц) в режиме учёта второй гармоники в положении пациента лежа на левом боку и синхронной регистрацией одного электрокардиографического отведения от конечностей. Ультразвуковые сканограммы и кинопетли получали при задержке пациентом дыхания на выдохе. Линейные, объёмные и функциональные параметры сердца регистрировались в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации 2015 года по количественной оценке структуры и функций камер сердца [130] и использованию эхокардиографии у взрослых больных АГ [131]. (Приложение 3).

2.1.4.2 Оценка продольной деформации левого желудочка по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (2D Speckle Tracking эхокардиография)

2D Speckle Tracking эхокардиографию проводили в соответствии с Консенсусом Американского, Японского эхокардиографического общества и Европейской

эхокардиографической ассоциации (в настоящее время Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации) по применению существующих и разрабатываемых методик количественной оценки механики сердца [135]. Расчёт ГПС ЛЖ производился на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norway) с помощью матричного секторного фазированного датчика M4S (диапазон рабочих частот 1,5-4,3 МГц) и предустановленного программного обеспечения (программный инструмент AFI– Automated Function Imaging, автоматическое создание функциональных изображений) с синхронизацией исследования в реальном времени с электрокардиографическим отведением от конечностей (Приложение 4).

2.1.4.3 Параметры жесткости миокарда левого желудочка

Для характеристики упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ использовали следующие показатели: глобальный продольный 2D стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ), конечно-систолическую эластичность ЛЖ (КСЭ ЛЖ) [136], коэффициент диастолической эластичности ЛЖ (ДЭ ЛЖ) [136], конечно-диастолическую жёсткость ЛЖ (КДЖ ЛЖ) [62]. Формулы для расчёта данных показателей представлены в Приложении 5.

2.1.4.4 Методика оценки жёсткости миокарда левого предсердия

Для характеристики упруго-эластических свойств миокарда ЛП использовали следующие параметры [132]: индекс жесткости ЛП (ИЖ ЛП), индекс растяжимости ЛП (ИР ЛП) и одномерный систолический стрейн ЛП (ОСС ЛП), полученный с применением тканевого доплера в соответствии с Консенсусом Американского, Японского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации (в настоящее время Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации) по применению существующих и разрабатываемых методик количественной оценки механики сердца [135]. (Приложение 6).

2.1.4.5 Параметры ригидности артерий по данным трансторакальной эхокардиографии

Для характеристики ригидности артерий рассчитывали следующие параметры [136,141]:

1. Эффективная артериальная эластичность, рассчитанная по формуле [141]:

Эффективная артериальная эластичность [мм рт.ст./мл] = $(0,9 \cdot \text{САД}) / \text{УО}$,

где САД – систолическое АД, мм рт.ст., УО – ударный объём ЛЖ, мл.

2. Артериальный комплаенс, рассчитанный по формуле [136]:

Артериальный комплаенс [мл /мм рт.ст.] = $\text{УО} / \text{ПД}$,

где УО – ударный объём ЛЖ, мл, ПД – пульсовое АД, равное САД-ДАД, мм рт.ст.

2.1.5 Ультразвуковое сканирование экстракраниальных отделов сонных артерий

УЗИ общих, наружных сонных артерий, внемозгового отдела внутренних сонных артерий, а также зоны каротидной бифуркации выполнялось на аппарате Vivid 7 Dimension (GE VingmedUltrasound A/S, Horten, Norway), оснащённом линейным датчиком 10L (диапазон рабочих частот 5-10 MHz) в соответствии с принципами Мангеймского консенсуса по оценке толщины комплекса интима-медиа и атеросклеротических бляшек в сонных артериях [142].

Атеросклеротической бляшкой считали фокальное утолщение стенки артерии более 1,5 мм при измерении от наружной поверхности интимы до границы медиа-адвентиция и выступающее в просвет сосуда либо локальное утолщение комплекса интима-медиа более 0,5 мм или более 50% в сравнении с толщиной комплекса интима-медиа прилежащего участка сосуда [142].

Сканирование каротидных артерий проводили в положении пациента лежа на спине в отсутствии под головой и шеей каких-либо предметов (подушки, валики и прочее) с незначительным приподниманием подбородка, расположением головы по срединной линии и её поворотом в контралатеральную сторону приблизительно на 15°. Исследование начинали, располагая датчик параллельно верхнему краю медиального отрезка ключицы и визуализируя проксимальную порцию общей сонной артерии в поперечном сечении, далее, не меняя ориентации датчика, продвигались в краниальном направлении и визуализировали область каротидной бифуркации и начальный отдел внутренней и наружной сонной артерии. В последующем датчик возвращали в исходное положение на общую сонную артерию, ориентировали его параллельно продольной оси сосуда и проводили исследование аналогичным образом в продольной плоскости.

Диаметр общей сонной артерии измеряли в поперечном сечении на уровне перстневидного хряща, на это же уровне из продольной плоскости регистрировали доплерограмму в триплексном режиме. Диаметр внутренней сонной артерии измеряли в продольной проекции на участке, где заканчивается расширенная луковичная часть и стенки артерии параллельны, здесь же проводили доплерографическую оценку кровотока.

2.1.6 Методика объемной сфигмографии

Для характеристики упруго-эластических свойств системного артериального русла использовался метод объемной сфигмографии [143] на приборе VaSera VS-1500N (Fukuda

Denshi, Япония) (Приложение 7). Для характеристики упруго-эластических свойств системного артериального русла использовали измеренные автоматически показатели: сердечно-лодыжечный индекс (CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index), лодыжечно-плечевой индекс (ABI - Ankle-Brachial Index), индекс аугментации (AI - Augmentation Index) (Приложение 7).

2.1.7 Методики расчёта сосудистого возраста

Сосудистый возраст рассчитывали по двум методикам: 1) с использованием данных Фрамингемского исследования определяли сердечно-сосудистый возраст [144] на основании пола, паспортного возраста, уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности, уровня САД, статуса курения и наличия либо отсутствия сахарного диабета; 2) на основании модифицированной шкалы SCORE (SystematicCOronaryRiskEvaluation) [145] с учётом пола, паспортного возраста, уровня общего холестерина, уровня САД и статуса курения.

2.1.8 Магнитно-резонансная томография головного мозга

МРТ головного мозга выполнена на сверхвысокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, «Siemens AG», Мюнхен, Германия). Выполнялась трехмерная T1 анатомическая импульсная последовательность (ИП) MPRAGE с величиной изотропного вокселя 0,9 мм и первичным сбором данных в аксиальной проекции, поле обзора 280 мм, матрица 320x320, TR 2300 мс, TE 2,41 мс, количество повторов сканирования 1, толщина среза 0,9 мм; T2 TSE ИП в сагиттальной и аксиальной проекции, поле обзора 240 мм, матрица 384x384, TR 10000 мс, TE 100 мс, количество повторов сканирования 2, толщина среза 2мм и T2 FLAIR ИП в аксиальной проекции, поле обзора 220 мм, матрица 320x320, TR 9000, TE 81, количество повторов сканирования 2, толщина среза 4мм; артериальная времяпролетная ангиография TOF 3D; венозная времяпролетная ангиография TOF 2D; метод спиновой маркировки артериальной крови (Pulsed Arterial Spin Labeling, PASL) поле обзора 250мм, матрица 64x64, TR 2500, TE 12,0, количество повторов сканирования 1, толщина среза 8 мм.

Для исключения атрефактов производили визуальную оценку изображений. Выполнялось построение карт ASL-CBF, затем с помощью программного обеспечения для постпроцессорной обработки МР-данных OleaMedicalSphere 3,0 проводили количественную оценку скорости мозгового кровотока (Cerebral blood flow, CBF, (мл/100г вещества головного мозга/мин). В качестве зоны регионального интереса была выбрана кортикальная пластинка лобных долей, эти зоны выделялись вручную. Размеры зон регионального интереса были симметричны, они оценивались билатерально. Для более точной локализации интересующих

областей выполнялось наложение на анатомические изображения (3DMPRAGE) карт ASL-перфузии при помощи режима FUSION. Измерения проводились двумя специалистами в области нейровизуализации, со стажем работы по специальности не менее двух лет.

2.1.9 Методика оценки когнитивных функций

Оценка клинических симптомов нарушений памяти, внимания, сна и когнитивных функций пациентов проводилась путём анализа результатов следующих тестов (Приложение 8): визуально-аналоговая шкала (ВАШ), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест 10 слов, тест вербальных ассоциаций, тест связи цифр часть А и часть В (TMT А и TMT В), тест Струпа [146-153].

2.1.10. Методика оценки эмоционально-личностных особенностей

Эмоционально-личностные особенности пациентов с АГ и здоровых лиц оценивали при помощи ряда тестов (Приложение 9): тест Кеттелла, тест «совладающее поведение» Р. Лазаруса, тест «когнитивная регуляция эмоций», опросник Плутчика - Келлермана – Конте, шкала перфекционизма P.L. Hewitt и G.L. Flett, шкала тревоги и депрессии Гамильтона [154-162].

2.2 Дизайн исследования

На первом этапе исследования были проанализированы данные амбулаторных карт 186 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 2017 года по 31 декабря 2017 года. Была сформирована группа пациентов (n=100) в возрасте от 40 до 65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени (47 мужчин, 53 женщин, средний возраст $51,9 \pm 6,5$ лет), которые не получали регулярную медикаментозную АГТ, и сопоставимая с ними по возрасту и полу контрольная группа людей без сердечно-сосудистых заболеваний и с нормальным уровнем АД (n=86), 28 мужчин, 58 женщин, средний возраст $48,8 \pm 5,8$ лет.

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ на первом этапе исследования: пациенты с эссенциальной АГ II стадии, мужчины и женщины, в возрасте от 40 до 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 от 40 до 65 лет: отсутствие эссенциальной АГ.

Критерии не включения в исследование на первом этапе: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности, АВ 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. (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²), гемодиализ, анурия), органов дыхания; клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; гиперурикемия 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 антигипертензивных препаратов), 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.

На первом этапе исследования проанализированы данные (по записям и протоколам в амбулаторных картах) клинического осмотра с измерением офисного АД, ЧСС, роста, веса, окружности талии (ОТ), расчётом ИМТ; СМАД; трансторакальной эхокардиографии с оценкой глобальной продольной систолической деформации ЛЖ по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (SpeckleTracking) и расчётом показателей жёсткости миокарда ЛП и ЛЖ; УЗИ внечерепных отделов брахиоцефальных артерий с определением наличия/отсутствия атеросклеротических бляшек; объемной сфигмографии с определением упруго-эластических свойств системного артериального русла; МРТ головного мозга (у 81 больного); биохимического анализа крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина); результатов исследования когнитивных функций (по данным указанных выше тестов) и эмоционально-личностных особенностей (по данным перечисленных выше тестов и шкал).

На втором этапе исследования с учетом ретроспективных данных были сформированы 2 подгруппы пациентов с АГ (по 52 и 38 пациентов соответственно), сопоставимых по полу, возрасту, статусу курения, ИМТ, исходному уровню рутинного АД, у которых на фоне

медикаментозной АГТ был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (менее 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 сфигмографией с расчётом вышеуказанных показателей жёсткости, исследование когнитивных функций по вышеуказанным методикам). Первую подгруппу (n=52) составили пациенты, которые в качестве АГТ получали ФК иАПФ периндоприла аргинин (Па) и тиазидоподобного диуретика индапамида (И), пациенты второй подгруппы (n=38) – ФК дигидропиридинового АК амлодипина (А) и БРА валсартана (В).

Критериями не включения в исследование на втором этапе (во вторую часть исследования) явились: критерии не включения в исследование на первом этапе (первая часть исследования); не достигнуто целевое АД по данным рутинного измерения (менее 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, исследования когнитивных функций, эхокардиографии с тканевой доплерографией, объемной сфигмографии.

2.3 Характеристика обследованных пациентов с артериальной гипертонией и здоровых лиц контрольной группы

Первый этап исследования. Характеристика обследованных лиц представлена в Таблице 2.1.

Между контрольной группой (здоровые лица) и группой пациентов с АГ не было выявлено статистически значимых различий по полу, статусу курения, уровню образования. Группы статистически значимо ($p < 0,05$) отличались по паттерну употребления алкоголя: в контрольной группе большее количество обследованных употребляли 1-2 дозы алкоголя реже 1 раза в неделю. Возраст, ИМТ, окружность талии, офисные САД, ДАД, ПД были статистически значимо выше в группе пациентов с АГ (Таблица 2.1).

Количество женщин в менопаузе также было статистически значимо больше ($p < 0,001$) в группе пациентов с АГ, чем в контроле. Группы статистически значимо ($p < 0,05$) отличались по паттерну употребления алкоголя: в контрольной группе большее количество обследованных употребляли 1-2 дозы алкоголя реже 1 раза в неделю (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Общая характеристика обследованных лиц (данные анамнеза и клинического осмотра)

Показатели	Группы	Контрольная группа (здоровые лица) 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
Курильщики, n (%)		17(19)	22(22)	0,848
Офисное САД, мм рт.ст.		122,2±9,5	148,1±12,1	<0,001
Офисное ДАД, мм рт.ст.		75,8±6,2	85,6±9,7	<0,001
Офисное ПД, мм рт.ст.		46,4±8,4	62,5±1,1	<0,001
ЧСС уд.в мин		68,8±9,7	70,0±12,2	0,445
Количество пациентов в возрасте 60 лет и старше с офисным пульсовым АД ≥ 60 мм рт.ст., n (%)		1(1,2)	7 (7)	0,050
Средняя длительность АГ, лет		-	5,5±4,3	-
Впервые выявленная АГ, n (%)		-	25 (25)	-
Степень 1 АГ, n (%)		-	78(78)	-
Степень 2 АГ, n (%)		-	22(22)	-
Средний ИМТ, кг/м ²		26,0±4,0	29,9±4,5	<0,001
Нормальный ИМТ (18,5-24,9 кг/м ²), n (%)		38 (44,2)	14 (14,0)	<0,001
Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²), n (%)		33 (38,4)	43 (43,0)	
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м ²), n (%)		13 (15,1)	28 (28,0)	
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м ²), n (%)		2 (2,3)	15 (15,0)	
Средняя окружность талии у мужчин, см		95,0±13,4	104,7±13,0	0,003
Средняя окружность талии у женщин, см		84,1±12,0	96,1±12,0	<0,001
Количество мужчин с окружностью талии ≥102 см, n(%)		11 (12,8)	31 (31)	<0,001
Количество женщин с окружностью талии ≥88 см, n (%)		22(25,6)	41(41)	<0,001
Кол-во пациентов, не употребляющих алкоголь, n (%)		3 (3,5)	10(10,0)	-
Количество пациентов, n (%): употребляющих 1-2 дозы алкоголя реже 1 раза в месяц употребляющих 3-4 дозы алкоголя реже 1 раза в месяц употребляющих 5-6 доз алкоголя реже 1 раза в месяц		41 (47,7) 3(3,5) -	25(25,0) 10(10,0) 4(4,0)	-
Количество пациентов, n (%): употребляющих 1-2 дозы алкоголя 2-4 раза в месяц употребляющих 3-4 дозы алкоголя 2-4 раза в месяц употребляющих 5-6 доз алкоголя 2-4 раза в месяц употребляющих 7-9 доз алкоголя 2-4 раза в месяц		10(11,6) 20(23,2) 4(4,7) -	9(9,0) 32 (32,0) 7(7) 1(1)	-
Количество пациентов, n (%): употребляющих 1-2 дозы алкоголя 2-3 раза в неделю употребляющих 3-4 дозы алкоголя 2-3 раза в неделю употребляющих 5-6 доз алкоголя 2-3 раза в неделю		2(2,3) - 3 (3,5)	1(1) 1(1) -	-
Количество пациентов, употребляющих 1-2 дозы алкоголя 4 и более раз в неделю, n (%)		-	2(2)	-
Количество пациентов, n (%): с законченным средним образованием со средним специальным образованием с неоконченным высшим образованием с высшим образованием		4 (4,7) 10 (11,6) 72 (83,7) -	3 (3) 23 (23) 72 (72) 2 (2)	-

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$.

В группе пациентов с АГ также статистически значимо были выше уровни глюкозы ($p<0,001$), а уровень ЛПВП статистически значимо ниже ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (Таблица 2.2). В группе пациентов с АГ статистически значимо больше было пациентов с общим холестерином ≥ 5 ммоль/л ($p<0,001$), с уровнем триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л ($p<0,001$), а также большее количество пациентов с наличием атеросклеротических бляшек внечерепных отделов брахиоцефальных артерий ($p<0,001$).

Таблица 2.2 – Общая характеристика обследованных лиц (данные лабораторно-инструментальных методов исследования)

Показатели	Группы	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100	p
Общий холестерин, ммоль/л		5,5 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 1,0	0,313
Количество пациентов с общим холестерином ≥ 5 ммоль/л, n (%)		54 (62,8)	76 (76)	0,050
ХС-ЛПНП, ммоль/л		4,2 $\pm$ 1,1	4,4 $\pm$ 1,0	0,212
Количество пациентов с ХС-ЛПНП >3 ммоль/л, n (%)		77 (89,5)	91(61)	0,736
ХС-ЛПВП, ммоль/л		1,8 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,4	$<0,001$
Количество мужчин с ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л, n (%)		0	5 (5)	$<0,001$
Количество женщин с ХС-ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л, n (%)		1(1,2)	5 (5)	$<0,001$
Триглицериды, ммоль/л		1,4 $\pm$ 0,7	1,7 $\pm$ 1,1	0,002
Кол-во пациентов с уровнем триглицеридов $>1,7$ ммоль/л, n(%)		22 (25,6)	35 (35)	$<0,001$
Глюкоза, ммоль/л		5,3 $\pm$ 0,4	5,7 $\pm$ 0,7	$<0,001$
Количество пациентов с гликемией $\geq 5,6$ ммоль/л, n (%)		23(26,7)	53 (53)	$<0,001$
Креатинин, мкмоль/л		85,7 $\pm$ 13,0	88,5 $\pm$ 1,5	0,176
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²		77,5 $\pm$ 11,2	76,1 $\pm$ 15,0	0,477
Количество пациентов с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		16 (18,6)	15(15)	$<0,001$
Количество пациентов с СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		70 (81,4)	72 (72)	
Количество пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		0 (0)	13 (13)	
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 $M\pm SD$.

Из сопутствующих заболеваний чаще всего у обследованных лиц встречались хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка), заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз позвоночника), заболевания органов дыхания (хронический бронхит), хронический пиелонефрит, миома матки, варикозное расширение вен нижних конечностей (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Сопутствующие заболевания у обследованных лиц

Заболевание	Группа	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100
Остеохондроз позвоночника, n (%)		4 (4,7)	5 (5,0)
Миома матки, n (%)		3 (3,5)	2 (2,0)
Хронический пиелонефрит, n (%)		5 (5,8)	6 (6,0)
Хронический холецистит, n (%)		4 (4,7)	2(2,0)
Хронический гастрит, n (%)		4 (4,7)	7 (7,0)
Язвенная болезнь желудка, n (%)		3 (3,5)	5(5,0)
Хронический бронхит, n (%)		1 (1,2)	3 (3,0)
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)		3 (3,5)	4 (4,0)

Из постоянной сопутствующей терапии обследованные лица чаще всего применяли поливитамины, биологически активные добавки и нестероидные противовоспалительные препараты (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Постоянная сопутствующая терапия у обследованных лиц

Группы препаратов	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100
Поливитамины, n (%)	9 (10,5)	11 (11,0)
НПВС, n (%)	4 (4,7)	5 (5,0)
Биологически активные добавки, n (%)	2 (2,3)	6 (6,0)

Примечания. НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты.

Второй этап исследования. В результате ретроспективного анализа были сформированы 2 подгруппы пациентов с АГ: пациентам первой подгруппы в качестве антигипертензивной терапии была назначена ФК Па/И, больным второй подгруппы - ФК В/А. Полностью все процедуры, предусмотренные протоколом исследования, выполнили 90 больных (52 и 38 в подгруппах ФК Па/И и ФК В/А, соответственно). В исследование не были включены 10 больных: 7 пациентов - нарушение пациентом процедур протокола исследования (все из подгруппы ФК В/А), 3 пациента - побочные эффекты терапии (один пациент в подгруппе ФК Па/И (Па 10/И 2,5 мг) – кашель, 2 пациента в группе ФК В/А (у обоих доза ФК В160/А10 мг) – у одного пациента выраженные отеки лодыжек, у одной пациентки ощущение выраженных "приливов" к лицу). Исходная характеристика больных, которые полностью выполнили процедуры протокола, представлена в Таблицах 2.5 – 2.7.

Исходные характеристики пациентов (данные клинического осмотра, анамнеза, лабораторно-инструментальных методов) в группах ФК Па/И и ФК В/А статистически значимо не различались ни по одному из анализируемых параметров (Таблицы 2.5 – 2.7).

Таблица 2.5 – Характеристика пациентов в группах ФК Па/И и ФК В/А (данные анамнеза)

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
Курильщики, n (%)		10 (19,2%)	10 (26,3%)	0,588
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
Впервые выявленная АГ, n (%)		12 (23,1)	10 (26,4)	0,708
Количество женщин в менопаузе, n (%)		21(70,0)	11(57,9)	0,576
Количество пациентов, n (%): с законченным средним образованием со средним специальным образованием с неоконченным высшим образованием с высшим образованием		3(5,8) 10(19,2) 1(1,9) 38(73,1)	- 11(28,9) - 27(71,1)	0,331

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$.

Таблица 2.6 – Характеристика пациентов в группах ФК Па/И и ФК В/А (данные клинического осмотра)

Показатели	Группы	Группа ФК Па/И (n=52)	Группа ФК В/А (n=38)	p
Средний ИМТ, кг/м ²		29,7±4,6	30,3±4,7	0,595
Нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9 кг/м ²), n (%)		8 (15,4)	5 (13,2)	0,609
Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²), n (%)		24 (46,1)	13(34,2)	
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м ²), n (%)		13 (25,0)	13(34,2)	
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м ²), n (%)		7 (13,5)	7(18,4)	
Средняя окружность талии у мужчин, см		102,6±14,4	107,6±10,6	0,220
Средняя окружность талии у женщин, см		96,9±12,3	96,7±12,1	0,971
Количество мужчин с окружностью талии ≥ 102 см, n(%)		12 (23,1)	16 (42,1)	0,089
Количество женщин с окружностью талии ≥ 88 см, n(%)		23 (44,2)	15 (39,5)	1,000
Степень 1 АГ, n (%)		42 (80,8)	29 (76,3)	0,803
Степень 2 АГ, n (%)		10 (19,2)	9 (23,7)	
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
Офисное ПД, мм рт.ст.		61,0±9,7	64,6±12,5	0,131
ЧСС уд.в мин		70,8±13,9	69,3±9,8	0,559
Количество пациентов в возрасте 60 лет и старше с офисным ПД ≥ 60 мм рт.ст., n (%)		3 (5,8)	2 (5,3)	1,000

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$.

Сопутствующие заболевания в группах ФК Па/И и ФК В/А представлены в Таблице 2.8. Статистически значимых различий по характеру и частоте встречаемости сопутствующих заболеваний между группами не отмечено.

Таблица 2.7 – Характеристика пациентов в группах ФК Па/И и ФК В/А (данные лабораторно-инструментальных методов исследования)

Показатели	Группа ФК Па/И n=52	Группа ФК В/А n=38	P
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±0,8	5,6±1,1	0,684
Кол-во пациентов с общим холестерином ≥ 5 ммоль/л, n (%)	43 (82,7)	26(68,4)	0,184
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,8	4,3±1,0	0,375
Количество пациентов с ХС-ЛПНП >3 ммоль/л, n (%)	51(98,1)	35 (92,1)	0,401
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,55±0,34	1,49±0,44	0,475
Количество мужчин с ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л, n (%)	1 (4,5)	4 (21,1)	0,258
Количество женщин с ХС-ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л, n (%)	3 (10,0)	2 (10,5)	1,000
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,7	2,1±1,5	0,145
Кол-во пациентов с уровнем триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, n(%)	16 (30,8)	18 (47,4)	0,166
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,7	5,6±0,6	0,734
Количество пациентов с гликемией $\geq 5,6$ ммоль/л, n(%)	26(50,0)	19 (50,0)	1,000
Креатинин, мкмоль/л	87,4±13,9	88,7±14,3	0,664
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	76,8±2,0	76,3±14,5	1,000
Количество пациентов с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	8 (15,4)	7 (18,4)	0,408
Количество пациентов с СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	40(76,9)	25 (65,8)	
Количество пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	4 (7,7)	6 (15,8)	
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 $M \pm SD$.

Таблица 2.8 – Сопутствующие заболевания в группах ФК Па/И и ФК В/А

Заболевание	Группа ФК Па/И (n=52)	Группа ФК В/А (n=38)
Остеохондроз позвоночника, n (%)	3 (5,8)	2 (5,3)
Миома матки, n (%)	1 (1,9)	1 (2,6)
Хронический пиелонефрит, n (%)	4 (7,7)	2 (5,3)
Хронический холецистит, n (%)	0	2 (5,3)
Хронический гастрит, n (%)	3 (5,8)	4 (10,5)
Язвенная болезнь желудка, n (%)	2 (3,8)	3 (7,9)
Хронический бронхит, n (%)	1 (1,9)	2 (5,3)
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	2 (3,8)	2 (5,3)

В Таблице 2.9 представлена характеристика постоянной терапии для лечения сопутствующих заболеваний в группах ФК Па/И и ФК В/А: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 2.9 – Постоянная сопутствующая терапия у обследованных лиц

Группы препаратов	Группа ФК Па/И (n=52)	Группа ФК В/А (n=38)
Поливитамины, n (%)	6 (11,5)	5 (13,2)
НПВС, n (%)	3 (5,8)	2 (5,3)
Биологически активные добавки, n (%)	2 (3,8)	4 (10,5)

Примечания. НПВС - нестероидные противовоспалительные средства.

2.4 Статистический анализ 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДАННЫХ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ, ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

3.1 Сравнительная характеристика общей группы пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и контрольной группы здоровых лиц

3.1.1 Параметры суточного мониторинга артериального давления

Среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели АД у обследованных лиц представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Параметры АД по данным СМАД у обследованных лиц

АД		Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100	p
Среднесуточное	САД, мм рт.ст.	115,8±8,2	141,1±14,3	< 0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	75,3±6,0	90,3±8,6	<0,0001
	ПД, мм рт.ст.	40,6±5,8	50,3±10,8	<0,0001
Среднедневное (в период бодрствования)	САД, мм рт.ст.	119,6±8,9	145,4±14,4	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	78,5±6,6	93,9±8,7	<0,0001
	ПД, мм рт.ст.	41,2±6,7	51,6±10,3	<0,0001
Средненочное (в период сна)	САД, мм рт.ст.	106,2±9,9	129,5±16,9	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	67,1±6,6	80,6±10,5	<0,0001
	ПД, мм рт.ст.	39,1±6,8	49,0±11,5	<0,0001

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

В группе пациентов с АГ среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели САД, ДАД и ПД были статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с контрольной группой.

Характеристика суточного профиля АД в сравниваемых группах представлена на Рисунке 3.1. Статистически значимых различий между группами по типу суточного профиля АД выявлено не было. В группе пациентов с АГ и в контрольной группе преобладал нон-диппер-тип суточного профиля АД, несколько меньшее число пациентов имели диппер-тип, также обращает на себя внимание достаточно широкая представленность овер-диппер-типа у пациентов обеих групп.

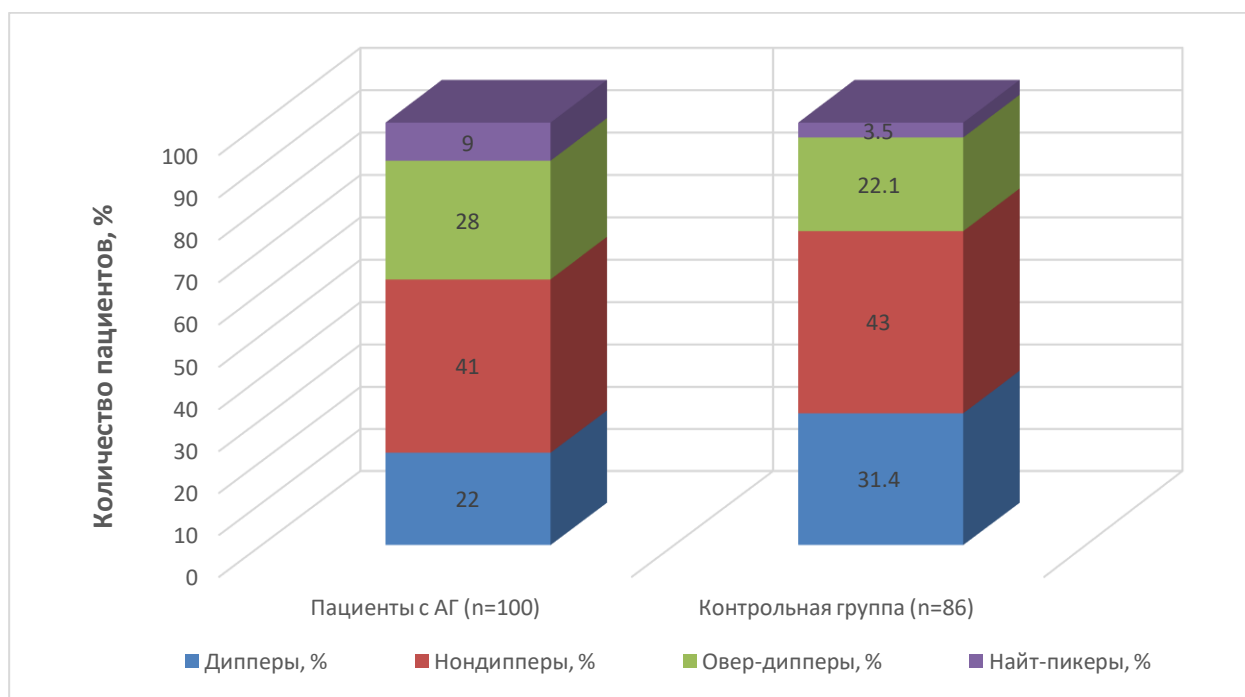


Рисунок 3.1 – Характеристика суточного профиля АД в группе пациентов с АГ и в контрольной группе здоровых лиц

У пациентов с АГ были статистически значимо выше показатели вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время (показатель SD), суточная вариабельность САД и ДАД (показатели SD и SDdn) (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – 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
CV САД день	11,8±3,5	10,9±2,7	0,052
САД ночное время (период сна), SD	10,9±5,7	13,9±4,2	<0,0001
CV САД ночь	10,2±4,8	10,8±3,4	0,100
САД за сутки, SD	15,0±3,9	17,7±3,6	<0,0001
CV САД сутки	13,0±3,7	12,6±2,6	0,852
SDdn для САД	13,03,7	15,2±3,1	<0,0001
ДАД дневное время (период бодрствования), SD	11,2±3,3	12,7±2,8	0,001
CV ДАД день	14,4±4,4	13,6±3,3	0,424
ДАД ночное время (период сна), SD	8,6±2,4	11,0±3,4	<0,0001
CV ДАД ночь	12,8±3,4	13,8±4,4	0,259
ДАД за сутки, SD	12,0±2,8	14,0±2,6	<0,0001
CV ДАД сутки	16,0±3,6	15,6±3,1	0,376
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.

Характеристика утренней динамики АД представлена в Таблице 3.3. По сравнению с контрольной группой здоровых лиц, у пациентов с АГ были статистически значимо выше величина утреннего подъёма САД и ДАД ($p < 0,001$) и скорость утреннего подъёма ДАД ($p < 0,05$).

Таблица 3.3 – Параметры утренней динамики АД по данным СМАД у обследованных лиц

Показатель, мм рт.ст.	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100	p
Величина утреннего подъёма САД, мм рт.ст.	41,3±13,7	56,3±20,7	<0,0001
Величина утреннего подъёма ДАД, мм рт.ст.	32,5±13,1	44,5±16,8 ^b	<0,0001
Скорость утреннего подъёма САД, мм рт.ст./час	22,4±25,4	25,9±22,5	0,434
Скорость утреннего подъёма ДАД, мм рт.ст./час	13,6±16,8	22,1±26,1	0,038

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

3.1.2 Данные трансторакальной эхокардиографии

Эхокардиографические характеристики обследованных лиц (КДР и КСР ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ, ударный объем, фракция выброса, передне-задний размер ЛП и объем ЛП, передне-задний размер правого желудочка и объем правого предсердий, диаметр корня аорты) статистически значимо не различались в группе пациентов с АГ и в контрольной группе здоровых лиц.

Толщина стенок ЛЖ (ТМЖП, ТЗС) и индекс массы миокарда ЛЖ в группе пациентов с АГ были статистически значимо больше ($p < 0,001$) больше, чем в контрольной группе (Таблица 3.4). В группе пациентов с АГ 57 больных (57%) имели гипертрофию миокарда ЛЖ, из них 25 мужчин и 32 женщины, в контрольной группе пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ не было (0%) ($p < 0,0001$).

Таблица 3.4 – Толщина стенок ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ у обследованных лиц

Показатели \ Группы	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100	p
Толщина МЖП, см	1,06±0,18	1,24±0,19	<0,0001
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,88±0,10	1,00±0,11	<0,0001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	88,5±16,8	106,3±20,8	<0,0001

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

В группе пациентов с АГ, в отличие от контрольной группы здоровых лиц, индекс жёсткости ЛП был статистически значимо ($p < 0,05$) выше, а ГПС ЛЖ статистически значимо ($p = 0,001$) меньше (по абсолютной величине) (Таблица 3.5). Количество пациентов с ГПС ЛЖ ниже (по абсолютной величине) нормативного значения -19,7% [130] было статистически значимо ($p = 0,003$) больше в группе пациентов с АГ, по сравнению с контрольной группой (73,0% и 30,2%, соответственно). Достоверных различий между группами в значениях ОСС ЛП, ИР ЛП, КДЖ ЛЖ, КСЭ ЛЖ и ДЭ ЛЖ выявлено не было.

Таблица 3.5 – Параметры жёсткости миокарда ЛП и ЛЖ у обследованных лиц

Показатели	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100	p
Одномерный стрейн левого предсердия с использованием тканевого доплера, %	63,57±24,88	56,16±21,00	0,132
Индекс жесткости левого предсердия	0,12±0,06	0,16±0,07	0,023
Индекс растяжимости левого предсердия	1,50±0,52	1,68±0,59	0,168
Продольный систолический 2D стрейн ЛЖ по технологии Speckle Tracking, -%	-19,45±2,63	-17,72±3,09	0,001
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ, $\times 10^{-2}$	8,39±2,59	14,39±45,24	0,313
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,68±0,87	3,98±1,05	0,055
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,168±0,027	0,162±0,034	0,402

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

3.1.3 Показатели жёсткости системного сосудистого русла по данным объемной сфигмографии, суточного мониторингирования артериального давления и эхокардиографии

В группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц был статистически значимо больше показатель эффективной артериальной эластичности ($p=0,001$) и значимо меньше артериальный комплаенс ($p<0,001$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Параметры жесткости сосудов по данным ЭхоКГ у обследованных лиц

Показатель	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100	p
Артериальный комплаенс, мм рт.ст./мл	1,57±0,41	1,27±0,35	<0,0001
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст.	1,60±0,33	1,81±0,43	0,001

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

Параметры жесткости сосудов по данным СМАД представлены в Таблице 3.7. В группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой были статистически значимо больше показатели PWV_{ao}, PWV_{ao}, приведенная к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд./мин. Количество

пациентов со средней оценочной скоростью пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}) ≥ 10 м/с было статистически значимо больше в группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой (82,0 % и 59,3%, соответственно). Индекс ригидности артерий ASI и индекс ригидности артерий ASI, приведенный к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд./мин. были статистически значимо ($p < 0,001$) меньше в контрольной группе по сравнению с группой пациентов с АГ. При сравнении средних значений индекса аугментации AI_x и индекса аугментации (AI_x), приведенного к ЧСС 75 уд/мин также выявлены статистически значимые различия между обследованными пациентами с АГ и здоровыми лица контрольной группы. Статистически значимых различий между группами в значении амбулаторного индекса ригидности сосудов (AASI) не выявлено.

Таблица 3.7 – Параметры сосудистой жесткости по данным СМАД у обследованных лиц

Показатель	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ n=100	p
Средняя оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWV _{ao}), м/с	10,3±1,4	11,6±1,4	<0,0001
Оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWV _{ao}), м/с, приведенная к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин	9,2±1,6	9,9±1,6	0,009
Индекс ригидности артерий (ASI), мм рт.ст.	128,8±13,1	154,2±31,0	<0,0001
Индекс ригидности артерий (ASI), мм рт.ст., приведенный к САД 100 мм рт.ст и ЧСС 60 уд/мин	121,8±22,4	148,9±51,5	<0,0001
Индекс аугментации (AI _x), %	-25,0±19,0	-18,0±19,3	0,041
Индекс аугментации (AI _x), %, приведенный к ЧСС 75 уд/мин	-26,4±19,9	-19,3±19,0	0,016
Амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI)	0,383±0,199	0,367±0,175	0,596
Количество пациентов со средней оценочной скоростью пульсовой волны в аорте (PWV _{ao}) ≥ 10 м/с	51 (59,3%)	82 (82%)	0,001

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$, p – по сравнению с контрольной группой.

Параметры сосудистой жесткости по данным объемной сфигмографии представлены в Таблице 3.8. В группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой были статистически значимо больше показатели R-CAVI и L-CAVI. Количество пациентов со значением CAVI $> 9,0$ в контрольной группе было статистически значимо меньше по сравнению с группой пациентов с АГ (7% и 27%, соответственно). Показатель R-AI (индекс аугментации) в группе пациентов с АГ был статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению

с контрольной группой. Статистически значимых различий между группами в значениях R-ABI и L-ABI не выявлено.

Таблица 3.8 – Параметры сосудистой жесткости по данным объемной сфигмографии обследованных лиц

Показатель	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	Пациенты с АГ (n=100)	p
R-CAVI	7,6±0,9	8,1±1,3	0,003
L-CAVI	7,5±0,9	7,9±1,3	0,006
R-ABI	1,01±0,09	1,02±1,10	0,108
L-ABI	1,03±0,09	1,02±0,09	0,782
R-AI	1,13±0,28	1,22±0,31	0,047
Количество пациентов со значением CAVI > 9,0	6 (7,0%)	27 (27,0%)	<0,0001

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$, p – по сравнению с контрольной группой.

3.1.4 Сосудистый возраст

В группе пациентов с АГ значение сосудистого возраста, рассчитанного по двум методикам, было статистически значимо ($p < 0,001$) выше аналогичных показателей сосудистого возраста в контрольной группе (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Сосудистый и паспортный возраст в контрольной группе и в группе пациентов с АГ

Методика расчета	Контрольная группа (здоровые лица) n=86		P ₁	Пациенты с АГ n=100		P ₂	P ₃
	Значение	Различие с паспортным возрастом		Значение	Различие с паспортным возрастом		
По данным модифицированной шкалы SCORE, годы	47,0±7,3	-1,9±4,6	0,082	54,5±9,1	2,8±5,6	0,020	<0,001
По данным Фрамингемского исследования, годы	46,5±9,6	-2,3±7,7	0,064	62,0±11,7	10,6±9,2	<0,001	<0,001
Паспортный возраст, годы	48,8±5,8	–	–	51,9±6,5	–	–	0,001

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P_1 - между паспортным и сосудистым возрастом внутри контрольной группы; P_2 - между паспортным и сосудистым возрастом внутри группы пациентов с АГ; P_3 - по сравнению с контрольной группой.

Сосудистый возраст в группе пациентов с АГ при расчёте по обеим методикам был статистически значимо больше паспортного ($p < 0,001$); в контрольной группе показатели сосудистого возраста, рассчитанного по данным Фрамингемского исследования и на основании модифицированной шкалы SCORE были меньше паспортного, но различия эти оказались статистически незначимыми.

3.1.5 Результаты когнитивных тестов, тестирования по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона и магнитно-резонансной томографии головного мозга

Обследованные лица, включенные в контрольную группу, не предъявляли жалоб при активном расспросе. Структура жалоб пациентов с АГ при активном расспросе представлена в Таблице 3.10. Чаще всего больные с АГ жаловались на головную боль (64 пациента), нарушение сна (26 человек). Жалобы на нарушение памяти выявлены у 20 пациентов, на снижение концентрации внимания - у 21 больного. Жалобы на головокружение предъявили 15 больных с АГ.

Таблица 3.10 – Структура жалоб у обследованных лиц

Жалобы \ Группы	Группа пациентов с АГ (n=100)	Контрольная группа (здоровые лица) n=86
Нарушение памяти, n (%)	20 (20,0)	0 ^a
ВАШ память, мм	2,25±1,0	-
Снижение концентрации внимания, n (%)	21 (21,0)	0 ^a
ВАШ внимание, мм	2,0±0,8	-
Нарушение сна, n (%)	26 (26,0)	0 ^a
ВАШ сон, мм	3,3±1,7	-
Головокружение, n (%)	15 (15,0)	0 ^a
ВАШ головокружение, мм	2,5±1,0	-
Головная боль, n (%)	64 (64,0)	0 ^a
ВАШ головная боль, мм	3,0 ± 1,7	-

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$. ^a – различия статистически значимы ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Данные по ВАШ представлены в виде средних значений $M \pm SD$ у тех пациентов, кто предъявил соответствующую жалобу.

Сравнительная характеристика результатов тестов на **состояние когнитивных функций** пациентов с АГ и контрольной группы (здоровые лица) представлена в Таблице 3.11. Пациентам с АГ требовалось статистически значимо больше времени для выполнения части В ТМТ ($p<0,05$), были выявлены статистически значимо более высокая разница между временем выполнения части В и А ТМТ теста ($p<0,01$), статистически значимо более низкий средний балл по МоСА ($p=0,001$). При оценке выполнения 1 и 2 частей теста Струпа статистически значимых различий не выявлено. Часть 3 теста Струпа пациенты с АГ выполняли по времени больше, чем здоровые лица контрольной группы, однако различия оказались статистически незначимыми ($p=0,076$). При анализе КИ выявлено его статистически значимо большее значение у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($p<0,01$). Статистически значимых различий между группами в выполнении теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение), теста на литеральные и категориальные ассоциации не выявлено.

Таблица 3.11 – Характеристика когнитивных функций у обследованных лиц

Группы Показатели	Здоровые лица (контрольная группа) n=86	Пациенты с ГБ (n=100)	P
ТМТ А, сек	42,0±13,3	39,7±15,6	0,286
ТМТ В, сек	103,8 ±35,7	116,6±47,3	0,042
ТМТ В – ТМТ А, сек	61,8±34,7	76,9±43,0	0,010
МоСА, баллы	29,1±1,2	28,4±1,4	0,001
Литеральные ассоциации	12,7±3,5	11,9±3,6	0,107
Категориальные ассоциации	7,5±2,9	7,2±2,4	0,792
Струп 1, сек	51,8±7,7	52,3±9,2	0,672
Струп 2, сек	68,2±14,3	66,2±12,2	0,300
Струп 3, сек	116,3±25,4	124,8±37,3	0,076
КИ	48,1±18,3	58,7±31,1	0,006
Тест 10 слов – непосредственное воспроизведение	5,74±1,13	5,62±1,44	0,519
Тест 10 слов – отсроченное воспроизведение	6,0±1,9	6,3±1,9	0,374

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M\pm SD$; p - по сравнению с контрольной группой.

По данным импульсных последовательностей T1, T2 TSE, T2 FLAIR MPT головного мозга были выявлены статистически значимые ($p<0,001$) различия по наличию ГИБВ. ГИБВ выявлены у 19 из 40 пациентов с АГ - 47,5% (у 2-х - Фазекас 2, у остальных - Фазекас 1) и у 4 лиц (из 41) в контрольной группе - 9,8% (у всех – Фазекас 1).

По результатам **оценки мозгового кровотока** по данным МРТ значения CBF 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.

В группе пациентов с АГ были выявлены статистически значимо более высокие средние баллы по шкале тревоги Гамильтона ($p=0,001$) и шкале депрессии Гамильтона ($p=0,004$) (Таблица 3.12). Среди обследованных лиц в контрольной группе тревожного расстройства не было выявлено ни у одного человека, легкое депрессивное расстройство выявлено у 1 человека. В группе пациентов с АГ у одного пациентов было выявлено тревожное расстройство средней степени тяжести, у 2-х пациентов – легкое депрессивное расстройство (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Средние баллы по шкалам тревоги и депрессии у обследованных лиц

Опросники	Группы	Контрольная группа n=86	Пациенты с АГ (n=100)	p
Шкала тревоги Гамильтона, баллы		$4,7 \pm 1,9$	$4,9 \pm 3,1$	0,001
Отсутствие тревоги (17 баллов и менее), n (%)		86 (100)	99 (99,0)	-
Средняя выраженность тревожного расстройства (18-24 балла), n (%)		-	1 (1,0)	-
Шкала депрессии Гамильтона, баллы		$3,3 \pm 1,3$	$3,8 \pm 2,1$	0,004
Норма (0-7 баллов), n (%)		85 (98,8)	98 (98,0)	-
Легкое депрессивное расстройство (8-13 баллов), n (%)		1 (1,2)	2 (2)	-
Депрессивное расстройство средней степени тяжести (14-18 баллов), n (%)		-	-	-

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$; p - по сравнению с контрольной группой.

3.1.6 Результаты корреляционного анализа в группе пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией

С помощью корреляционного анализа изучена взаимосвязь оцениваемых параметров variability с показателями, характеризующими жесткость миокарда ЛЖ (ГПС ЛЖ, КДЭ ЛЖ, КСЭ ЛЖ, КСЖ ЛЖ) и ЛП (ОСС ЛП, ИР ЛП, ИЖ ЛП), иММЛЖ, ТЗС, ТМЖП, параметрами сосудистой жесткости (артериальный комплаенс; эффективная артериальная эластичность; PWV_{ao}; PWV_{ao}, приведенная к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин; ASI; ASI, приведенный к САД 100 мм рт.ст и ЧСС 60 уд/мин; AIx; AIx, приведенный к ЧСС 75 уд/мин; AASI; R-CAVI; L-CAVI; R-ABI; L-ABI; R-AI), результатами когнитивных тестов, CBF, баллами по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона. В результате обнаружена статистически значимая взаимосвязь между variability DAД (SD) в период сна и одномерным стрейном ЛП ($r=0,232$, $p=0,044$, Рисунок 3-2), variability 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, Рисунок 3.3А и Рисунок 3.3Б).

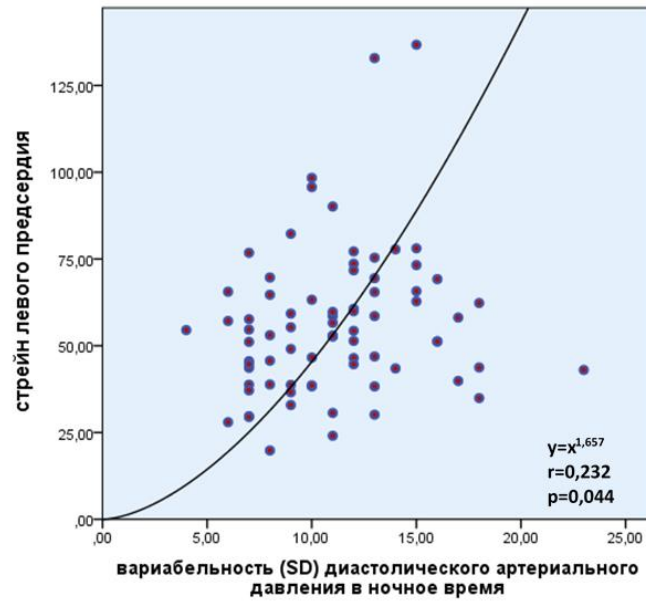


Рисунок 3.2 - Корреляция между одномерным стрейном левого предсердия и вариабельностью ДАД в ночное время в группе пациентов с АГ

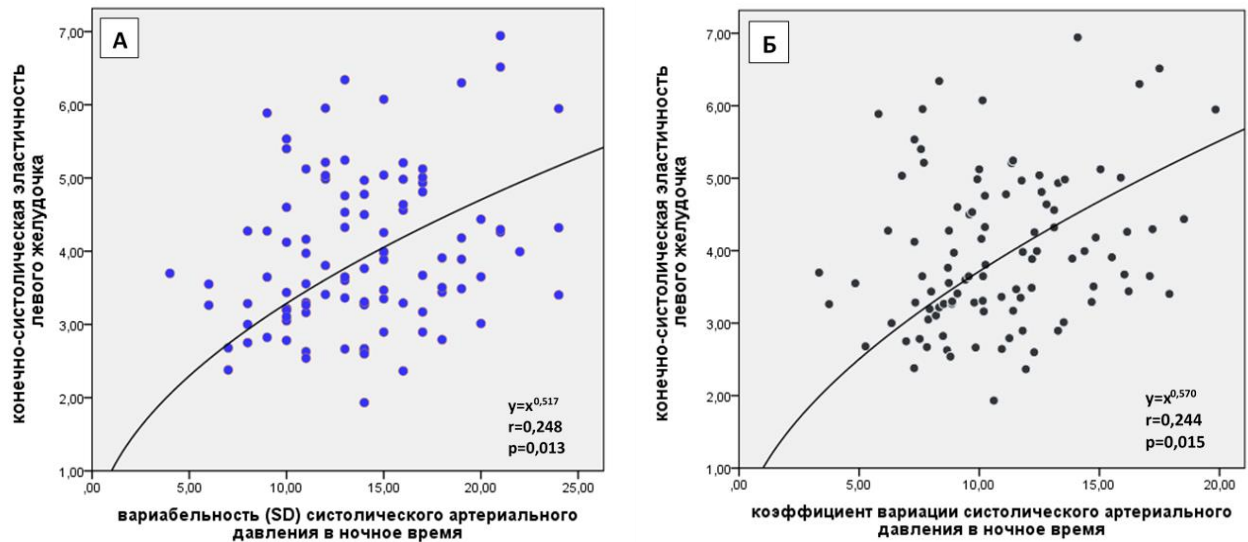


Рисунок 3.3 - Корреляция между конечно-систолической эластичностью ЛЖ и вариабельностью САД в ночное время в группе пациентов с АГ (А - SD, Б - CV)

Также выявлена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью ДАД в период сна (SD) со СПВ аорте ($r=0,238$, $p=0,021$, Рисунок 3.4) и СПВ в аорте, приведенной к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин ($r=0,229$, $p=0,026$).

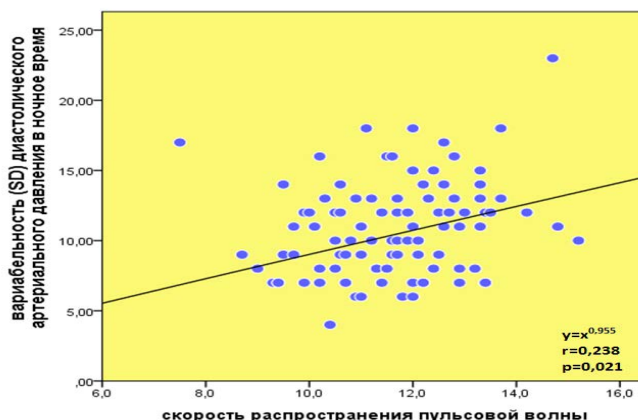


Рисунок 3.4. Корреляция скорости распространения пульсовой волны по данным СМАД и вариабельности ДАД в ночное время у больных АГ

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 ($r=0,215$, $p=0,036$; $r=0,258$, $p=0,009$ (Рисунок 3.5А); $r=0,228$, $p=0,026$; $r=0,220$, $p=0,033$ (Рисунок 3.5Б), соответственно).

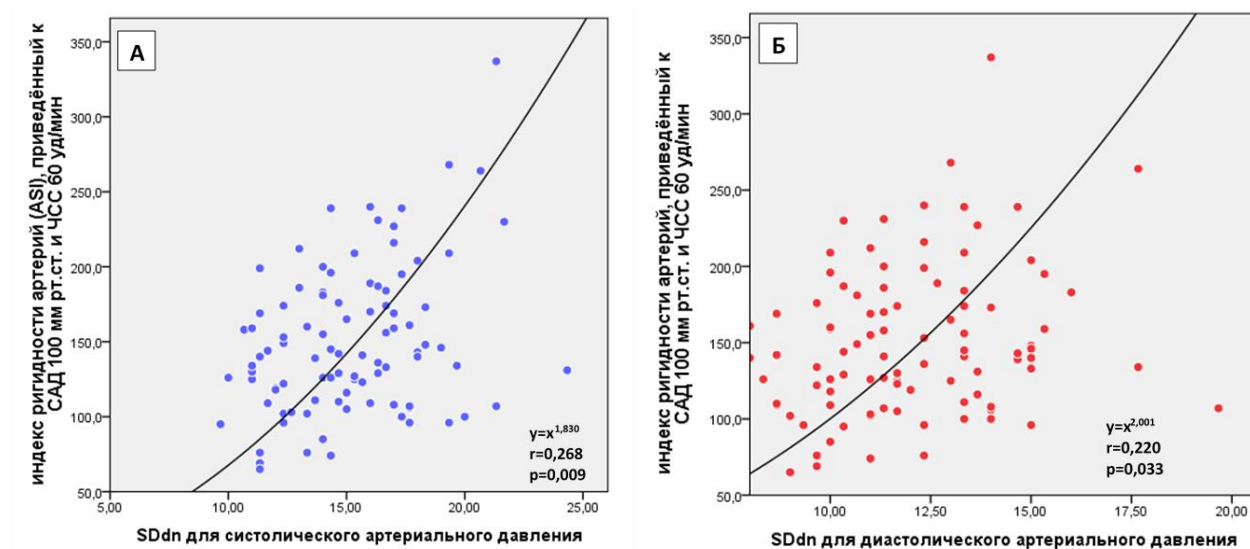


Рисунок 3.5 - Корреляции между вариабельностью САД (А) и ДАД (Б) с поправкой на фактическую длительность периода сна и бодрствования (SDdn) и индексом ригидности артерий, приведённым к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин у больных АГ

Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью САД в период бодрствования (SD, CV, SDdn) с индексом аугментации по данным СМАД ($r=0,245$, $p=0,017$; $r=0,205$, $p=0,047$; $r=0,223$, $p=0,030$ (Рисунок 3.6А), соответственно), а также между вариабельностью САД в период бодрствования (SD, SDdn) с индексом аугментации, 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 R-AI ($r=0,212$, $p=0,034$; $r=0,216$, $p=0,031$; $r=0,197$, $p=0,049$, соответственно, Рисунок 3.6Б).

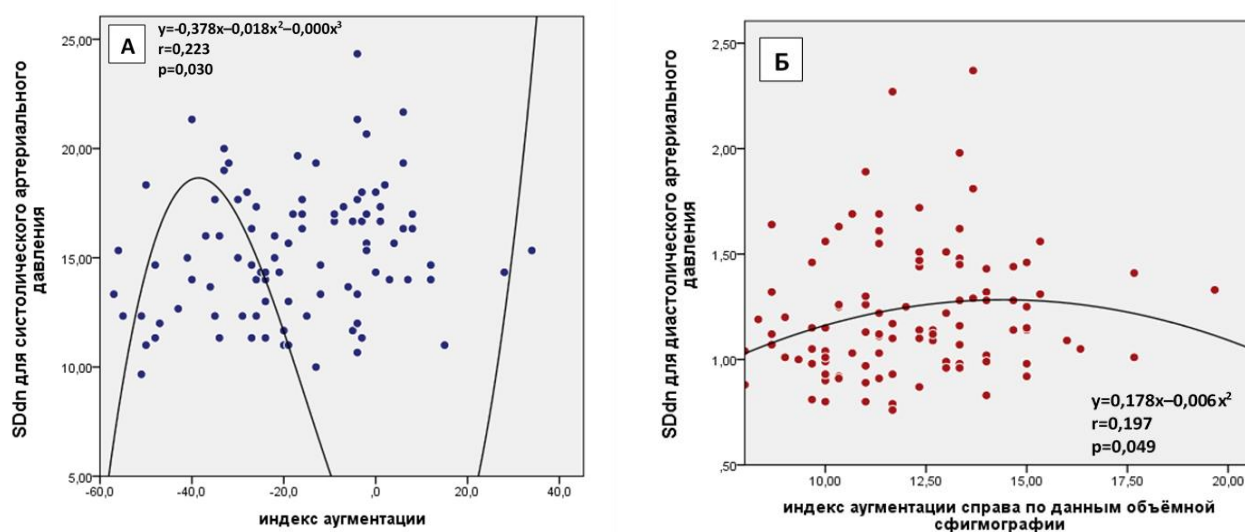


Рисунок 3.6 Корреляции между вариабельностью систолического АД с поправкой на фактическую длительность периода сна и бодрствования (SDdn) и индексом аугментации по СМАД (А) и индексом аугментации по данным объёмной сфигмографии (Б) у больных АГ.

3.2 Сравнительный анализ в группе пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией

В зависимости от медианы (15 мм рт.ст.) дневной вариабельности САД (показатель SD) пациенты с АГ были разделены на группы с "нормальной" (меньше 15 мм рт.ст.) и "повышенной" (больше или равно 15 мм рт.ст.) дневной вариабельностью САД. Характеристика пациентов в подгруппах "нормальной" и "повышенной" вариабельности дневного САД представлена в Таблице 3.13. Между группой пациентов с АГ с «нормальной» и «повышенной» дневной вариабельностью САД не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, ИМТ, окружность талии, офисному САД, ДАД, ПД, ЧСС.

Таблица 3.13 - Характеристика пациентов в подгруппах с АГ с "повышенной" и "нормальной" дневной вариабельностью САД

Показатели \ Группы		Пациенты с АГ с "повышенной" дневной вариабельностью САД n=59	Пациенты с АГ с "нормальной" дневной вариабельностью САД n=41	p
Пол: муж/жен, n (%)		23 (39,0)/ 36(61,0)	24(58,5)/17(41,5)	0,054
Курильщики, n (%)		11(18,6)	11(26,8)	0,331
Средний возраст, лет		52,8±6,5	50,5±6,4	0,071
Количество женщин в менопаузе, n (%)		27 (45,8%)	9 (22,0)	0,242
Средний ИМТ, кг/м ²		25 (42,4)	29,45±4,41	0,449
	Нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9 кг/м ²), n (%)	7 (11,8)	7 (17,1)	0,812
	Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²), n (%)	27 (45,8)	16 (39,0)	
	Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м ²), n (%)	17 (28,8)	11 (26,8)	
	Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м ²), n (%)	8 (13,6)	7 (17,1)	
Средняя окружность талии у мужчин, см		106,1±13,5	103,3±12,9	0,523
Средняя окружность талии у женщин, см		96,0±11,4	96,2±13,6	0,992
Кол-во мужчин с окружностью талии ≥102 см, n(%)		16 (27,1)	15 (36,6)	0,609
Кол-во женщин с окружностью талии ≥88 см, n (%)		28(47,5)	13(31,7)	0,915
Степень АГ: 1/2, n (%)		41(69,5)/ 18(30,5)	37(90,2)/ 4(9,8)	0,014
Средняя длительность АГ, лет		6,2±4,6	4,4±3,6	0,046
Офисное САД, мм рт.ст.		147,7±12,7	148,7±11,2	0,482
Офисное ДАД, мм рт.ст.		86,4±9,5	84,5±10,0	0,251
Офисное пульсовое давление, мм рт.ст.		61,2±10,7	64,2±10,7	0,208
Кол-во пациентов в возрасте 60 лет и старше с офисным пульсовым АД ≥ 60 мм рт.ст., n (%)		5(8,5)	2 (4,5)	0,163
ЧСС уд.в мин		69,6±10,7	70,6±14,3	0,690
Общий холестерин, ммоль/л		5,8±0,9	5,4±0,9	0,015
Кол-во пациентов с общим холестерином ≥ 5 ммоль/л, n (%)		51 (86,4)	25 (61,0)	0,003
ХС-ЛПНП, ммоль/л		4,6±0,8	4,0±1,0	0,004
Кол-во пациентов с ХС-ЛПНП >3ммоль/л, n (%)		57 (96,6)	36 (87,8)	0,090
ХС-ЛПВП, ммоль/л		1,6±0,4	1,5±0,4	0,521
Кол-во мужчин с ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л, n (%)		1 (1,7)	4 (9,8)	0,171
Кол-во женщин с ХС-ЛПВП < 1,2 ммоль/л, n (%)		2(3,4)	3 (7,3)	0,160
Триглицериды, ммоль/л		1,6±0,8	1,9±1,3	0,213
Кол-во пациентов с уровнем триглицеридов > 1,7 ммоль/л, n (%)		16 (27,1)	19 (46,3)	0,047
Глюкоза, ммоль/л		5,7±0,7	5,7±0,6	0,828
Кол-во пациентов с гликемией ≥5,6 ммоль/л, n(%)		54,2(26,7)	35,6 (53)	0,766
Креатинин, мкмоль/л		86,4 ±12,9	916±17,2	0,190
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²		76,7±12,7	75,3±17,3	0,451
Кол-во пациентов с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		10 (16,9)	5(12,2)	0,251
Кол-во пациентов с СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		44 (74,6)	28 (68,3)	
Кол-во пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		5 (8,5)	8 (19,5)	
Количество пациентов с наличием атеросклеротических бляшек в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий, n (%)		27 (45,8%)	21 (51,2)	0,591

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$. p – достоверность по сравнению с группой пациентов с АГ с "нормальной" дневной вариабельностью САД.

В группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД отмечено статистически значимое ($p<0,05$) большее количество пациентов со 2 степенью АГ (30,5%) по сравнению с группой пациентов с «нормальной» дневной вариабельностью САД (9,8%).

В группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД отмечено статистически значимое ($p<0,05$) большее количество пациентов со 2 степенью АГ по сравнению с группой пациентов с «нормальной» дневной вариабельностью САД (18 пациентов (30,5%) и 4 пациента (9,8%), соответственно). При сравнении биохимических показателей крови, таких как уровень ХС-ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, креатинина, СКФ, статистически значимых различий между группами не выявлено. Однако уровень общего холестерина ($p<0,05$) и ХС-ЛПНП ($p<0,01$) в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД. Количество пациентов с общим холестерином ≥ 5 ммоль/л в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД было статистически значимо ($p<0,01$) больше по сравнению с группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД (Таблица 3.13). Статистически значимых различий по количеству больных с наличием атеросклеротических бляшек в ОСА не выявлено. Средняя длительность АГ в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД была статистически значимо выше ($p<0,05$) по сравнению с группой пациентов с «нормальной» дневной вариабельностью САД ($6,2\pm4,6$ и $4,4\pm3,6$ лет, соответственно).

В данных группах проведён сравнительный анализ поражения органов-мишеней (ГЛЖ, параметров ригидности миокарда и сосудов и уровня перфузии головного мозга, когнитивных функций) и эмоционально-личностных особенностей.

Характеристика параметров гипертрофии миокарда ЛЖ в сравниваемых группах представлена в Таблице 3.14.

Таблица 3.14 - Параметры гипертрофии миокарда ЛЖ в сравниваемых группах

Группы Показатели	Пациенты с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД n=59	P ₁	Пациенты с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД n=41	P ₂	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	P ₃
Толщина МЖП, см	$1,22\pm0,20$	$<0,001$	$1,26\pm0,17$	$<0,001$	$1,06\pm0,18$	0,900
Толщина задней стенки ЛЖ, см	$0,99\pm0,11$	$<0,001$	$1,00\pm0,09$	$<0,001$	$0,88\pm0,10$	1,000
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	$105,5\pm22,3$	$<0,001$	$107,5\pm18,6$	$<0,001$	$88,5\pm16,9$	1,000

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P_1 – по сравнению с данными контрольной группы для группы пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД; P_2 — по сравнению с данными контрольной группы для группы пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД; P_3 – между группами пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД и «нормальной» дневной вариабельностью САД. МЖП - межжелудочковая перегородка; ЛЖ - левый желудочек, САД - систолическое артериальное давление.

При сравнении показателей ТМЖП, ТЗЛЖ, иММЛЖ в группе пациентов с АГ с «повышенной» и «нормальной» дневной вариабельностью САД отмечаются статистически значимые большие их значения по сравнению с данными контрольной группы здоровых лиц. Статистически значимых различий между группами пациентов с АГ (с «повышенной» и «нормальной» дневной вариабельностью САД) выявлено не было.

При анализе параметров ригидности миокарда (данные представлены в Таблице 3.15) в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД индекс жёсткости ЛП был статистически значимо ($p < 0,01$) выше, а ГПС ЛЖ статистически значимо ($p < 0,05$) меньше (по абсолютной величине) по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий данных показателей в группе пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД по сравнению с контрольной группой не выявлено. Индекс жесткости ЛП был статистически значимо ($p < 0,05$) больше у больных с «повышенной» вариабельностью дневного САД по сравнению с пациентами с «нормальной» вариабельностью дневного САД.

Таблица 3.15 - Параметры ригидности миокарда в сравниваемых группах

Группы	Пациенты с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД n=59	P_1	Пациенты с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД n=41	P_2	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	P_3
Показатели						
Продольный систолический 2D стрейн ЛЖ (технология Speckle Tracking) -%	-17,52±3,02	0,002	-18,00±3,21	0,053	-19,45±2,63	1,000
Индекс жесткости левого предсердия	0,17±0,09	0,015	0,14±0,05	0,813	0,12±0,06	0,034

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P_1 – по сравнению с данными контрольной группы для группы пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД; P_2 — по сравнению с данными контрольной группы для группы пациентов с АГ с «нормальной» дневной

вариабельностью САД; P_3 – между группами пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД и «нормальной» дневной вариабельностью САД.

При сравнении результатов тестов на состояние когнитивных функций у пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД выявлен статистически значимо ($p=0,026$) более низкий средний балл по МоСА по сравнению с контрольной группой ($28,4 \pm 1,4$ и $29,0 \pm 1,2$ баллов, соответственно). Статистически значимых различий между группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД и контрольной группой не выявлено ($28,5 \pm 1,5$ и $29,0 \pm 1,2$ баллов, соответственно, $p=0,099$). Статистически значимых различий между группами пациентов с АГ (с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью дневного САД) не обнаружено. Результаты других тестов на когнитивные функции (тест "10 слов", тест на литеральные и категориальные ассоциации, тест Струпа, ТМТ тест) также статистически значимо не различались между группами пациентов с АГ (с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью дневного САД).

По результатам оценки мозгового кровотока, по данным МРТ значения CBF в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга как в правых, так и в левых отделах были статистически значимо ($p<0,001$) ниже как в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД ($39,2 \pm 6,3$ мл/100 г/мин и $38,0 \pm 6,6$ мл/100 г/мин, справа и слева, соответственно), так и в группе пациентов с АГ и «нормальной» дневной вариабельностью САД ($37,5 \pm 5,6$ мл/100 г/мин и $36,6 \pm 6,6$ мл/100 г/мин, справа и слева, соответственно) по сравнению со здоровыми лицами ($45,6 \pm 3,7$ мл/100 г/мин и $45,1 \pm 3,9$ мл/100 г/мин, справа и слева, соответственно). Статистически значимых различий между группами пациентов с АГ (с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью дневного САД) не выявлено.

Параметры ригидности сосудов по данным инструментальных методов исследования представлены в Таблице 3.16. По данным СМАД в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД выявлены статистически значимо большие значения (по абсолютной величине) ($p<0,01$) показателей AI_x , AI_x , приведенного к ЧСС 75 уд/мин., по сравнению как с контрольной группой, так и с группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД. 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 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (Таблица 3.16). Кроме того, при сравнении показателя L-CAVI выявлены статистически значимые различия

между сравниваемыми группами пациентов с АГ с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью дневного САД. Так, L-CAVI у пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД был статистически значимо выше ($p<0,01$) по сравнению с группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД. В свою очередь, L-CAVI у пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД был выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, однако данные оказались статистически не значимые.

Артериальный комплаенс у пациентов с АГ как с «повышенной», так и с «нормальной» дневной вариабельностью САД был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий показателя артериальный комплаенс между сравниваемыми группами пациентов с АГ (с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью дневного САД) не выявлено. В группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД эффективная артериальная эластичность была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (Таблица 3.16). Статистически значимых различий эффективной артериальной эластичности у пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД по сравнению с контрольной группой не обнаружено.

Таблица 3.16 - Параметры ригидности сосудов в сравниваемых группах

Группы	Пациенты с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД n=59	P ₁	Пациенты с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД n=41	P ₂	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	P ₃
Показатели						
По данным суточного мониторинга АД						
Индекс аугментации (AIx), %	-12,5±17,8	0,002	-24,9±19,1	1,000	-24,0±19,0	0,005
Индекс аугментации (AIx), %, приведенный к ЧСС 75 уд/мин	-13,9±17,0	0,001	-25,6±19,9	1,000	-26,0±19,9	0,010
По данным объемной сфигмографии						
R-CAVI	8,1±1,2	0,007	8,0±1,3	0,081	7,6±0,9	1,000
L-CAVI	8,2±1,3	0,002	7,9±1,4	1,000	7,5±0,9	0,005
По данным эхокардиографии						
Артериальный комплаенс, мм рт.ст./мл	1,28±0,39	<0,001	1,25±0,28	0,001	1,54±0,41	1,000
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст.	1,84±0,47	0,002	1,75±0,35	0,167	1,60±0,33	0,743

Примечания. Данные представлены в виде M±SD. P₁ – по сравнению с данными контрольной группы для группы пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД; P₂ — по

сравнению с данными контрольной группы для группы пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД; P_3 – между группами пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД и «нормальной» дневной вариабельностью САД.

Сосудистый возраст, рассчитанный по данным Фрамингемского исследования, был статистически значимо ($p=0,007$) больше у пациентов с АГ и «повышенной» вариабельностью дневного САД ($63,4 \pm 10,2$ года) по сравнению с пациентами с АГ и «нормальной» вариабельностью дневного САД ($60,1 \pm 13,7$ лет). Сосудистый возраст, рассчитанный по данным Фрамингемского исследования, в обеих указанных подгруппах больных с АГ был статистически значимо ($p < 0,001$ для обоих сравнений) больше, чем в контрольной группе здоровых лиц ($46,5 \pm 9,6$ лет). Сосудистый возраст, рассчитанный по шкале SCORE, статистически значимо не различался в группах больных с АГ с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью дневного САД ($55,2 \pm 8,8$ и $53,4 \pm 9,4$ года). Сосудистый возраст, рассчитанный по шкале SCORE, в обеих указанных подгруппах больных с АГ был статистически значимо ($p < 0,001$ для обоих сравнений) больше, чем в контрольной группе здоровых лиц ($47,0 \pm 7,3$ года).

Количество баллов по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона было статистически значимо больше в группе пациентов с АГ с «повышенной» вариабельностью дневного САД ($3,5 \pm 2,7$ и $2,9 \pm 1,9$ баллов, соответственно) по сравнению с пациентами с «нормальной» дневной вариабельностью САД ($1,2 \pm 3,7$ и $0,3 \pm 2,2$ баллов, соответственно).

Изучение эмоционально-личностных особенностей больных с эссенциальной АГ осуществлялось в нашем исследовании также с использованием Многофакторной личностной методики Р. Кеттелла (16 PF- опросник) [154]. Данные об индивидуально-психологических особенностях пациентов с АГ с «нормальной» и «повышенной» вариабельностью дневного САД, полученные с использованием теста 16 PF, представлены в Таблице 3.17. Как видно из представленных данных, личностные профили пациентов АГ обеих групп характеризуются наличием пиков по факторам Q3, C, G, N, в сочетании с наличием минимальных значений по шкалам O, Q4, B и F. При этом больные с АГ с «повышенной» вариабельностью дневного САД отличаются от пациентов второй группы более высокими значениями по фактору Q1 (открытость изменениям, гибкость) ($5,93 \pm 1,99$ vs $4,95 \pm 2,31$; $p=0,04$) и более низкими показателями по двум факторам: фактору O (гипотимия: неуверенность в себе, наличие чувства вины, склонность к самообвинению, неуверенность в себе) ($3,98 \pm 1,76$ vs $5,05 \pm 1,94$; $p=0,006$) и фактору Q4 (высокая Эго-напряженность) ($4,14 \pm 1,76$ vs $5,08 \pm 2,01$; $p=0,018$), при низких значениях которого субъект описывается как расслабленный, спокойный, вялый, несколько апатичный, сдержанный, с низкой мотивацией, излишне удовлетворенный собой [154].

Таблица 3.17 – Показатели теста 16 PF (многофакторная личностная методика Р.Кеттела) в сравниваемых группах пациентов с АГ

Характеристика	Пациенты с АГ с "повышенной" дневной вариабельностью САД n=59	Пациенты с АГ с "нормальной" дневной вариабельностью САД n=41	P
А – Сердечность, доброта/Обособленность, отчужденность	5,18±1,89	4,66±2,21	0,225
В - Высокий интеллект/Низкий интеллект	4,54±2,13	4,42±2,33	0,792
С - Сила “Я”/Слабость “Я”	6,16±1,77	5,45±1,72	0,808
Е - Доминантность/Конформность	4,54±1,95	4,50±1,62	0,909
Ф - Беспечность/Озабоченность	4,11±1,73	3,58±1,78	0,154
Г - Сила “сверх-я”/ Слабость “сверх-я”	6,47±1,68	6,66±1,28	0,568
Н - Смелость/Робость	5,84±2,00	5,39±2,07	0,299
І - Мягкосердечность, нежность/Суровость, жесткость	5,12±1,97	5,13±2,15	0,954
Л -Подозрительность/Доверчивость	4,82±2,06	5,63±2,03	0,063
М - Мечтательность/Практичность	3,40±1,77	3,45±1,55	0,902
Н - Проницательность/Наивность	6,65±1,97	6,63±1,72	0,964
О - Склонность к чувству вины/Самоуверенность	3,98±1,76	5,05±1,94	0,006
Q1 - Радикализм/Консерватизм	5,93±1,99	4,95±2,31	0,036
Q2 - Самостоятельность/Зависимость от группы	5,19±2,03	5,32±1,96	0,818
Q3 -Высокий самоконтроль поведения/Низкий самоконтроль поведения	7,51±2,11	6,76±2,11	0,095
Q4 - Напряженность/Расслабленность	4,14±1,76	5,08±2,01	0,018

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$, p – между группами пациентов с АГ с

«повышенной» дневной вариабельностью САД и «нормальной» дневной вариабельностью САД.

Анализ результатов опросника психологических защит Плутчика-Келермана-Конте выявляет выраженный дисбаланс системы психологических защитных механизмов, который проявляется отчетливым доминированием трех защитных механизмов - рационализации, проекции и отрицания в обеих группах пациентов с АГ (Таблица 3.18). Реже всего использовался механизм замещения. При этом показатели общей напряженности психологических защит относительно невысоки и сопоставимы в обеих группах: $29,3 \pm 8,7$ и $29,6 \pm 9,0$ баллов, соответственно (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Результаты опросника психологических защит Плутчик-Келерман-Конте в сравниваемых группах пациентов с АГ

Характеристика	Пациенты с АГ с "повышенной" дневной вариабельностью САД n=59	Пациенты с АГ с "нормальной" дневной вариабельностью САД n=41	P
Вытеснение, %	30,2±17,3	28,9±15,5	0,668
Регрессия, %	22,5±12,6	25,0±16,5	0,178
Замещение, %	15,7±10,5	15,6±9,3	0,618
Отрицание, %	40,3±18,3	36,5±18,4	0,352
Проекция, %	47,0±21,5	51,6±21,4	0,234
Компенсация, %	24,1±15,4	22,7±15,3	0,624
Гиперкомпенсация, %	30,2±18,8	25,9±18,3	0,235
Рационализация, %	41,8±19,6	43,7±19,0	0,711
Напряженность психологической защиты, %	29,3±8,7	29,6±9,0	0,991

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$, p – между группами пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД и «нормальной» дневной вариабельностью САД.

Результаты выполнения Копинг-теста Лазаруса представлены в Таблице 3.19. Как видно из представленных данных, пациенты обеих сравниваемых групп демонстрируют социально-нормативные результаты, с превалированием установки на самоконтроль и использование таких конструктивных стратегий совладания, как планирование решения проблем и положительная переоценка.

Таблица 3.19 – Результаты Копинг тест Лазаруса в сравниваемых группах пациентов с АГ

Характеристика	Пациенты с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД n=59	Пациенты с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД n=41	P
Конфронтация	8,7±3,3	8,8±3,1	0,455
Дистанцирование	9,0±3,1	8,8±3,2	0,710
Самоконтроль	13,6±3,1	13,4±2,7	0,703
Поиск социальной поддержки	11,9±3,8	11,1±3,7	0,274
Принятие ответственности	7,7±2,5	7,5±2,5	0,866
Бегство-избегание	9,9±3,4	10,9±3,4	0,197
Планирование решения проблем	12,4±3,2	12,8±3,2	0,566
Положительная переоценка	12,6±3,9	12,0±3,3	0,475

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$, p – между группами пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД и «нормальной» дневной вариабельностью САД.

Частота использования различных стратегий регуляции эмоций (тест "Когнитивная регуляция эмоций") у пациентов с АГ с "повышенной" и "нормальной" дневной вариабельностью САД статистически значимо не различается (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Результаты теста "Когнитивная регуляция эмоций" в сравниваемых группах пациентов с АГ

Характеристика	Пациенты с АГ с "повышенной" дневной вариабельностью САД n=59	Пациенты с АГ с "нормальной" дневной вариабельностью САД n=41	P
Самообвинение	11,8±2,9	11,9±3,2	0,848
Принятие ответственности	12,7±3,1	13,0±3,0	0,742
Руминация	11,1±4,0	11,9±3,1	0,176
Позитивное мышление	11,3±3,6	10,4±3,5	0,225
Планирование решения проблем	16,0±3,0	15,1±2,9	0,111
Положительный пересмотр	14,2±2,9	13,3±3,0	0,181
Помещение в перспективу	13,1±3,7	12,4±3,1	0,383
Катастрофизация	9,4±3,6	9,9±3,2	0,452
Обвинение других	9,4±2,7	9,2±2,5	0,679

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$, p – между группами пациентов с АГ с

«повышенной» дневной вариабельностью САД и «нормальной» дневной вариабельностью САД.

Пациенты обеих групп могут быть охарактеризованы как имеющие диспропорциональную структуру проявлений перфекционизма: средние значения по шкале «Перфекционизм, ориентированный на себя» значимо превышают значения по двум другим шкалам (Таблица 3.21). Пациенты с "повышенной" вариабельностью АД имеют статистически значимо более низкие баллы по шкале «Перфекционизм, ориентированный на других» ($45,5 \pm 16,9$ vs $52,1 \pm 15,4$; $p=0,03$).

Таблица 3.21 – Результаты по данным шкалы перфекционизма [160] в сравниваемых группах пациентов с АГ

Характеристика	Пациенты с АГ с "повышенной" дневной вариабельностью САД n=59	Пациенты с АГ с "нормальной" дневной вариабельностью САД n=41	P
Перфекционизм, ориентированный на себя	61,9±19,0	65,9±19,3	0,274
Перфекционизм, ориентированный на других	45,5±16,9	52,1±15,4	0,029
Социально предписанный перфекционизм	51,3±11,9	52,8±10,6	0,611
Интегральная шкала	158,8±40,8	170,8±38,8	0,175

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$, p – между группами пациентов с АГ с

«повышенной» дневной вариабельностью САД и «нормальной» дневной вариабельностью САД.

Мы также исследовали параметры суточной вариабельности АД в следующих подгруппах пациентов с АГ: с наличием/отсутствием ГМЛЖ, с нормальным/сниженным (по абсолютному значению) 2D-стрейном левого желудочка, с наличием/отсутствием ГИБВ по данным МРТ головного мозга, со значениями индекса САVI более 9/менее или равно 9. Оцениваемые параметры суточной вариабельности АД статистически значимо не различались у пациентов с АГ с наличием/отсутствием ГЛЖ, нормальным/сниженным (по абсолютному значению) 2D-стрейном ЛЖ, со значениями индекса САVI $\leq 9 / > 9$.

Результаты оценки параметров суточной вариабельности АД у пациентов с АГ с наличием и отсутствием ГИБВ головного мозга представлены в Таблице 3-23. У больных с АГ и наличием ГИБВ вариабельность САД (SD) в период бодрствования и за 24 часа была статистически значимо больше, чем у пациентов с АГ с отсутствием ГИБВ (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Параметры суточной вариабельности АД у больных АГ с наличием и отсутствием ГИБВ головного мозга

Показатель, мм рт.ст.	Пациенты с АГ с наличием ГИБВ головного мозга n=19	Пациенты с АГ с отсутствием ГИБВ головного мозга n=21	p
SD САД в дневное время	18,2±3,7	15,4±3,3	0,045
CV САД день	11,3±1,9	10,2±3,2	0,187
SD САД в ночное время	14,6±3,8	14,6±3,4	0,991
CV САД ночь	11,2±3,4	10,8±2,2	0,638
SD САД за сутки	19,6±3,5	17,1±3,2	0,034
CV САД сутки	13,3±2,4	12,1±2,6	0,156
SDdn для САД	16,4±2,7	15,1±3,6	0,213
SD ДАД в дневное время	13,1±3,2	13,0±2,5	0,909
CV ДАД день	13,0±2,9	13,6±3,1	0,515
SD ДАД в ночное время	11,6±3,5	11,3±2,5	0,758
CV ДАД ночь	13,9±4,8	13,8±3,3	0,978
SD ДАД за сутки	14,7±3,2	14,2±2,1	0,134
CV ДАД сутки	15,4±3,5	15,7±2,8	0,736
SDdn для ДАД	12,6±2,6	12,4±1,9	0,812

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. p – по сравнению с больными АГ с ГИБВ.

В зависимости от медианы (14 мм рт.ст.) ночной вариабельности САД (показатель SD) пациенты с АГ были разделены на группы с "нормальной" (меньше 14 мм рт.ст.) и "повышенной" (больше или равно 14 мм рт.ст.) ночной вариабельностью САД. Характеристика пациентов с АГ в подгруппах с "нормальной" и "повышенной" вариабельностью ночного САД представлена в Таблице. 3.23.

Таблица 3.23 - Характеристика пациентов в подгруппах с АГ с "повышенной" и "нормальной" ночной вариабельностью САД

Показатели \ Группы		Пациенты с АГ с "повышенной" ночной вариабельностью САД n=52	Пациенты с АГ с "нормальной" ночной вариабельностью САД n=48	P
Пол: муж/жен, n (%)		23 (44,2)/ 29(57,8)	24(50,0)/24(50,0)	0,564
Курильщики, n (%)		10(19,2)	12(25,0)	0,487
Средний возраст, лет		52,4±6,3	51,3±6,7	0,369
Количество женщин в менопаузе, n (%)		18 (34,6)	16 (33,3)	0,728
Средний ИМТ, кг/м ²		29,48±4,35	30,28±4,66	0,900
	Нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9 кг/м ²), n (%)	8 (15,4)	6 (12,5)	0,782
	Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²), n (%)	23 (44,2)	20 (41,7)	
	Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м ²), n (%)	15 (28,8)	13 (27,1)	
	Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м ²), n (%)	6 (11,6)	9 (18,7)	
Средняя окружность талии у мужчин, см		101,8±12,5	107,4±13,4	0,122
Средняя окружность талии у женщин, см		94,4±12,8	98,1±10,8	0,268
Кол-во мужчин с окружностью талии ≥102 см, n(%)		13 (25,0)	18 (37,5)	0,181
Кол-во женщин с окружностью талии ≥88 см, n (%)		21(40,4)	20(41,7)	0,344
Степень АГ: 1/2, n (%)		40(76,9)	38(79,2)	0,787
Средняя длительность АГ, лет		5,0±3,9	6,1±4,7	0,969
Офисное САД, мм рт.ст.		148,4±11,1	147,7±13,2	1,000
Офисное ДАД, мм рт.ст.		86,0±9,6	85,3±9,9	1,000
Офисное пульсовое давление, мм рт.ст.		62,5±9,8	62,4±11,8	0,237
Кол-во пациентов в возрасте 60 лет и старше с офисным пульсовым АД ≥ 60 мм рт.ст., n (%)		3(5,8)	4 (8,3)	0,616
ЧСС уд.в мин		69,4±13,9	70,6±10,3	0,341
Общий холестерин, ммоль/л		5,5±0,9	5,8±1,0	0,299
Кол-во пациентов с общим холестерином ≥ 5 ммоль/л, n (%)		36 (69,2)	40 (83,3)	0,099
ХС-ЛПНП, ммоль/л		4,3±0,9	4,5±1,0	0,317
Кол-во пациентов с ХС-ЛПНП >3ммоль/л, n (%)		48 (92,3)	41(85,4)	0,271
ХС-ЛПВП, ммоль/л		1,5±0,4	1,5±0,4	0,806
Кол-во мужчин с ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л, n (%)		3 (5,8)	2 (4,2)	0,601
Кол-во женщин с ХС-ЛПВП < 1,2 ммоль/л, n (%)		4(7,7)	1 (2,1)	0,233
Триглицериды, ммоль/л		1,6±0,8	1,9±1,3	0,135
Кол-во пациентов с уровнем триглицеридов > 1,7 ммоль/л, n (%)		17 (32,7)	18 (37,5)	0,615
Глюкоза, ммоль/л		5,9±0,7	5,7±0,6	0,730
Кол-во пациентов с гликемией ≥5,6 ммоль/л, n(%)		28(53,8)	25 (52,1)	0,860
Креатинин, мкмоль/л		88,4 ±14,3	88,6±15,8	0,817
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		75,2±13,6	77,1±15,8	0,560
Кол-во пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		7 (13,5)	6 (12,5)	0,639
Количество пациентов с наличием атеросклеротических бляшек в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий, n (%)		22 (42,3)	26 (54,2)	0,236

Примечания. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$, p – между группами пациентов с АГ с «повышенной» ночной вариабельностью САД и «нормальной» ночной вариабельностью САД.

В данных группах проведён сравнительный анализ поражения органов-мишеней (ГЛЖ, параметров ригидности миокарда и сосудов, перфузии головного мозга, состояния когнитивных функций) и эмоционально-личностных особенностей. Между группой пациентов с АГ с "нормальной" и "повышенной" ночной вариабельностью САД не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения, ИМТ, окружности талии, офисному САД, ДАД, ПД, ЧСС, уровню биохимических показателей крови (общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды, глюкозы, креатинин, СКФ), по количеству пациентов с наличием атеросклеротических бляшек в ОСА, средней длительности АГ.

Параметры ригидности сосудов по данным инструментальных методов исследования в подгруппах пациентов с АГ с "нормальной" и "повышенной" вариабельностью ночного САД представлены в Таблице 3.24. При анализе показателей объёмной сфигмографии L-CAVI и R-CAVI были статистически значимо ($p < 0,05$) выше у пациентов с АГ с «повышенной» ночной вариабельностью САД по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (Таблица 3.24). Однако статистически значимые различия между сравниваемыми группами пациентов с АГ с «повышенной» и «нормальной» ночной вариабельностью САД не выявлены. По данным эхокардиографии артериальный комплаенс у пациентов с АГ как с «повышенной», так и с «нормальной» ночной вариабельностью САД был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (Таблица 3.24).

Статистически значимых различий показателя артериальный комплаенс между сравниваемыми подгруппами пациентов с АГ (с "повышенной" и "нормальной" вариабельностью ночного САД) не выявлено. В группе пациентов с АГ с "повышенной" ночной вариабельностью САД эффективная артериальная эластичность была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (Таблица 3.24), тогда как статистически значимых различий эффективной артериальной эластичности у больных АГ с "нормальной" ночной вариабельностью САД по сравнению со здоровыми лицами не найдено.

Сосудистый возраст, рассчитанный по данным Фрамингемского исследования, статистически значимо не различался в группах больных с АГ с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью ночного САД ($62,2 \pm 12,8$ и $61,9 \pm 10,5$ года). Сосудистый возраст, рассчитанный по данным Фрамингемского исследования, в обеих указанных подгруппах больных с АГ был статистически значимо ($p = 0,001$ для обоих сравнений) больше, чем в контрольной группе здоровых лиц ($46,5 \pm 9,6$ лет). Сосудистый возраст, рассчитанный по шкале SCORE, статистически значимо не различался в группах больных с АГ с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью ночного САД ($54,9 \pm 9,1$ и $54,0 \pm 9,2$ года). Сосудистый возраст, рассчитанный по шкале SCORE, в обеих указанных подгруппах больных с АГ был

статистически значимо ($p=0,000$ для обоих сравнений) больше, чем в контрольной группе здоровых лиц ($47,0 \pm 7,3$ года).

Таблица 3.24 - Параметры ригидности сосудов в подгруппах пациентов с АГ с "нормальной" и "повышенной" вариабельностью ночного САД

Группы Показатели	Пациенты с АГ с "повышенной" ночной вариабельностью САД n=52	P ₁	Пациенты с АГ с "нормальной" ночной вариабельностью САД n=48	P ₂	Контрольная группа (здоровые лица) n=86	P ₃
По данным объемной сфигмографии						
R-CAVI	$8,2 \pm 1,2$	0,007	$8,0 \pm 1,3$	0,070	$7,6 \pm 0,9$	1,000
L-CAVI	$8,0 \pm 1,3$	0,024	$7,9 \pm 1,4$	0,195	$7,5 \pm 0,9$	1,000
По данным эхокардиографии						
Артериальный комплаенс, мм рт.ст./мл	$1,23 \pm 0,29$	<0,001	$1,31 \pm 0,40$	0,005	$1,54 \pm 0,41$	0,764
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст.	$1,85 \pm 0,43$	0,002	$1,76 \pm 0,42$	0,120	$1,60 \pm 0,33$	0,645

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P₁ – по сравнению с данными контрольной группы для группы пациентов с АГ с «повышенной» ночной вариабельностью САД; P₂ — по сравнению с данными контрольной группы для группы пациентов с АГ с «нормальной» ночной вариабельностью САД; P₃ – между группами пациентов с АГ с «повышенной» ночной вариабельностью САД и «нормальной» ночной вариабельностью САД.

При сравнении показателей ГЛЖ (ТМЖП, ТЗЛЖ, иММЛЖ), ригидности миокарда (ГПС ЛЖ, КДЭ ЛЖ, КСЭ ЛЖ, КСЖ ЛЖ, ОСС ЛП, ИР ЛП, ИЖ ЛП), результатов тестов на состояние когнитивных функций (МоСА, тест "10 слов", тест на литеральные и категориальные ассоциации, тест Струпа, ТМТ тест), показателей мозгового кровотока по данным МРТ в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга как в правых, так и в левых отделах между подгруппами пациентов с АГ с "повышенной" и "нормальной" ночной вариабельностью САД статистически значимых различий не выявлено.

Количество баллов по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона статистически значимо не различались в группе пациентов с АГ с "повышенной" и "нормальной" вариабельностью ночного САД. При сравнении эмоционально-личностных особенностей пациентов с АГ с "повышенной" вариабельностью ночного САД и с "нормальной" ночной вариабельностью САД по результатам психологических тестов и опросников (16 PF- опросник Р. Кеттелла, опросник психологических защит Плутчика-Келермана-Конте, копинг тест Лазаруса, тест "Когнитивная регуляция эмоций", шкала перфекционизма P.L. Hewitt и G.L. Flett) статистически значимых различий не выявлено.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН/ИНДАПАМИД И ВАЛСАРТАН/АМЛОДИПИН НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ТОЛЩИНУ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПАРАМЕТРЫ РИГИДНОСТИ МИОКАРДА И СОСУДОВ, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

4.1 Динамика параметров офисного артериального давления и показателей суточного мониторирования артериального давления

Все 90 пациентов (100%) достигли целевых показателей офисного АД (< 140/90 мм рт.ст.) в конце периода наблюдения (в группе ФК Па/И 14 человек (27,0%) на дозе 2,5/0,625 мг, 28 человек (53,8%) на дозе 5/1,25 мг и 10 человек (19,2%) на дозе 10/2,5 мг; в группе ФК В/А – 16 человек (42,1%) на дозе 5/80 мг, 15 человек (39,5%) на дозе 5/160 мг, 7 человек (18,4%) на дозе 10/160 мг). Динамика показателей офисного АД и ЧСС на фоне терапии представлена в Таблице 4.1 и на Рисунке 4.1.

Таблица 4.1 – Исходные цифры и динамика офисного АД и ЧСС на фоне терапии ФК Па/И и ФК В/А

Группы Показатели	ФК Па/И (n=52)				ФК В/А (n=38)				P ₃
	Исходн о	В конце периода наблюдени я	Δ	P ₁	Исходн о	В конце периода наблюдени я	Δ	P ₂	
Офисное САД, мм рт.ст	146,6 ± 12,7	124,9±7,6	-21,7 ± 11,1	0,000	150,7 ± 11,8	126,8±6,9	-23,9 ± 12,6	0,000	0,385
Офисное ДАД, мм рт.ст	85,6 ± 10,1	75,7±5,3	-9,9 ± 12,1	0,000	86,1 ± 9,5	74,2±3,2	-11,9 ± 9,6	0,000	0,384
Офисное ПД, мм рт.ст.	61,0 ± 9,7	49,2±7,2	-11,8 ± 10,3	0,000	64,6 ± 12,5	52,7±7,5	-11,9 ± 12,1	0,000	0,962
ЧСС, уд.в мин	70,8 ± 13,9	68,0±9,5	-2,8 ± 14,0	0,159	69,3 ± 9,8	70,1±9,7	0,9 ± 8,8	0,545	0,148

Примечания. Данные представлены в виде M±SD. P₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P₃ – между группами.

В обеих группах произошло статистически значимое снижение офисного САД, ДАД, ПД (Рисунок 4.1). Статистически значимых различий между группами в снижении офисного АД не выявлено.

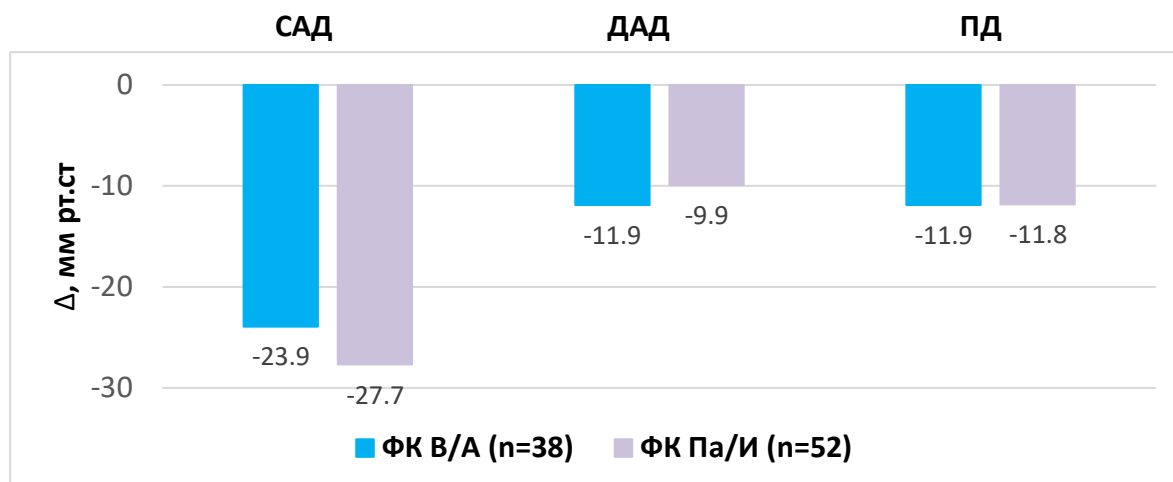


Рисунок 4.1 – Динамика показателей офисного АД на фоне терапии FK В/А и FK Па/И

Примечание. Различия между группами статистически не значимы.

Динамика САД, ДАД и ПД по СМАД на фоне терапии FK В/А и Па/И представлены в таблице 4.2 и на рисунке 4.2.

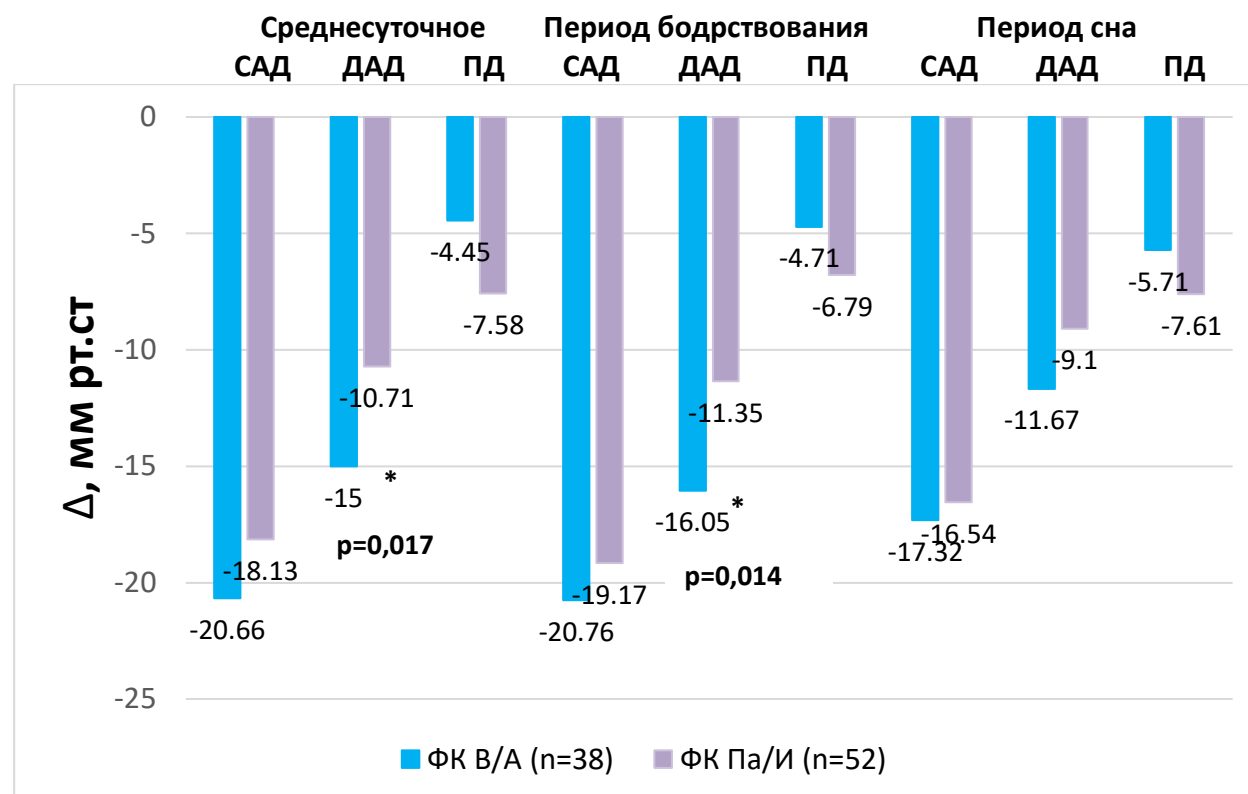


Рисунок 4.2 – Динамика САД, ДАД и ПД по СМАД фоне лечения FK В/А и FK Па/И

*Примечание. * - различия статистически значимы между группами.*

Таблица 4.2 – Динамика среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПД на фоне лечения ФК Па/И и ФК В/А

Группы	ФК Па/И (n=52)				ФК В/А (n=38)				P ₃
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	P ₁	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	P ₂	
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	140,1±15,3	121,9±8,9	-18,1±14,5	0,000	143,6±12,4	123,0±80	-20,7±12,6	0,000	0,391
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	89,9±8,8	79,2±7,0	-10,7±8,5	0,000	91,8±8,9	76,8±6,5	-15,0±8,0	0,000	0,017
Среднесуточное ПД, мм рт.ст.	49,9±9,8	42,4±6,2	-7,6±9,3	0,000	50,8±11,5	46,4±7,4	-4,5±9,9	0,009	0,129
Среднедневное САД, мм рт.ст.	144,5±15,2	125,3±9,5	-19,2±14,8	0,000	147,5±12,5	126,7±8,2	-20,8±12,1	0,000	0,588
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	93,4±8,9	82,0±7,3	-11,4±9,0	0,000	95,2±9,2	79,2±6,9	-16,1±8,4	0,000	0,014
Среднедневное ПД, мм рт.ст.	51,2±9,7	44,4±8,4	-6,8±7,5	0,000	52,2±10,1	47,5±7,8	-4,7±9,0	0,002	0,234
Средненочное САД, мм рт.ст.	128,4±17,7	111,8±10,1	-16,5±17,7	0,000	132,9±16,1	115,6±11,4	-17,3±17,7	0,000	0,837
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	80,3±10,1	71,2±8,0	-9,1±10,1	0,000	82,8±11,3	71,2±7,8	-11,6±10,6	0,000	0,258
Средненочное ПД, мм рт.ст.	48,1±11,3	40,6±6,7	-7,6±11,5	0,000	50,0±11,0	44,3±8,7	-5,7±10,7	0,002	0,430

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P₃ – между группами.

В обеих группах произошло статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД, ПД (Таблица 4.2). При сравнении групп между собой обнаружено (Таблица 4.2, Рисунок 4.2), что среднесуточное и среднедневное ДАД в группе ФК В/А снизилось в большей степени по сравнению с группой ФК Па/А (различия статистически значимы, $p=0,017$ и $p=0,014$, соответственно).

Данные о количестве больных, достигших целевых уровней АД по СМАД, представлены в Таблице 4.3. Статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Количество пациентов, достигших целевых значений АД по данным СМАД на фоне терапии ФК Па/И и ФК В/А

Параметр \ Группа	ФК Па/И, n (%)	ФК В/А, n (%)
Среднедневное САД <135 мм рт.ст.	46 (88,5%)	30 (78,9%)
Среднедневное ДАД <85 мм рт.ст.	33 (63,5%)	29 (76,3%)
Среднедневное САД и ДАД <135/85 мм рт.ст.	31 (59,6%)	23 (60,5%)
Средненочное САД <120 мм рт.ст.	41 (78,8%)	25 (65,8%)
Средненочное ДАД <70 мм рт.ст.	22 (42,3%)	18 (47,4%)
Средненочное САД и ДАД <120/70 мм рт.ст.	22 (42,3%)	15 (39,5%)

При анализе типа суточного профиля АД на фоне лечения ФК Па/И и В/А статистически значимых изменений не выявлено (Рисунок 4.3), хотя в обеих группах уменьшилось количество больных с «овер-диппер» и «нон-диппер» типами суточного профиля АД. Статистически значимые различия между группами также отсутствуют.

На фоне терапии ФК Па/И статистически значимо снизилась вариабельность САД (показатель SD) - за сутки и в ночные часы, вариабельность ДАД (показатель SD) - за сутки и в дневные часы, а также SDdn для САД и ДАД (Таблица 4.5). В группе В/А статистически значимо снизилась только вариабельность ДАД в ночное время (показатель SD) (Таблица 4.6), тогда как вариабельность САД за сутки и в дневные часы (показатель CV), вариабельность ДАД в дневные часы (показатель CV) статистически значимо увеличилось (Таблица 4.6). При сравнении групп между собой необходимо отметить статистически значимые различия между группами в динамике SDdn САД.

Характеристика параметров утренней динамики АД на фоне лечения представлена в Таблице 4.4. В обеих группах статистически значимого снижения величины и скорости утреннего подъёма САД и ДАД не отмечено. Статистически значимых различий между группами также не выявлено.

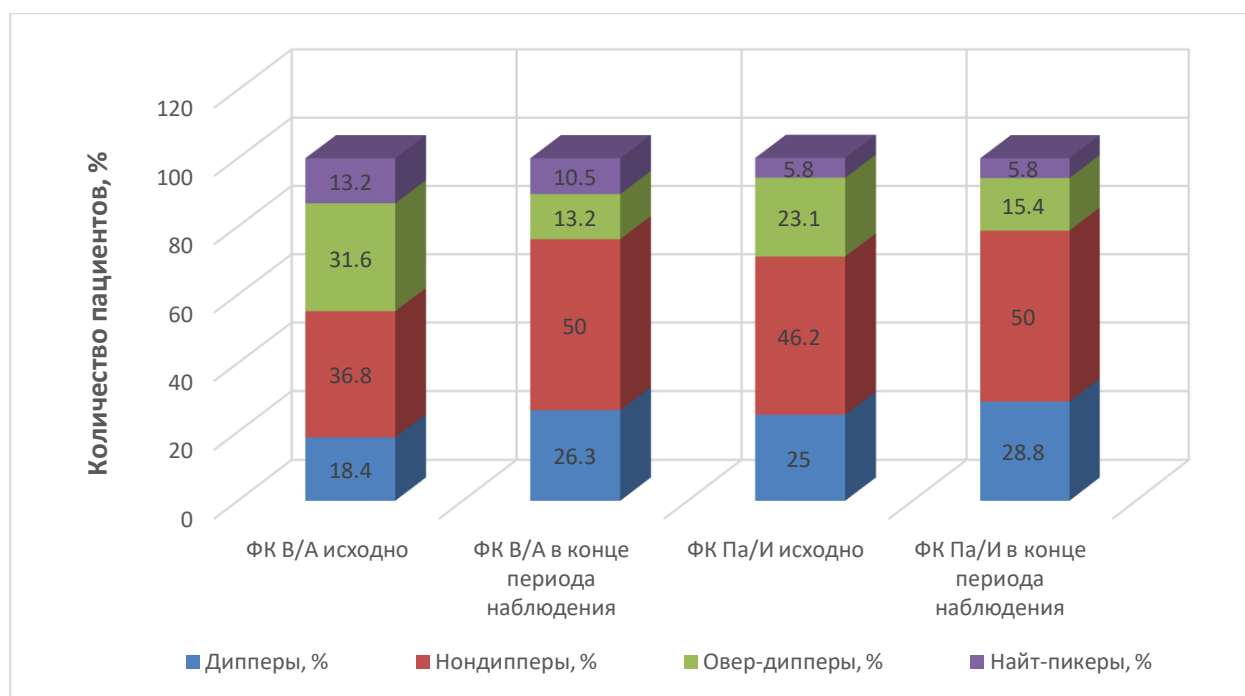


Рисунок 4.3 – Типы суточного профиля АД у обследованных пациентов с АГ исходно и на фоне антигипертензивной терапии ФК В/А (n=38) и ФК Па/И (n=52)

Примечание. Статистически значимые изменения в процессе лечения отсутствуют, различия между группами статистически не значимы.

Таблица 4.4 – Утренняя динамика АД на фоне лечения ФК Па/И и ФК В/А

Группы Показатели	ФК Па/И (n=52)				ФК В/А (n=38)				P ₃
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	P ₁	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	P ₂	
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	55,2 ± 17,9	51,0±21,7	-1,1 ± 29,0	0,565	56,0 ± 24,1	49,3±26,9	0,7 ± 34,9	0,291	0,874
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	43,0 ± 17,4	37,4±12,5	-7,6 ± 21,8	0,138	44,8 ± 17,4	37,2±21,1	-1,5 ± 18,3	0,100	0,417
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст/час	23,6 ± 19,5	25,3±41,6	23,6 ± 19,5	0,914	21,9 ± 29,5	4,2±31,8	21,9 ± 29,5	0,997	0,997
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст/час	25,0 ± 32,3	17,1±29,7	25,0 ± 32,3	0,493	18,6 ± 21,7	11,5±21,9	18,6 ± 21,7	0,215	0,215

Примечания. Данные представлены в виде M±SD. P₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P₃ – между группами.

Таблица 4.5 – Динамика вариабельности САД и ДАД на фоне лечения ФК Па/И и ФК В/А

Группы Показатели	ФК Па/И (n=52)				ФК В/А (n=38)				P ₃
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	P ₁	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	P ₂	
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	16,1±4,2	16,4±14,5	0,4±15,1	0,069	15,6±3,5	16,6±5,1	-1,1±6,4	0,308	0,034
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	13,1±3,9	11,0±3,7	-2,2±5,5	0,006	14,7±4,8	12,9±4,6	-1,8±6,8	0,118	0,752
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	12,5±3,0	10,7±2,9	-1,8±3,6	0,001	12,8±2,5	12,6±3,8	-0,2±4,4	0,740	0,069
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	10,4±3,2	9,3±3,5	-1,1±4,3	0,064	11,4±3,7	10,6±3,7	-0,9±4,9	0,280	0,799
Вариабельность САД сутки, мм рт.ст.	17,7±3,6	15,2±3,4	-2,5±4,1	<0,001	17,5±3,8	17,0±4,1	-0,5±5,8	0,636	0,057
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	13,6±2,6	11,8±2,3	-1,8±3,0	<0,001	14,2±2,6	12,7±2,7	-1,4±3,6	0,020	0,544
SDdn САД	15,1±3,2	14,6±9,6	-1,8±3,9	0,002	15,3±3,1	15,4±3,8	0,1±5,1	0,875	0,049
SDdn ДАД	11,8±2,3	10,2±2,5	-1,6±2,8	0,000	12,4±2,2	11,9±3,1	-0,5±3,8	0,467	0,127
CV САД день	11,1±2,9	13,0±11,0	1,9±11,4	0,585	10,6±2,4	13,1±3,9	2,6±4,4	0,001	0,042
CV ДАД день	13,5±3,3	13,1±3,4	-0,4±4,2	0,525	13,6±3,0	16,1±5,6	2,5±5,4	0,007	0,005
CV САД ночь	10,3±3,0	9,8±3,3	-0,5±4,5	0,459	11,2±3,8	11,2±4,0	0,1±5,8	0,961	0,637
CV ДАД ночь	13,0±3,7	13,1±4,9	0,1±5,7	0,899	14,0±4,9	15,0±5,6	0,9±6,6	0,388	0,522
CV САД сутки	12,7±2,6	12,5±2,6	-0,2±3,2	0,608	12,2±2,7	13,9±3,3	1,7±4,2	0,020	0,018
CV ДАД сутки	15,2±2,9	14,9±2,8	-0,3±3,5	0,513	15,5±3,2	16,7±3,9	1,2±4,5	0,108	0,076

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P_1 – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P_2 – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P_3 – между группами.

Исходно в группе ФК Па/И величина утреннего подъёма САД ≥ 55 мм рт. ст. выявлена у 12 пациентов (23,1%), у 7-ми больных на фоне лечения она уменьшилась до менее 55 мм рт. ст. В группе ФК В/А исходно утренний подъём САД ≥ 55 мм рт. ст. отмечен у 10-ти пациентов (26,3%), на фоне лечения у 6-ти из них он уменьшилась до менее 55 мм рт. ст.

4.2 Динамика толщины стенок и индекса массы миокарда левого желудочка

Исходно ГМЛЖ в группе пациентов, получавших ФК Па/И, выявлена у 26 (50,0%) больных, тогда как в конце периода наблюдения она обнаружена у 17 (32,7%) пациентов ($p=0,111$). В группе ФК В/А исходно было 25 (65,8%) больных с ГМЛЖ, на фоне лечения их количество статистически значимо уменьшилось (15 пациентов, 39,5%, $p=0,039$). Различия между группами оказались статистически не значимы.

Среди пациентов с исходным наличием ГМЛЖ на фоне терапии ФК Па/И и ФК В/А статистически значимо снизились ТМЖП, ТЗС ЛЖ и иММЛЖ (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Динамика толщины стенок ЛЖ и иММЛЖ среди пациентов с исходным наличием ГМЛЖ в группах ФК Па/И и ФК В/А

Группы Показатели	ФК Па/И (n=26)				ФК В/А (n=25)				P ₃
	Исход но	В конце периода наблюдения	$\Delta\%$	P ₁	Исход но	В конце периода наблюдения	$\Delta\%$	P ₂	
ТМЖП, см	1,28 ± 0,20	1,19 ± 0,18	-7,1 ± 7,7	<0,001	1,36 ± 0,19	1,28 ± 0,18	-5,8 ± 5,2	<0,001	0,617
ТСЗ, см	1,02 ± 0,10	0,96 ± 0,07	-5,9 ± 6,9	<0,001	1,08 ± 0,09	0,97 ± 0,11	-10,2 ± 8,8	<0,001	0,100
иММЛЖ (ASE), г/м ²	117,4 ± 15,8	106,5 ± 11,7	-8,7 ± 8,4	<0,001	123,3 ± 19,3	110,8 ± 20,8	-10,3 ± 7,2	<0,001	0,456

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P₃ – между группами.

4.3 Динамика параметров жесткости миокарда

В конце периода наблюдения в обеих группах снизился ИР ЛП, причём показатель в группе ФК В/А статистически значимо (Таблица 4.7). Значимых изменений ИЖ ЛП и ОСС ЛП в группах не выявлено.

На фоне терапии в обеих группах статистически значимо снизился КСЭ ЛЖ, (различия между группами статистически не значимы) (Таблица 4.7). Также в конце периода наблюдения в группе ФК В/А статистически значимо увеличился, а в группе ФК Па/И значимо уменьшился КДЭ ЛЖ, различия между группами статистически значимые (Таблица 4.7). Других статистически значимых изменений параметров жесткости миокарда на фоне лечения обеими ФК не отмечено. При сравнении динамики параметров жесткости миокарда между группами обнаружено статистически значимое ($p=0,03$) отличие по влиянию данных ФК на КДЭ ЛЖ: в группе ФК В/А этот параметр увеличился, хотя и статистически не значимо, а в группе ФК Па/И - уменьшился, хотя также не значимо, однако различия между группами оказались статистически значимыми (Таблица 4.7).

В конце периода наблюдения в группе ФК Па/И общее количество пациентов с ГПС ЛЖ ниже нормы ($-19,7\%$ [130]) практически не изменилось ($75,0\%$ исходно и $71,2\%$ в конце периода наблюдения). В группе ФК В/А исходно количество пациентов, у которых ГПС ЛЖ выходил за пределы нормы, составляло $71,1\%$, а в конце периода наблюдения их количество уменьшилось до $60,5\%$ (изменения статистически не значимы). Различия между группами статистически не значимы.

В группе ФК Па/И в подгруппе пациентов со сниженным исходно 2D-стрейном ($n=39$) данный показатель изначально составлял $-16,52 \pm 2,42\%$, в динамике $-16,43 \pm 2,28\%$ ($\Delta\% = 0,55 \pm 13,51$), данные изменения оказались статистически не значимыми ($p=0,789$). В данной подгруппе в конце периода наблюдения количество пациентов со сниженным 2D-стрейном составило 37 человек, у двоих он нормализовался на фоне АГТ.

В группе ФК В/А в подгруппе пациентов со сниженным исходно 2D-стрейном ($n=27$) данный показатель изначально составлял $-16,14 \pm 2,21\%$, в конце периода наблюдения $-17,30 \pm 2,13\%$ ($\Delta\% = 8,45 \pm 13,35$), эти изменения были статистически значимыми ($p=0,005$). В данной подгруппе в динамике количество пациентов со сниженным стрейном составило 23 человек, у четверых он нормализовался на фоне АГТ.

Таблица 4.7 – Динамика параметров жесткости миокарда в группах ФК Па/И и ФК В/А

Группы Показатели	ФК Па/И (n=52)					ФК В/А (n=38)					P ₃
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Δ%	P ₁	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Δ%	P ₂	
Одномерный стрейн левого предсердия с использованием тканевого доплера, %	55,35±25,77	54,08±17,40	-1,48±22,55	9,49±47,36	0,692	56,80±15,96	56,91±15,04	-0,02±19,42	6,36±40,46	0,995	0,773
Индекс жесткости левого предсердия	0,17±0,09	0,16±0,09	-0,01±0,07	-1,29±40,78	0,244	0,15±0,06	0,15±0,06	0,00±0,07	6,51±44,66	0,990	0,464
Индекс растяжимости левого предсердия	1,62±0,57	1,54±0,54	-0,09±0,57	2,92±43,62	0,338	1,82±0,63	1,49±0,68	-0,41±0,77	-14,33±44,34	0,006	0,106
Продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ по технологии SpeckleTracking, -%	17,89±3,35	17,34±2,82	-0,54±2,58	-1,60±14,00	0,134	17,54±2,92	17,78±2,06	0,23±2,44	3,03±14,60	0,562	0,131
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ, x10 ⁻²	9,99±3,79	9,53±4,41	-0,01±0,03	-4,81±27,37	0,156	8,62±2,72	9,78±4,30	0,01±0,04	14,08±41,38	0,091	0,030
Конечно- систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,96±1,01	3,64±0,92	-0,32±0,83	-5,76±20,68	0,008	4,01±1,12	3,46±0,88	-0,55±0,66	-11,97±15,34	<0,001	0,122
Конечно- диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,17±0,04	0,17±0,05	0,00±0,03	2,92±20,68	0,603	0,16±0,03	0,17±0,03	0,01±0,03	7,79±21,11	0,127	0,309

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P₃ – между группами.

4.4 Динамика параметров жесткости сосудов по данным объемной сфигмометрии

Данные динамики параметров жесткости сосудов по данным объемной сфигмометрии представлены в Таблице 4.8. На фоне терапии в группе ФК Па/И обнаружено статистически значимое снижение показателей R-CAVI, L-CAVI и R-ABI. В группе ФК В/А на фоне лечения статистически значимо уменьшился R-CAVI, в отношении L-CAVI обнаружена сходная тенденция. При сравнении групп между собой статистически значимых различий не обнаружено. В группе ФК Па/И количество пациентов с R-CAVI и/или L-CAVI больше исходно составило 17 человек (32,7%), тогда как конце периода наблюдения - 6 человек (11,5%, $p=0,018$). В группе ФК В/А исходно CAVI больше 9 (R- и/или L-) обнаружено у 12 пациентов (31,6%), тогда как в конце периода наблюдения - у 4-х больных (10,5%, $p=0,049$).

Таблица 4.8 – Динамика параметров жесткости сосудов по данным объемной сфигмометрии в группах ФК Па/И и ФК В/А

Группы	ФК Па/И (n=52)					ФК В/А (n=38)					Р ₃
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Δ%	Р ₁	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Δ%	Р ₂	
R-CAVI	8,20± 1,29	7,58± 1,44	-0,62± 1,24	-6,92± 15,49	0,001	7,97± 1,32	7,33± 1,41	-0,64± 1,64	-5,94± 24,43	0,021	0,817
L-CAVI	8,13± 1,40	7,46± 1,43	-0,66± 1,24	-7,27± 15,64	0,000	7,76± 1,30	7,29± 1,30	-0,46± 1,50	-3,80± 23,30	0,064	0,401
R-ABI	1,04± 0,10	1,00± 0,11	-0,03± 0,10	-2,87± 9,58	0,015	1,00± 0,09	0,97± 0,11	-0,03± 0,13	-2,51± 12,53	0,138	0,881
L-ABI	1,03± 0,08	1,01± 0,11	-0,02± 0,10	-1,96± 9,30	0,101	1,00± 0,09	0,99± 0,10	-0,01± 0,12	-0,43± 12,39	0,587	0,504
R-AI	1,23± 0,31	1,19± 0,28	-0,04± 0,31	-0,17± 24,48	0,373	1,23± 0,32	1,22± 0,66	-0,01± 0,12	5,33± 71,67	0,134	0,686

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Р₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; Р₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; Р₃ – между группами.

4.5 Динамика параметров жесткости сосудов по данным эхокардиографии

На фоне терапии в обеих группах выявлено статистически значимое снижение эффективной артериальной эластичности (Таблица 4.9). При этом в группе ФК Па/И вышеуказанный показатель снизился в большей степени (Таблица 4.9). В группе ФК Па/И в

конце периода наблюдения обнаружено статистически значимое увеличение артериального комплаенса, в отличие от группы ФК В/А, где данный параметр также увеличился, однако статистически не значимо.

Таблица 4.9 – Динамика параметров жесткости сосудов по данным ЭхоКГ в группах ФК Па/И и ФК В/А

Группы Показатели	ФК Па/И (n=52)					ФК В/А (n=38)					P ₃
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Δ%	P ₁	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Δ%	P ₂	
Артериальный комплаенс, мм рт.ст./мл	1,27±0,34	1,54±0,38	0,27±0,38	26,95±38,06	0,001	1,30±0,38	1,43±0,34	0,14±0,42	14,87±28,42	0,052	0,103
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст.	1,82±0,43	1,58±0,36	-0,25±0,40	-11,85±16,29	0,001	1,73±0,35	1,60±0,32	-0,14±0,33	-6,21±19,09	0,016	0,135

Примечания. Данные представлены в виде M±SD. P₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P₃ – между группами.

4.6 Динамика параметров жесткости сосудов по данным суточного мониторинга артериального давления

Динамика параметров жесткости сосудов по данным суточного мониторинга АД представлена в Таблице 4.10. На фоне лечения ФК Па/А статистически значимо снизился индекс ригидности артерий, а на фоне терапии ФК В/А - индекс аугментации (Таблица 4.10). При сравнении групп между собой выявлено статистически значимые (p=0,01) различия по влиянию изучаемых ФК на СПВ: в группе В/А данный параметр статистически снизился, тогда как в группе Па/И практически не изменился.

Таблица 4.10 – Динамика параметров жесткости сосудов по СМАД в группах ФК Па/И и ФК В/А

Группы Показатели	ФК Па/И (n=52)					ФК В/А (n=38)					P ₃
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Δ%	P ₁	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Δ%	P ₂	
Средняя оценочная СПВ в аорте	11,60±1,48	11,88±1,49	0,37±1,48	4,2±15,8	0,090	11,76±1,47	11,24±1,55	-0,45±1,01	-3,56±8,64	0,707	0,010
Индекс ригидности артерий ASI	153,52±29,91	138,29±19,96	-16,66±21,93	-9,2±13,1	0,001	154,17±39,60	138,92±31,43	-14,71±43,16	13,56±138,56	0,243	0,339
Индекс аугментации AIx	-13,84±19,60	-17,51±15,45	-1,80±17,16	19,8±25,2	0,474	-23,03±17,14	-28,94±18,65	-5,17±16,16	23,60±200,58	0,034	0,943
Амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI)	0,371±0,165	0,352±0,190	-0,028±0,224	24,0±11,7	0,396	0,373±0,189	0,411±0,224	0,035±0,320	136,19±546,20	0,316	0,202

Примечания. Данные представлены в виде M±SD. P₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P₃ – между группами. СПВ - скорость пульсовой волны, САД - систолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений, AASI - Ambulatory Arterial Stiffness Index, AIx - Augmentation Index, ASI - Arterial Stiffness Index

4.7 Динамика параметров оценки когнитивных функций

Динамика показателей когнитивных функций на фоне терапии представлена в Таблице 4.11. В обеих группах у пациентов статистически значительно уменьшились время выполнения части В ТМТ, разница во времени между временем выполнения части В и части А ТМТ, время выполнения 3 части теста Струпа и КИ. Также в обеих группах в конце периода наблюдения пациенты стали называть большее количество слов в тесте 10 слов при непосредственном и при отсроченном воспроизведении, в тестах литеральных и категориальных ассоциаций (все различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем). На фоне лечения обеими ФК статистически значительно увеличился средний балл теста МоСА. Статистически значимых различий в степени улучшения результатов когнитивных тестов между группами не выявлено.

4.8 Результаты корреляционного анализа в группах фиксированной комбинации периндоприл аргинин/индапамид и фиксированной комбинации валсартан/амлодипин

Группа ФК Па/И. В группе пациентов, получавших лечение ФК Па/И, нами проведен корреляционный анализ между изменением параметров суточной вариабельности АД и динамикой параметров толщины стенок ЛЖ, жесткости миокарда и сосудов, результатов когнитивных тестов. Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между Δ вариабельности САД в период сна (SD и CV) с уменьшением времени выполнения части 3 теста Струпа и разницы во времени выполнения части 3 и части 2 теста Струпа (КИ) (Рисунки 4.4А, 4.4Б, 4.5А, 4.5Б). Других статистически значимых корреляций в данной группе не выявлено.

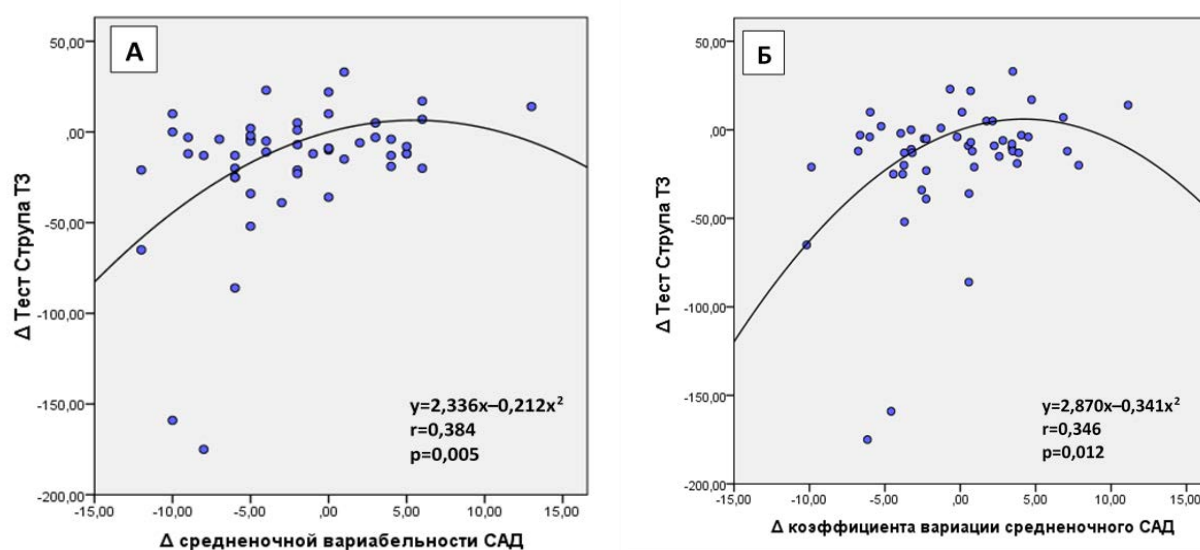


Рисунок 4.4 – Корреляции между Δ вариабельности САД (SD – А, коэффициент вариации CV – Б) в период сна и Δ времени выполнения части 3 теста Струпа (группа ФК Па/И)

Таблица 4.11 – Динамика параметров оценки когнитивных функций на фоне терапии ФК Па/И и ФК В/А

Показатели	ФК Па/И (n=52)				ФК В/А (n=38)				P ₃
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	P ₁	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	P ₂	
ТМТ часть А, сек	38,9±13,1	38,5±14,9	-0,4±11,8	0,788	39,5±17,6	38,6±15,7	-0,1±12,4	0,641	0,845
ТМТ часть В, сек	115,0±39,8	91,1±24,5	-23,9±34,7	<0,0001	114,7±37,0	96,3±26,5	-18,3±32,3	0,001	0,442
ТМТ часть В - часть А, сек	76,0±40,1	53,2±23,1	-22,9±36,6	<0,0001	75,2±32,8	57,7±20,1	-17,5±31,8	0,002	0,466
МоСА, баллы	28,3±1,6	29,3±1,3	1,0±1,7	<0,0001	28,4±1,3	29,4±1,2	0,9±1,7	0,001	0,903
Литеральные ассоциации, количество слов	11,9±3,9	14,1±4,2	2,2±3,6	<0,0001	11,7±3,4	13,2±3,2	1,5±3,8	0,020	0,339
Категориальные ассоциации, количество слов	7,1±2,3	8,8±2,7	1,7±2,7	<0,0001	7,3±2,5	9,5±2,9	2,2±2,9	<0,0001	0,436
Струп 1 часть, сек	52,1±8,6	49,0±9,9	-3,0±11,9	0,072	52,0±9,9	49,3±9,8	-2,7±10,9	0,135	0,894
Струп 2 часть, сек	65,6±10,9	63,8±8,2	-1,8±8,7	0,152	66,1±13,1	66,8±13,4	0,7±12,4	0,716	0,265
Струп 3 часть, сек	128,2±42,7	111,6±19,0	-16,6±36,7	<0,0001	117,0±28,1	108,0±28,4	-9,0±21,3	0,013	0,472
Коэффициент интерференции	62,6±37,2	47,8±17,4	-14,9±35,1	0,001	50,9±19,2	43,1±22,0	-8,9±20,4	0,011	0,621
Непосредственное воспроизведение, количество слов	5,4±1,6	6,5±1,3	1,1±1,3	<0,0001	5,7±1,3	6,5±1,2	0,7±1,2	0,001	0,206
Отсроченное воспроизведение, количество слов	6,2±1,7	7,3±1,6	1,1±1,8	<0,0001	6,3±2,1	6,9±1,7	0,7±1,6	0,006	0,424

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. P₁ – по сравнению с исходными данными для группы ФК Па/И; P₂ – по сравнению с исходными данными для группы ФК В/А; P₃ – между группами.

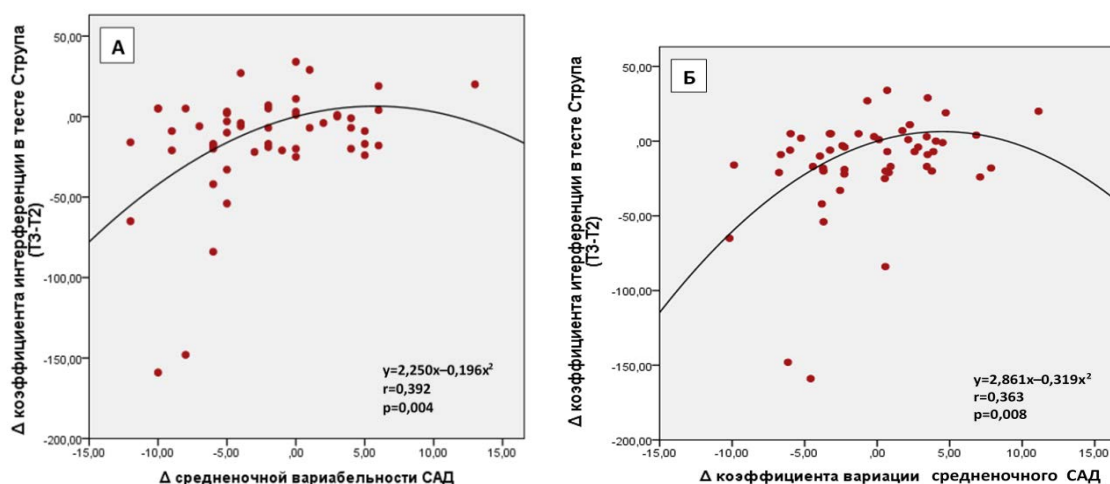


Рисунок 4.5 – Корреляции между Δ вариабельности САД (SD – А, коэффициент вариации CV – Б) в период сна и Δ коэффициента интерференции в тесте Струпа (разница времени выполнения части 3 и части 2) (группа Па/И)

Группа ФК В/А. В группе пациентов, получавших терапию ФК В/А нами проведен корреляционный анализ между изменением параметров суточной вариабельности АД и динамикой параметров толщины стенок ЛЖ, жесткости миокарда и сосудов, результатов когнитивных тестов. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между Δ вариабельности САД в период сна (показатели SD и CV) с уменьшением иММЛЖ, а также Δ среднесуточной вариабельности ДАД (показатели SD и CV) и уменьшением толщины межжелудочковой перегородки (группа ФК В/А) в подгруппе пациентов с исходной ГЛЖ (Рисунки 4.6А, 4.6Б, 4.7А, 4.7Б). Других статистически значимых корреляций в данной группе не выявлено.

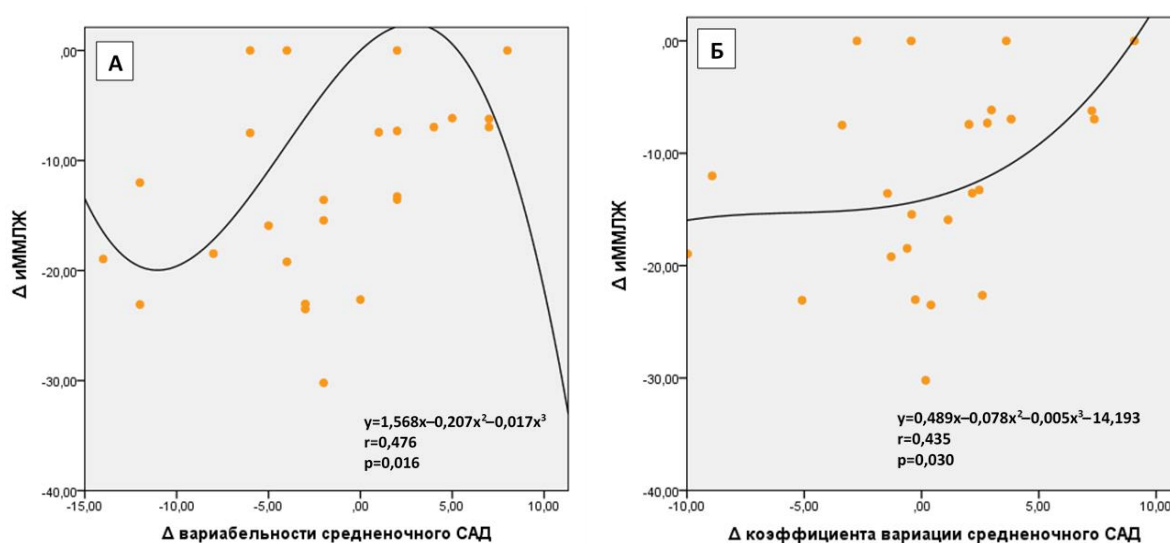


Рисунок 4.6 – Корреляции между Δ вариабельности САД (SD – А, CV – Б) в период сна и Δ иММЛЖ (группа ФК В/А) в подгруппе пациентов с исходной гипертрофией левого желудочка

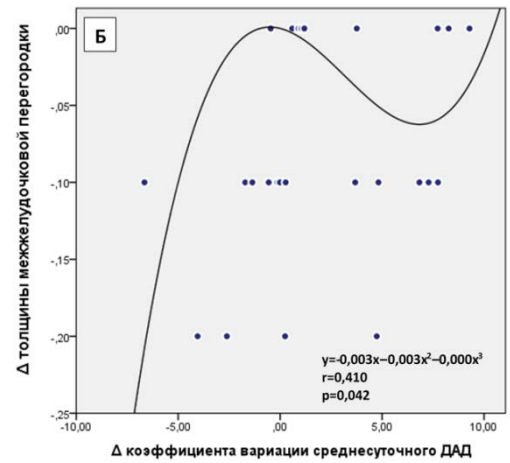
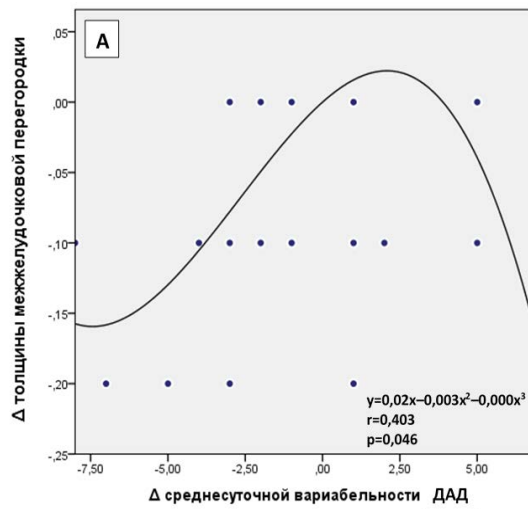


Рисунок 4.7 – Корреляции между Δ среднесуточной вариабельности ДАД (А - SD, Б - коэффициент вариации, CV) и Δ толшины межжелудочковой перегородки (группа ФК В/А) в подгруппе пациентов с исходной гипертрофией миокарда левого желудочка

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1 Сравнительный анализ пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и контрольной группы здоровых лиц

Параметры СМАД. При оценке вариабельности АД по данным СМАД у пациентов с АГ нами выявлены статистически значимо более высокие показатели вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время (SD), суточная вариабельность САД и ДАД (SD и SDdn). В отношении показателя CV выявлена сходная тенденция.

В настоящее время вариабельность АД признана новым ФР у пациентов с АГ: повышенная вариабельность АД в периоды бодрствования и сна является предиктором повышенного риска развития осложнений АГ [18,19]. Так, G. Mancía и соавт. [19] продемонстрировали статистически значимую зависимость между риском сердечно-сосудистой и общей смерти и вариабельностью АД (SD) в дневное и ночное время после поправки на наличие других факторов риска. Имеются данные о том, что повышенная вариабельность АД (в течение суток, в периоды бодрствования и сна) также ассоциирована с ПОМ (сердца, сосудов, головного мозга, почек), причем независимо от уровня АД [5-7, 38-57], что будет подробно рассматриваться далее. Учитывая, что в нашем исследовании была обнаружена статистически значимая бóльшая суточная вариабельность САД и ДАД (в период сна и бодрствования - SD и SDdn), в обследованной нами выборке пациентов с АГ среднего возраста с начальными стадиями эссенциальной АГ, можно говорить о наличии повышенного риска ССО уже на ранних стадиях АГ, у пациентов с небольшой длительностью заболевания.

Подобные результаты описаны в исследовании Q.Q. Zhang и соавт. [5], в котором у пожилых пациентов с АГ (n=146) авторы выявили статистически значимые большие значения суточной вариабельности САД (SD) ($p < 0,001$) и вариабельности САД в период бодрствования (SD) ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (n=51). В работе В.П. Носова и соавт. [71] с участием 201 пациента 65-88 лет с неосложненной АГ (средняя длительность заболевания $12,4 \pm 0,6$ года) и 30 человек контрольной группы (сопоставимых по полу и возрасту), при анализе СМАД отмечено статистически значимое повышение вариабельности САД за сутки, а также в периоды сна и бодрствования (SD) в среднем на одну треть по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,001$), также у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой, хотя и в меньшей степени, обнаружено статистически значимое увеличение вариабельности ДАД (SD) в указанные временные промежутки ($p < 0,05$). Вышеуказанные факты сопоставимы с результатами нашего исследования, несмотря на более пожилой контингент обследованных пациентов в обоих цитируемых исследованиях. Н.В.Сидоровой [163] проводилось изучение

вариабельности АД у пациентов с эссенциальной АГ и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. В исследовании принимало участие 125 человек, среди которых 70 больных эссенциальной АГ и сахарным диабетом, 20 пациентов с сахарным диабетом без АГ, 20 - с эссенциальной АГ без нарушений углеводного обмена, а также 15 здоровых лиц (средний возраст пациентов $54,2 \pm 0,9$ года). По результатам анализа суточной вариабельности у пациентов с АГ и сахарным диабетом, больных сахарным диабетом без АГ и пациентов с эссенциальной АГ отмечались статистически значимые более высокие, в сравнении со здоровыми лицами, значения SD и CV САД и ДАД в течение суток, а также в дневные и ночные часы ($p < 0,05$). В группе больных АГ с сахарным диабетом вариабельность АД статистически значимо была больше, чем у больных только сахарным диабетом и пациентов только с АГ, что подчеркивает вклад во влияние на вариабельность АД такой значимой сопутствующей патологии как сахарный диабет 2 типа. В работе А.А. Кастанаян и соавт. [6] также сообщается о большей вариабельности АД у пожилых пациентов с АГ 1-2 степени по сравнению со здоровыми лицами. Хотелось бы уточнить, что в данное исследование было включено 122 пациента старше 65 лет, из них 84 пациента с АГ 1-2 степени и 38 человек сопоставимых по полу и возрасту без АГ. Пациенты с АГ были разделены на 2 группы: 1-я группа включала в себя 45 человек с выявлением АГ после 65 лет (средний возраст $71,7 \pm 2,6$ года), 2-я группа — 39 человек с выявлением АГ до 65 лет (средний возраст $68,4 \pm 2,4$ года). В обеих группах пациентов с АГ показатели вариабельности АД были выше, чем у пациентов контрольной группы. Однако в 1-й группе по сравнению со 2-й группой также большинство параметров, характеризующих вариабельность АД, были статистически значимо выше ($p < 0,05$). Таким образом, повышенная суточная вариабельность АД чаще всего наблюдалась у больных с дебютом АГ в возрасте старше 65 лет. В исследовании С.В. Ляминой и соавт. [164] участвовали пациенты более молодого возраста по сравнению с нашим исследованием и небольшой длительностью АГ. Так, обследованы 44 пациента с АГ I стадии 1 степени, в возрасте 20-45 лет (средний возраст $31,9 \pm 1,1$ лет), с длительностью АГ менее 5 лет (средняя длительность $2,1 \pm 0,2$ лет) без сопутствующих заболеваний, группу контроля составили 12 человек, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой. У всех пациентов отмечалось повышение вариабельности САД и ДАД в дневные часы, у части пациентов - повышение вариабельности САД и ДАД в течение суток, тогда как повышения вариабельности АД в период сна отмечено не было. Выявленные особенности, вероятно, связаны с молодым возрастом исследуемых лиц по сравнению с обследованным нами контингентом.

В нашей работе статистически значимых различий между группами по типу суточного профиля АД выявлено не было. В группе пациентов с АГ и в контрольной группе здоровых лиц преобладал нон-диппер-тип суточного профиля АД (41% и 43% пациентов, соответственно).

Известно, что у больных АГ с нон-диппер-типом суточного профиля повышен риск развития коронарных и церебро-васкулярных осложнений, а также смертности [165,166].

По сравнению с контрольной группой здоровых лиц, в группе пациентов с АГ в настоящем исследовании были статистически значимо выше величина утреннего подъема САД и ДАД ($p<0,001$) и скорость утреннего подъема ДАД ($p<0,05$). Ранее также сообщалось, что для больных эссенциальной АГ, особенно на ранних стадиях заболевания, характерна большая величина и скорость утреннего подъема АД по сравнению со здоровыми лицами [167]. У пациентов с АГ, в силу имеющихся патологических изменений сосудистой стенки, данный факт имеет большее прогностическое значение [167]. В этот период времени происходит наибольшее число инфарктов миокарда и инсультов, аритмий, которые могут быть причиной внезапной смерти у больных с АГ даже без ишемической болезни сердца (ИБС). Это связано с активацией всех нейрогуморальных систем и запуска реакций, приобретающих при АГ патологический характер (повышение агрегации тромбоцитов, снижение фибринолиза, повышение тонуса сосудов, активация симпато-адреналовой системы и др.), что увеличивает риск ССО [168].

С результатами нашего исследования сопоставимы данные работы Н.С. Кузнецова и соавт. [169]. Авторами установлено, что у пациентов с АГ II стадии 1-3 степени ($n=135$, средний возраст $55,2\pm0,74$ года) величина утреннего подъема САД и ДАД статистически значимо превышает величину утреннего подъема САД и ДАД у здоровых лиц ($n=40$) на 44,5% и 63,1%, соответственно, а скорость утреннего подъема САД и ДАД - на 84,4% и 143,8%, соответственно. По данным Е.Н. Багдулиной и соавт. [170] у пациенток с нелеченной АГ 1-3 степени (52 женщины в возрасте 18-40 лет, средний возраст $34,3 \pm 0,53$ года, длительность АГ от 6 месяцев до 8 лет, в среднем $4,5 \pm 0,8$ года) выявлены нормальные величины утреннего подъема САД и ДАД, но повышенные скорости утреннего подъема САД и ДАД. Сравнения со здоровыми лицами авторы не проводили.

Поражение сердца как органа-мишени АГ. ГЛЖ рассматривается как поражение сердца как органа-мишени АГ и ассоциируется с увеличением риска ССО (внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, инсульт) и смертности [171,172].

По результатам нашего исследования выявлено, что толщина стенок ЛЖ (ТМЖП, ТЗС) и ИММЛЖ в группе пациентов с АГ были статистически значимо больше ($p<0,001$), чем у здоровых лиц, ГЛЖ у больных АГ выявлена в 57% случаев. Наличие ГЛЖ позволяет отнести пациента к категории так называемого высокого риска ССО. Установлено, что увеличение ИММЛЖ на 100 г ассоциируется с возрастанием риска смертности от различных причин более чем в 2 раза, а при увеличении толщины задней стенки левого желудочка на 0,1 см - в 7 раз. [173]. В обсервационном исследовании P. Verdecchia и соавт. [174], в котором приняли участие 430 пациентов с неосложненной АГ (средний возраст 48 лет), было установлено, что частота

кардиоваскулярных осложнений в группе больных, ИММЛЖ которых превышал 125 г/м^2 , был почти в 2,5 раза выше таковой у лиц с нормальным ИММЛЖ, составив 3,9 случая на 100 человеко-лет (в группе контроля – 1,6 случая на 100 человеко-лет).

При оценке эхокардиографических параметров ГЛЖ у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами подобные данным нашего исследования результаты получены, в частности, в исследовании Л.Л. Кириченко и соавт. [175]. Ими было обследовано 96 больных АГ (длительность от 1 года до 20 лет), не получавших ранее АГТ, и 44 практически здоровых лиц (средний возраст 46 ± 7 лет). В зависимости от степени повышения АГ, пациенты с АГ были разделены на 3 группы. При оценке ЭхоКГ у пациентов с АГ по сравнению с контролем, что ИММЛЖ и относительная толщина стенок ЛЖ статистически значимо больше и нарастают по мере увеличения степени АГ. Показатели ИММЛЖ (значения медианы; 25 и 75 перцентили) в группе здоровых лиц составил 68 (63,75) г/м^2 , в группе пациентов с АГ 1 степени - 86 (76,92) г/м^2 , с АГ 2 степени - 82 (75,111) г/м^2 ; с АГ 3 степени - 134 (105, 146) г/м^2 [175].

Патогенез ремоделирования миокарда при АГ включает в себя несколько процессов; с одной стороны - это ответ клеток миокарда на повреждающую перегрузку сердечно-сосудистой системы давлением, с другой стороны - это процесс, связанный с нарушением межклеточного транспорта ионов, опосредованного нейрогуморальными изменениями [176]. Среди гуморальных нарушений, участвующих в процессах ремоделирования, главная роль отводится патологической активации РААС и симпатoadреналовой системы. В результате в процесс ремоделирования вовлекаются все виды клеток миокарда (миоциты, интерстициальные клетки, сосудистый эндотелий). При начальных изменениях увеличивается размер кардиомиоцитов, происходит изменение их клеточных структур (миофибрилл, митохондрий, ядер), что в последствии изменяет их клеточную организацию, приводя к уменьшения количества сократительных элементов и нарушая параллельное расположение саркомеров. В дальнейшем изменяется морфологический субстрат миокарда – происходит увеличение содержания коллагена и фиброзной ткани, усиливается пролиферации фибробластов под влиянием ангиотензина II, эндотелина-1 и альдостерона. Происходит ремоделирование коронарных сосудов с нарушением их упруго-эластичных свойств и развитием периваскулярного фиброза. Миокардиальный фиброз приводит к уменьшению коронарного резерва, развитию ишемии миокарда в поздних стадиях АГ и приводит к учащению случаев желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий, инфарктов миокарда и внезапной коронарной смерти [176].

Среди прочих эхокардиографических характеристик нами были оценены такие параметры как КДР и КСР ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ, ударный объем, фракция выброса, передне-задний размер ЛП и объем ЛП, передне-задний размер правого желудочка и объем правого предсердия, диаметр корня аорты. Данные параметры обследованных лиц статистически

значимо не различались в группе пациентов с АГ и в контрольной группе здоровых лиц. Ю.С. Малова и А.Н. Куликова [177] обследовали 309 пациентов с АГ (средний возраст $42 \pm 0,6$ лет) и 105 здоровых лиц (средний возраст $41,6 \pm 1,0$ лет). КСР и КДР ЛЖ, а также КСО и КДО ЛЖ среди пациентов с АГ и у контрольной группы статистически значимо не отличались, однако выявлены статистически значимые различия передне-заднего размера ЛП у пациентов с АГ ($3,8 \pm 0,04$ мм) по сравнению с контролем ($3,5 \pm 0,07$ мм) ($p < 0,05$). В.В. Савич и О.А. Алевохиной [178] у пожилых женщин ($n=100$, $67,4 \pm 2,3$ года) с АГ 1-2 степени выявили статистически значимое увеличение КСР, КДР, КСО и КДО ЛЖ по сравнению с контрольной группой (25 здоровых женщин того же возраста). Выявленные различия обусловлены большей длительностью АГ ($9,2 \pm 1,6$ г.). Статистически значимых различий в значениях ФВ, УО, размеров ЛП, правого желудочка и правого предсердия между группами не выявлено.

Наибольший интерес представляет выявленный нами факт, что у пациентов среднего возраста с относительно короткой длительностью АГ ($5,5 \pm 4,3$ лет) ГПС ЛЖ был статистически значимо ($p=0,001$) ниже (по абсолютной величине) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Кроме того, количество пациентов с ГПС ЛЖ ниже (по абсолютной величине) нормативного значения $-19,7\%$ [130] было статистически значимо ($p=0,003$) больше в группе больных АГ, по сравнению с контрольной группой ($73,0\%$ и $30,2\%$, соответственно). Известно, что продольная деформация ЛЖ наиболее чувствительна к ранним изменениям в миокарде, в том числе при АГ [179]. Продольные волокна в основном это субэндокардиальные волокна, а для ГЛЖ характерна субэндокардиальная дисфункция вследствие фиброза и микрососудистых нарушений, при этом снижение продольной деформации затрагивает и гипертрофированные, и негипертрофированные сегменты миокарда [179-181]. Согласно исследованию S.Yuda и соавт. [182] максимальная продольная деформация у больных АГ с ГЛЖ уменьшается, что сопоставимо с полученными данными нашего исследования. В исследование О.А. Марсальской и В.С. Никифорова [183] показано, что показатели глобальной продольной деформации в группе здоровых лиц ($n=20$) не выходили за пределы нормальных значений (в среднем $-20,1 \pm 2,0\%$), а у пациентов с АГ 1-2 степени ($n=45$, средний возраст $45 \pm 7,6$ г.) и пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, статус курения, повышение общего холестерина, ожирение, наличие депрессии по шкале Бека) без АГ ($n=35$) по сравнению со здоровыми лицами происходит изменение средних значений продольной деформации ($p < 0,05$). В работу были включены люди трудоспособного возраста (20–59 лет). Поэтому можно полагать, что наличие изменения нормативного значения ГПС ЛЖ в контрольной группе здоровых лиц в нашем исследовании в $30,2\%$ случаев связано с наличием у них факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящей работе мы также рассчитывали ДЭ, КСЭ и КДЖ ЛЖ, однако статистически значимых различий данных показателей между группой пациентов с АГ и здоровыми лицами получено не было. В исследованиях с использованием различных индексов установлено, что систолическая сосудистая и желудочковая ригидность увеличиваются с возрастом и чаще наблюдается у женщин [62]. В работе В. Borlaug и соавт. [64] с участием трех когорт пациентов (с АГ без ХСН (n=719, средний возраст 66 лет), с ХСН с сохранной фракцией выброса (n=244, из них 96% больные с АГ, средний возраст 66 лет), здоровые лица (n=617, средний возраст 57 лет)) показатели КСЭ были одинаково повышены при сравнении со здоровыми добровольцами как у больных с ХСН с сохранной фракцией выброса, так и у пациентов с АГ без ХСН. У пациентов с АГ увеличение КСЭ сочеталось с усилением деформации ЛЖ и увеличением фракции укорочения эндокарда и средних слоев миокарда ЛЖ, в то время как в группе с сохранной фракцией выброса данные показатели были снижены.

Оценка структурно-функционального состояния ЛП у пациентов с эссенциальной АГ также имеет весьма важное значение с точки зрения степени вовлеченности этой камеры сердца в общий процесс ремоделирования миокарда и прогнозирования кардиоваскулярных осложнений. АГ сопровождается структурными изменениями ЛП (дилатацией), создающими предпосылки для возникновения ФП [184].

Нами выявлен статистически значимо ($p < 0,05$) больший индекс жёсткости ЛП в группе пациентов с АГ, в отличие от контрольной группы здоровых лиц. В свою очередь статистически значимых различий между группами в значениях ОСС ЛП, ИР ЛП выявлено не было. В исследовании А. D'Andrea и соавт. [185], где для сравнительной оценки функции ЛП использовалась технология SpeckleTracking, выявлено, что при наличии ГЛЖ (обследовано 40 пациентов с АГ старше 40 лет и 25 здоровых добровольцев) пиковая систолическая деформация по всем проанализированным сегментам ЛП была значительно ($p < 0,0001$) снижена. Также в одной из работ, посвященной изучению ранних изменений ЛП у пациентов с бессимптомной АГ [182,186], было показано, что при сохранной фракции выброса ЛЖ происходит изменение структуры и функции ЛП (продольная систолическая деформация ЛП, индекс объема ЛП). В исследовании О.А. Марсальской и В.С. Никифорова [183], выявлено, что у пациентов с АГ ($15,1 \pm 2,7\%$) и у пациентов без АГ ($16,4 \pm 2,2\%$), но с наличием факторов сердечно-сосудистого риска происходит значимое снижение показателей деформации ЛП по сравнению с контрольной группой ($25,1 \pm 1,7\%$), $p < 0,05$. Отсутствие статистически значимых различий ряда параметров жесткости ЛП (ОСС ЛП, ИР ЛП) в группе пациентов с АГ в нашем исследовании, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, можно объяснить тем, что в настоящее исследование включались пациенты среднего возраста (40-65 лет) с относительно короткой длительностью АГ, на самых ранних стадиях ремоделирования миокарда.

Параметры жесткости сосудов. Повышение артериальной ригидности и уровня АД взаимосвязаны: повышение жесткости артериальных сосудов может способствовать развитию АГ и наоборот, повышенный уровень АД, влияя на сосудистую стенку, может приводить к повышению артериальной ригидности [187]. Установлено, что артериальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности у больных АГ [1,12]. В нашей работе были рассчитаны параметры жёсткости системного сосудистого русла с помощью нескольких инструментальных методов: по данным эхокардиографии, СМАД и объемной сфигмографии.

Для характеристики ригидности артерий с помощью рутинного эхографического исследования рассчитывали следующие параметры эффективная артериальная эластичность и артериальный комплаенс с применением соответствующих формул [136,141]. В нашем исследовании установлено, что в группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц был статистически значимо больше показатель эффективной артериальной эластичности ($p=0,001$) и статистически значимо меньше артериальный комплаенс ($p<0,001$). Подобные результаты закономерны для пациентов с АГ с учётом формул расчета эффективной артериальной эластичности и артериального комплаенса. Имеет место прямая взаимосвязь уровня САД с эффективной артериальной эластичностью и обратная взаимосвязь с артериальным комплаенсом. В работе Ю.Э. Терегулова и А.Э. Терегулова [188] проводилась оценка жесткости артериальной системы с помощью математических моделей сердечно-сосудистой системы на основе упругого резервуара Франка с целью количественной оценки интегральной жесткости артериальной системы. В исследование вошли 64 пациента с АГ без сопутствующих заболеваний сердца и почек в возрасте 18-77 лет (средний возраст $48,9\pm 12,4$ лет), а также 35 здоровых лиц (21-45 лет, средний возраст $25,2\pm 6,17$ лет). Одним из параметров оценки упруго-эластичных свойств артериальной стенки использовали показатель системной упругости, определяемый по формуле ПД/УО (дин/мл) (показатель, обратный исследуемому нами показателю артериального комплаенса). Показаны большие значения ($p<0,001$) системной упругости (1101 ± 351 дин/мл) у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой (868 ± 175 дин/мл), что сопоставимо с данными нашего исследования. Также представляют интерес результаты исследования М.А. Гайдес [189] с участием 20 здоровых добровольцев (группа контроля) и двух групп больных АГ (24 пациентов с неосложненной АГ и 60 больных с АГ и хронической сердечной недостаточностью). В результате проведенного исследования выявлено уменьшение артериального комплаенса у пациентов с АГ ($1,73\pm 1,3$ мл /мм рт.ст.) по сравнению с контрольной группой ($2,18 \pm 0,18$ мл /мм рт.ст., $p<0,005$), причём в большей степени у пациентов с АГ, осложнённой сердечной недостаточностью ($0,85\pm 0,8$ мл /мм рт.ст., $p<0,005$).

Среди параметров жесткости сосудов по данным суточного мониторинга АД нами были исследованы следующие показатели, рассчитанные с помощью программного обеспечения «Vasotens 24»: средняя оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}); оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), приведенная к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин, индекс ригидности артерий (ASI), мм рт.ст.; индекс ригидности артерий (ASI), мм рт.ст., приведенный к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин, индекс аугментации (AI_x); индекс аугментации (AI_x), приведенный к ЧСС 75 уд/мин; амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI). «Золотым стандартом» оценки артериальной ригидности считается определение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) - Pulse Wave Velocity (PWV) [190]. Известно, что СПВ как критерий ригидности сосудистой стенки обладает высокой прогностической значимостью в развитии АГ и ее осложнений [191, 192, 73]. Исследование HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording VEnetia STudy) [193] показало, что жесткость артериальной стенки повышена уже на ранней стадии АГ: СПВ в группе больных с АГ была выше по сравнению с контрольной группой ($9,0 \pm 3,1$ м/сек против $7,9 \pm 1,3$ м/с), хотя различия не достигло уровня статистической значимости. В нашем исследовании в группе пациентов среднего возраста с ранними стадиями эссенциальной АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц показатели PWV_{ao}, PWV_{ao}, приведенная к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд./мин. были статистически значимо больше.

Сходные данные получены также в исследовании С.В. Недогоды и соавт. [194]: при сравнении со здоровыми лицами ($n=55$, средний возраст $38,5 \pm 6,7$ лет) у больных с АГ 1-3 степени ($n=113$, средний возраст $62,7 \pm 10,8$ лет) выявлено статистически значимое увеличение каротидно-фemorальной СПВ на 42,2% ($p < 0,05$). В диссертационное исследование Л.И. Гусаковской [195] было включено 109 больных с АГ 1–2-й степени 20-60 лет (в среднем $49,6 \pm 8,7$ лет) и 47 пациентов с АГ 1–2-й степени старше 60 лет (средний возраст $67,4 \pm 4,0$ года), а также 90 лиц с нормальным АД, сопоставимые с больными АГ по полу и возрасту. СПВ в аорте аналогично нашему исследованию определялся по данным СМАД с помощью прибора BPLab МнСДП-3 («Петр Телегин», Россия) и программного обеспечения «Vasotens 24». В этом исследовании, также как и в нашем, у больных АГ установлены статистически значимо более высокие показатели СПВ в аорте и AI_x по сравнению с лицами с нормальным АД ($p < 0,05$).

В последних рекомендациях по ведению пациентов с АГ границей нормы, рекомендованной для оценки СПВ, является значение 10 м/с. [1]. По данным нашего исследования количество пациентов со средней оценочной СПВ в аорте ≥ 10 м/с было статистически значимо больше в группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (82,0 % и 59,3%, соответственно), что косвенно свидетельствует об увеличении артериальной ригидности у пациентов с АГ. Тот факт, что у здоровых пациентов имеет место

также повышение $PWV_{ao} \geq 10$ м/с, объясняется наличием в данной группе исследуемых лиц с повышенной массой тела (17,4%), гиперхолестеринемией (62,8%) и курильщиков (19%), что также приводит к структурно-функциональным изменениям сосудистой стенки.

Индекс жесткости артериальной стенки (ambulatory arterial stiffness index — AASI) коррелирует со скоростью распространения пульсовой волны по аорте, ПД, индексом аугментации. В крупном проспективном исследовании Dublin Outcome Study [196] продемонстрировано, что этот показатель информативнее традиционных факторов риска и ПД для оценки риска ССО. Еще один перспективный показатель, который можно оценивать с помощью СМАД - индекс ригидности плечевых артерий (arterial stiffness index - ASI) [197]. Показана корреляция высоких значений ASI с традиционными ФР развития атеросклероза, повышенным ПД и маркерами нарушения функции эндотелия [197]. По данным нашего исследования статистически значимых различий между группами в значении амбулаторного индекса ригидности сосудов (AASI) не выявлено. Однако индекс ригидности артерий ASI и индекс ригидности артерий ASI, приведенный к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд./мин., были статистически значимо ($p < 0,001$) меньше в контрольной группе по сравнению с группой пациентов с АГ. Подобные данные были получены в исследовании И.Б. Матросовой и соавт. [198]: у пациентов с АГ I-II стадии 1-2 степени ($n=22$, средний возраст $47,5 \pm 6,9$ лет) отмечено увеличением ASI ($142,2 \pm 21,2$ мм рт. ст.) по сравнению со здоровыми лицами ($n=34$, средний возраст $47,1 \pm 7,1$ лет) $-129,0 \pm 12,2$ мм рт.ст., $p < 0,02$. PWV_{ao} также была статистически значимо ($p < 0,02$) больше у больных АГ ($8 (7,7; 8,8)$ м/с), чем у здоровых лиц ($7,5 \pm 0,4$ м/с). Таким образом, ещё раз подчеркнута ухудшение демпфирующей функции сосудов у больных АГ 1-2 степени, проявляющееся увеличением СПВ в аорте и индекса ригидности артерий. Не менее информативные данные получены Т.А.Аксеновой и соавт. [199]: выявлено статистически значимое увеличение показателей ASI ($144 (132-166)$ мм рт.ст.) и AASI ($0,358 (0,294-0,403)$) у больных АГ (средний возраст $53 (46-61)$ лет) по сравнению со здоровыми лицами (средний возраст $50,5 (37-62)$ лет) (ASI - $134 (127-138)$ мм рт.ст., AASI - $0,231 (0,118-0,256)$).

Кроме того, о ригидности артерий дает представление такой важный показатель центрального АД, как индекс аугментации (AIx), характеризуя отраженную систолическую волну, он может выступать важным индикатором механической перегрузки сердечно-сосудистой системы, ведущей к АГ, ГЛЖ и ССО [200]. При сравнении средних значений AIx и AIx, приведенного к ЧСС 75 уд/мин, в нашей работе выявлены статистически значимые различия между обследованными пациентами с АГ ($-18,0 \pm 19,3\%$ и $-19,3 \pm 19,0\%$, соответственно) и здоровыми лицами контрольной группы ($-25,0 \pm 19,0$ и $-26,4 \pm 19,9$, соответственно) ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о повышении тонуса периферических артериол у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ. Это согласуется

с выявленными ранее другими авторами нарушениями артериоловеноулярного соотношения у больных АГ [201]. В исследование Л.А. Панченковой и соавт. [201] были включены 54 пациента с АГ, в том числе 17 пациентов с АГ и метаболическим синдромом (средний возраст $48,0 \pm 5,8$ г.), и здоровые лица ($n=19$, средний возраст $45,0 \pm 12,7$ г.). Индекс ригидности плечевых артерий (ASI) в группе пациентов с АГ и метаболическим синдромом составил $147,3 \pm 24,2$ мм рт.ст., что статистически ($p=0,04$) значимо превышало значение ASI у здоровых лиц ($131,9 \pm 18,6$ мм.рт.ст.). Однако, при сравнении средних значений AIx результаты оказались статистически не значимыми у пациентов с АГ и метаболическим синдромом ($-24,7 \pm 19,6$ %) по сравнению со здоровыми лицами ($-33,7 \pm 21,7\%$).

Японскими учеными для оценки жесткости артериальной стенки предложен новый показатель - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), который не зависит от уровня АД обследуемого [202] В обзоре K. Shirai и соавт. [203] приводятся накопленные к настоящему времени данные о клинической значимости индекса CAVI при различных заболеваниях, в том числе при АГ. Нормативные значения CAVI для каждого пациента рассчитываются по формулам, включающим пол и возраст, но патологическим значением CAVI, свидетельствующим о высоком риске развития коронарного атеросклероза, принято считать ≥ 9 . [203]. Индекс CAVI более 9 отражает предел жесткости сосудистой стенки, после которого формируется качественно новое состояние сосудистой системы, когда демпфирующая функция аорты уже не обеспечивает достаточный перевод энергии систолы в энергию диастолы. Это приводит к повышению центрального САД и существенной нагрузке на левый желудочек, к снижению ДАД и нарушению коронарного кровотока, что в целом существенно увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности [204-206]. Согласно результатам нашего исследования в группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц показатели R-CAVI и L-CAVI были статистически значимо больше. Количество пациентов со значением CAVI $> 9,0$ в контрольной группе (7%) было статистически значимо меньше по сравнению с группой больных АГ (27%), что сопоставимо с данными ранее проведенных работ о наличии ремоделирования сосудов у больных АГ даже на ранней стадии [202-204].

Кроме индекса CAVI аппараты, реализующие этот метод, позволяют получить ряд дополнительных параметров жесткости артериальной стенки, имеющих клиническое значение: лодыжечно-плечевой индекс (ABI), индекс аугментации (AI), которые также были проанализированы в настоящей работе. В последние годы установлено, что высокий индекс аугментации AI является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [207, 208]. По результатам нашего исследования показатель R-AI в группе пациентов с АГ был статистически значимо выше ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Индекс ABI (лодыжечно-плечевой индекс давления) отражает степень стеноза или окклюзии артерий

нижних конечностей в результате атеросклероза, и является скрининговым тестом для оценки состояния периферических артерий у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий. [209-211.]. В нашей работе статистически значимых различий между группами пациентов с АГ и контрольной группой здоровых в значениях R-ABI и L-ABI не выявлено в связи с особенностями выборки пациентов (отсутствие пациентов с доказанным стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей).

Результаты настоящей работы, в отношении индексов ригидности артерий, полученные с помощью объемной сфигмографии, сопоставимы с данными ряда исследований [212, 213]. Так, согласно данным А.Е. Носовым и соавт. [212] в группе больных АГ (34 пациента, некурящие, без абдоминального ожирения, средний возраст $36,1 \pm 6,5$ года) наблюдались изменения жесткости артериальной стенки: индекс R-CAVI составил 7,05 (6,8;7,4), тогда как в контрольной группе (здоровые лица без абдоминального ожирения, некурящие, средний возраст $35,9 \pm 7,8$ г.) - 6,6 (5,8;7,3); $p=0,042$. Также у больных АГ отмечено и увеличение R-AI (0,94 (0,86;0,99)) по сравнению с контрольной группой (0,84 (0,76;0,91); $p=0,001$). В группе, которая включала пациентов с сочетанием факторов риска (АГ, курение, абдоминальное ожирение) выявлены наиболее выраженные изменения артериального русла по данным сфигмографии: R-CAVI достигал 7,1 (6,5; 7,6), AI - 0,92 (0,82; 1,04) при ($p=0,003$ и 0,00002, соответственно). Следовательно, изменение жесткости артериальной стенки является суммарным результатом воздействия факторов риска на артериальное русло [212]. Сходные нашим результатам данные приводятся в исследовании А.С. Галявичи и И.М.Хабибуллина [213]: у пациентов с АГ ($n=40$, средний возраст 58,7 г.) выявлен статистически значимо более высокий показатель R-CAVI на 28% ($8,6 \pm 1,3$) в сравнении со здоровыми лицами ($n=30$, средний возраст 38 лет) - $6,2 \pm 0,9$ ($p<0,0001$). Статистически значимых различий R-ABI между группами не выявлено.

Сосудистый возраст. Возраст является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, в том числе у больных АГ [214]. Однако, во многом такое влияние реализуется через возрастные изменения в структуре и функции сосудов [215]. В 2015 году [216] был проведен систематический обзор 39 исследований, в котором выявлена статистически значимая корреляционная связь сосудистого возраста с риском ССО [145].

В ходе нашего исследования в группе пациентов с АГ значение сосудистого возраста, рассчитанного по двум методикам (по данным модифицированной шкалы SCORE и по данным Фрамингемского исследования), было статистически значимо ($p<0,001$) выше аналогичных показателей сосудистого возраста в контрольной группе здоровых лиц. Также нами выявлено, что сосудистый возраст в группе пациентов с АГ по данным модифицированной шкалы SCORE ($54,5 \pm 9,1$ лет; $p=0,020$) и по данным Фрамингемского исследования ($62,0 \pm 11,7$ лет; $p<0,001$) был

статистически значимо больше паспортного ($51,9 \pm 6,5$ лет); у здоровых лиц контрольной группы сосудистый возраст, рассчитанный по обеим методикам, статистически значимо не отличался от паспортного. Сосудистый возраст, согласно методикам его расчета, является отражением комплексного воздействия АГ и других факторов риска на сосудистую стенку. Подобные данные получены в работе А.И. Кочеткова [217]: сосудистый возраст в группе пациентов с АГ (60 пациентов с нелеченной АГ II стадии 1-2 степени, средний паспортный возраст $53,6 \pm 0,78$ лет) был статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем в контрольной группе здоровых лиц (44 человека, средний паспортный возраст $51,5 \pm 0,99$ лет) и составил, соответственно, по данным SCORE – $59,05 \pm 1,49$ и $51,18 \pm 1,34$ лет; на основании данных Фрамингемского исследования – $70,60 \pm 1,35$ и $55,32 \pm 1,80$ лет. В группе пациентов с АГ сосудистый возраст превышал паспортный при расчёте по данным SCORE – на $6,3 \pm 1,0$ лет, по шкале Фрамингемского исследования – на $17,0 \pm 1,1$ лет. В исследовании А.В. Гордиенко и соавт. [218] с участием военнослужащих-мужчин в возрасте $39,2 \pm 6,7$ лет, проведенный расчет сосудистого возраста по данным Фрамингемского исследования показал его превышение ($p < 0,001$) над паспортным во всех группах (I группа – $n=59$, средний возраст $39,2 \pm 5,7$ лет, с впервые выявленной АГ I стадии, II группа – $n=39$, средний возраст $39,1 \pm 7,1$ лет, АГ без указания на длительную АГ, III группа (контроль) – здоровые лица, $n=27$, средний возраст $39,5 \pm 8,2$ лет). В I группе сосудистый возраст составил $65,4 \pm 17$ лет, во II группе – $56,8 \pm 16,6$ лет, в контроле – $47,5 \pm 17,5$ лет. Полученная разница между паспортным и сосудистым возрастом составила в I группе – $26,2 \pm 14,4$ лет, во II группе – $17,7 \pm 12,5$ лет, в контроле – $8,3 \pm 6,2$ года ($p < 0,001$). Необходимо также обратить внимание на результаты исследования AVANT'AGE (The Age Vasculaireet Risque Residuel ChezI' Hypertendu Traitevuen Medicine Generalestudy) [219], в котором 4697 больных с АГ, не достигших целевых цифр АД и нуждающихся в коррективке схемы постоянной АГТ (паспортный возраст от 30 до 74 лет), определяли сердечно-сосудистый возраст на основании данных Фрамингемского исследования, которая была использована и в нашем исследовании. Было показано, что сердечно-сосудистый возраст у пациентов с АГ статистически значимо превышал паспортный – на 13-28 лет.

Поражение головного мозга как органа-мишени АГ. Одним из проявлений поражения головного мозга как органа-мишени АГ являются когнитивные нарушения [12]. Состояние когнитивных функций изучалось у больных пожилого и старческого возраста с АГ [220-222], тогда как у пациентов среднего возраста с АГ состояние когнитивных функций оценивалось лишь в единичных исследованиях [223, 224].

В нашем исследовании пациентам среднего возраста с АГ II стадии 1-2 степени, не получавшим ранее АГТ, требовалось статистически значимо больше времени для выполнения части В ТМТ ($p < 0,05$), были выявлены статистически значимо более высокая разница между

временем выполнения части В и А ТМТ теста ($p < 0,01$), часть 3 теста Струпа пациенты с АГ выполняли по времени несколько дольше, чем здоровые лица контрольной группы, однако различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,076$), но при анализе коэффициента интерференции выявлено его статистически значимо большее значение у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($p < 0,01$). Все эти находки свидетельствуют о нарушении у пациентов с АГ среднего возраста управляющих функций уже на самых ранних стадиях заболевания. Также у обследованных нами пациентов с АГ обнаружен статистически значимо более низкий средний балл по MoCA ($p = 0,001$), чем у здоровых лиц, что свидетельствует о снижении интегрального показателя когнитивных функций.

Как уже было упомянуто выше, результаты исследований по состоянию когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ малочисленны, также в эти исследования включали крайне неоднородный контингент пациентов. Так, в исследование Ю.А. Старчиной и соавт. [223] были включены больные среднего и пожилого возраста (от 45 до 75 лет, средний возраст $58,4 \pm 7,8$ года), длительно страдающие АГ ($16,3 \pm 10,9$ лет), причем часть из них (27%) имели инсульт в анамнезе, что, несомненно, повлияло на полученные результаты. Кроме того, 52% больных в этом исследовании получали регулярную АГТ, хотя целевые уровни АД не было достигнуты, а, как известно, АГП оказывают разнонаправленное влияние на когнитивные функции [225]. По сравнению с контрольной группой (лица без АГ, сопоставимые по полу, возрасту, уровню образования) авторы выявили у обследованного контингента пациентов с АГ снижение слухо-речевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации, что неудивительно, учитывая обследованный ими контингент пациентов. Авторы отмечают, что особенно выраженным у пациентов с АГ оказалось снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга, то есть управляющих функций, также как и в настоящем исследовании. Также состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ изучали J. Cui и соавт. [224]. По сравнению со здоровыми лицами ($n = 135$, средний возраст $56 \pm 5,5$ г.), у пациентов с АГ ($n = 278$, средний возраст 54 ± 4 г.) авторы выявили статистически значимо ($p < 0,05$) меньший балл в разделе теста MMSE, оценивающим ориентацию ($9,71 \pm 0,66$ и $9,93 \pm 0,28$, соответственно). A. Shebab и соавт. [226] исследовали когнитивные функции у больных молодого и среднего возраста ($38,2 \pm 10,8$ лет) с АГ 1 степени и выявили, что, по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД, пациенты с АГ 1 степени хуже выполняли тесты, оценивающие скорость реакции.

Считают, что главную роль в развитии когнитивных нарушений при АГ играет патология сосудов головного мозга. В первую очередь уменьшается количество капилляров [227] и происходит ремоделирование артерий, кровоснабжающих глубинные отделы белого

вещества (перфорантные артерии) - они становятся более извитыми [228]. Все эти изменения приводят к уменьшению и дисфункции мозгового кровотока [227-229]. В возникновении и прогрессировании когнитивных нарушений при АГ важное значение имеет ренин-ангиотензин-альдостероновая система [230,231]: ее роль обусловлена влиянием ангиотензина II на сосудистый гомеостаз, метаболизм амилоида, и, следовательно, на память и обучаемость [232]. АГ негативно влияет на основные факторы, регулирующие мозговое кровообращение: эндотелий-зависимые механизмы вазодилатации, нейрососудистое взаимодействие и ауторегуляцию мозгового кровотока [233-236].

Другим проявлением поражения головного мозга как органа-мишени АГ являются так называемые гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ) - своеобразные "очаги" повышенной интенсивности в белом веществе, а также «немые» инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты) [12]. Эти изменения выявляют с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. [12]. Установлено, что наличие ГИБВ является значимым предиктором прогрессирования когнитивных нарушений, увеличивает риск развития деменции в 2 раза, инсульта - в 3 раза [237], а также риск общей смертности на 1,22 на каждый мл/год увеличения объема ГИБВ [238]. Частота выявления ГИБВ очень сильно зависит от возраста пациентов и от наличия АГ [239-242]. В литературе имеются результаты нескольких крупных исследований, посвященных данному вопросу, однако во всех из них изучали частоту ГИБВ у лиц пожилого и старческого возраста [239-241]. В доступной литературе имеется лишь одно исследование, в котором изучали частоту поражения белого вещества головного мозга при МРТ у пациентов среднего возраста с АГ [242]. Авторы обследовали 60 нелеченных ранее больных в возрасте 50-60 лет с неосложненной эссенциальной АГ и у 41% из них выявили ГИБВ. Авторы не обследовали здоровых лиц, поэтому невозможно судить, насколько частота ГИБВ у больных среднего возраста с АГ больше таковой у их здоровых сверстников. Мы в настоящем исследовании также обследовали пациентов среднего возраста с АГ, хотя наш контингент больных был шире в плане возраста (40-65 лет) и обнаружили ГИБВ в 47,5% случаев, что статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц контрольной группы (9,8%). Большая частота выявления ГИБВ в нашем исследовании по сравнению с исследованием С. Sierra и соавт. [242] по всей вероятности обусловлена тем, что мы использовали МР-томограф с силой магнитного поля 3,0 Тесла, тогда как С. Sierra и соавт. - 1,5 Тесла.

По результатам оценки мозгового кровотока по данным МРТ (ASL режим) значения CBF в кортикальной пластинке лобных долей головного мозга в нашем исследовании в группе пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами были статистически значимо ($p < 0,001$) ниже как в правых, так и в левых отделах. Подобные результаты ранее представили Т. Wang и

соавт. [243], авторы изучали перфузию головного мозга тем же методом, и также как и мы обследовали здоровых добровольцев (средний возраст 47 ± 8 лет) и больных среднего возраста (49 ± 8 лет) с АГ, сходным было и среднее АД на момент включения в исследование в группе пациентов с АГ ($155 \pm 21 / 98 \pm 11$ мм рт.ст.). Однако, в исследовании T. Wang и соавт. [243] 80,5% больных получали АГП. Авторы выявили у пациентов с 1 степенью АГ статистически значимо более низкие значения церебрального кровотока в семиовальном центре, валике мозолистого тела, в белом веществе около передних и задних рогов боковых желудочков, а у больных со 2 степенью АГ - во всех оцениваемых зонах. В CARDIA Brain MRI [244] у больных среднего возраста с АГ также выявлено снижение общей церебральной перфузии по сравнению с контрольной группой. Однако и в этом исследовании пациенты получали АГТ, при этом у них был достигнут целевой уровень АД уже на визите включения ($118 \pm 15 / 74 \pm 11$ мм рт.ст.).

5.2 Суточная вариабельность артериального давления и поражение органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией

Как известно, наличие ПОМ у больных с АГ повышает риск коронарных и цереброваскулярных осложнений и смертности [12]. В этой связи крайне актуален вопрос о факторах, которые определяют формирование ПОМ. Хотя главным из них является уровень АД [12], имеются и другие факторы, одним из которых является повышенная суточная вариабельность АД. В литературе имеются данные о том, что повышенная вариабельность АД (в течение суток, в периоды бодрствования и сна), не зависимо от уровня АД, приводит к формированию ПОМ (сердца, почек, головного мозга, сосудов) [5-7, 38-57].

5.2.1 Суточная вариабельность артериального давления и поражение сердца как органа-мишени артериальной гипертонии

В настоящее время изменение упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ и ЛП у пациентов с АГ рассматривают в качестве маркеров поражения сердца как органа-мишени АГ [61, 62]. Было обнаружено, что снижение показателей деформации ЛЖ (продольного 2D-стрейна ЛЖ, в частности) при ГЛЖ и в ее отсутствие ассоциировано с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов - внезапной сердечно-сосудистой смерти, впервые возникшей стенокардии, хронической сердечной недостаточности, инсульта [63,64]. Взаимосвязь суточной вариабельности АД с продольным 2D-стрейном ЛЖ изучалась в единичных исследованиях [41-43]. Известно, что объём левого предсердия у больных с АГ увеличивается даже при умеренном повышении АД [65]. Показано, что даже у нелеченных

пациентов с АГ, в том числе с впервые выявленной, повышенная вариабельность САД и ДАД по данным СМАД статистически значимо и независимо от уровня АД ассоциирована с увеличением размера ЛП [44] и значениями параметров, характеризующих процессы его ремоделирования [45]. Дилатация ЛП в свою очередь ассоциируется с риском развития фибрилляции предсердий и тромбоэмболических осложнений, в частности инсульта [66]. Однако, возможная взаимосвязь повышенной суточной вариабельности АД с параметрами, характеризующими упруго-эластические свойства миокарда ЛП, ранее не изучалась.

В нашей работе проведен корреляционный анализ параметров вариабельности АД с показателями, характеризующими жесткость миокарда ЛЖ (ГПС ЛЖ, КСЭ ЛЖ [136], ДЭ ЛЖ, КДЖ ЛЖ) и ЛП (ИЖ ЛП, ИР ЛП и ОСС ЛП, полученный с применением тканевого доплера). Мы также разделили обследованных нами пациентов с АГ на группы с "нормальной" и "повышенной" дневной вариабельностью САД в зависимости от медианы (15 мм рт.ст.) вариабельности САД (показатель SD) в период бодрствования. В этих группах пациентов исследованы показатели жесткости миокарда ЛЖ и ЛП. При анализе параметров ригидности миокарда в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД индекс жесткости ЛП был статистически значимо ($p < 0,01$) выше, а ГПС ЛЖ статистически значимо ($p < 0,05$) меньше (по абсолютной величине) по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий данных показателей в группе пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД по сравнению с контрольной группой не выявлено. Индекс жесткости ЛП был статистически значимо ($p < 0,05$) больше у больных с «повышенной» вариабельностью дневного САД по сравнению с пациентами с нормальной вариабельностью дневного САД.

Далее для изучения роли повышенной вариабельности САД в период сна мы разделили обследованных нами пациентов с АГ на группы с "нормальной" и "повышенной" ночной вариабельностью САД в зависимости от медианы (14 мм рт.ст.) вариабельности САД в период сна (показатель SD). В этих группах пациентов исследованы показатели жесткости миокарда ЛЖ и ЛП. При сравнении показателей ригидности миокарда ЛЖ (ГПС ЛЖ, КСЭ ЛЖ [136], ДЭ ЛЖ [136], КДЖ ЛЖ) и ЛП (ИЖ ЛП, ИР ЛП и ОСС ЛП, полученный с применением тканевого доплера) между подгруппами пациентов с АГ с "повышенной" и "нормальной" ночной вариабельностью САД статистически значимых различий не выявлено. Однако при корреляционном анализе обнаружена статистически значимая взаимосвязь между 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). Кроме того выявлена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью ДАД (SD) в период сна и одномерным стрейном ЛП ($r = 0,232$, $p = 0,044$).

Таким образом, у пациентов с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени среднего возраста с небольшой длительностью заболевания нами обнаружена взаимосвязь между повышенной вариабельностью САД в периоды бодрствования и сна и увеличением ригидности миокарда.

Ранее взаимосвязь суточной вариабельности АД с продольным 2D-стрейном ЛЖ изучалась в единичных исследованиях [41-43]. Так, S.M. Shin и соавт. [41] обследовали 40 больных молодого возраста (средний возраст $29,5 \pm 5,9$ лет) с впервые выявленной АГ, ранее не получавших АГТ, и 40 лиц с нормальным АД (контрольная группа), сопоставимых по возрасту. Авторы выявили статистически значимые корреляции между глобальным продольным стрейном ЛЖ и вариабельностью ДАД в период бодрствования. Также в этой работе отмечена статистически значимая корреляция повышенной вариабельности ДАД в периоды бодрствования и сна с субэпикардальным продольным стрейном ЛЖ [41]. Данные показатели отличаются от полученных нами данных в связи с различиями в возрасте анализируемых групп пациентов и длительностью заболевания. Как указано выше S.M. Shin и соавт. [41] обследовали молодых пациентов с впервые выявленной АГ, в отличие от нашего исследования, в которое были включены пациенты среднего возраста хоть с небольшим, но определенным стажем АГ (средняя длительность $-5,5 \pm 4,3$ лет). В то время W.C. Tsai и соавт. [42] обнаружили статистически значимые корреляции продольного 2D-стрейном ЛЖ с вариабельностью САД и ДАД в период сна. Авторы также обследовали больных с неосложненной АГ (95 человек, средний возраст 65 ± 12 лет), получавших АГТ в течение года. Данные сопоставимы с полученными нами результатами, однако факт проводимой АГТ в исследовании W.C. Tsai и соавт. [42], вероятно, повлиял на отсутствие взаимосвязи вариабельности САД в период бодрствования на показатель ГПС ЛЖ в связи со снижением активности РААС, ответственной за рост АД и потенцирующей процессы ремоделирования и фиброобразования в сердце. Согласно результатам A.O. Ciobanu и соавт. [43] у больных с сочетанием АГ 1-2 ст. и сахарного диабета значения глобального продольного стрейна ЛЖ статистически значимо ассоциированы с повышенной вариабельностью САД и ДАД в период бодрствования. В данное исследование было включено 56 пациентов (средний возраст 57 ± 9 лет) с умеренным повышением АД и сахарным диабетом 2 типа без сопутствующих ССЗ, сохранной фракцией выброса ЛЖ и функцией почек. Вклад такого значимого заболевания как сахарный диабет способствовал влиянию на вариабельность не только САД, но ДАД в период бодрствования на функцию сердца, в отличие от участников нашей работы.

Обращает внимание и установленная рядом авторов статистически значимая взаимосвязь различных параметров суточной вариабельности АД с ГЛЖ [5-7,38-40]. По результатам нашего исследования, следует отметить, что при сравнении показателей, характеризующих ГЛЖ (ТМЖП, ТЗЛЖ, иММЛЖ) в группе пациентов с АГ с «повышенной» и

«нормальной» вариабельностью САД в период сна и бодрствования статистически значимых различий не выявлено, несмотря на статистически значимые большие их значения по сравнению с данными контрольной группы здоровых лиц.

Недавно опубликованы данные мета-анализа 19 исследований (в том числе 2 метаанализа, 3 проспективных и 14 кросс-секционных исследований), в 8-ми из которых исследовали пациентов с АГ (в остальных участвовали пациенты с сахарным диабетом и хронической болезнью почек) [40, 59], которые свидетельствуют о наличии положительной корреляционной связи между средней реальной вариабельностью САД (average real variability — ARV24) и иММЛЖ даже после поправки на уровень АД. В нашем исследовании подобный параметр вариабельности АД не оценивался, что затрудняет однозначную интерпретацию полученных нами данных. О повышении риска развития ГЛЖ при увеличении ARV24 САД сообщали также и J.Ryu и соавт. [60] - ОР 1,05 (95% ДИ 1,02–1,09, $p<0,01$) на каждый 1-мм рт.ст. увеличения ARV 24 САД. В этом исследовании принимали участие пациенты с АГ и хронической болезнью почек, что явилось критерием исключения нашего исследования. Q.Q. Zhang et al. [5] обследовали 146 пожилых больных с АГ и 51 человека с нормальным АД (контрольная группа) той же возрастной группы. С помощью мультивариантного регрессионного анализа было установлено, что вариабельность САД за 24 часа независимо от других факторов статистически значимо ($p<0,001$) коррелировала с иММЛЖ. Кроме того, в подгруппе пациентов с АГ и повышенной суточной вариабельностью САД количество больных с наличием ГЛЖ было статистически значимо ($p<0,05$) больше, чем в подгруппе пациентов с АГ и нормальной суточной вариабельностью САД. При анализе данной работы обращает внимание пожилой возраст обследуемых пациентов в отличие от выборки пациентов для нашего исследования, где средний возраст пациентов с АГ составил $51,9\pm 6,5$ лет. Характеристика пациентов нашего исследования сопоставима с исследованием A.Tatasciore и соавт. [7], в котором авторами обследовано 180 ранее нелеченных пациентов с недавно выявленной (менее 6 месяцев) АГ (средний возраст -53 ± 8 лет, 26% курильщики, средний ИМТ - $27,3\pm 4,5$ кг/м²) (для сравнения в нашем исследовании 100 пациентов, средний возраст - $51,9\pm 6,5$ лет, 22% курильщики, средний ИМТ - $29,9\pm 4,5$ кг/м², средняя длительность АГ - $5,5\pm 4,3$ лет). Обнаружена статистически значимая взаимосвязь ($p= 0,003$) между вариабельностью САД в период бодрствования и иММЛЖ, тогда как для вариабельности САД в период сна и для вариабельности ДАД в периоды сна и бодрствования подобной закономерности не выявлено. Мультивариантный анализ позволил установить, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования является независимым предиктором повышенного иММЛЖ ($p=0,028$), наряду с возрастом пациентов, мужским полом, уровнями САД и ДАД в период бодрствования. Вероятно, отсутствие взаимосвязи вариабельности АД с параметрами ГЛЖ в нашем

исследовании связано с меньшим возрастом пациентов, а также с меньшим процентом курильщиков, что также вносит свой вклад в прогрессирование ГЛЖ у пациентов с АГ.

5.2.2 Суточная вариабельность артериального давления и поражение сосудов как органа-мишени артериальной гипертонии

До настоящего времени большинство исследований было посвящено изучению взаимосвязи суточной вариабельности АД с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения в сонных артериях (наличию атеросклеротических бляшек и/или увеличению толщины комплекса интима-медиа), при этом выявлена положительная взаимосвязь между повышенной вариабельностью САД и количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий [48-50, 53]. Однако экспертами Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ поставлено под сомнение прогностическое значение изменение толщины интимы-медии сонных артерий как прогностического фактора риска развития осложнений у пациентов с АГ и в рекомендациях 2018 года [12] этот признак убран из маркеров поражения сосудов как органа-мишени АГ [12]. Кроме того, в последние годы выделены новые маркеры раннего поражения сосудов как органа-мишени АГ, среди них, в частности, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс (ABI), индекс аугментации (AI), определяемые методом объемной сфигмографии, а также ряд индексов, определяемые с помощью СМАД (в частности, СПВао; индекс ригидности артерий; индекс аугментации; амбулаторный индекс ригидности сосудов).

Прогностическое значение некоторых показателей жесткости сосудов, таких как PWV_{ao}, CAVI показано в ряде исследований [193,206,245], в свою очередь значение остальных параметров упруго-эластичных свойств сосудов продолжает изучаться.

В настоящей работе мы изучали влияние повышенной вариабельности САД в периоды бодрствования и сна на следующие маркеры поражения сосудов как органа-мишени АГ: L-CAVI и R-CAVI, L-ABI и R-ABI, R-AI (по данным объемной сфигмографии); средняя оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}); оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), приведенная к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин, индекс ригидности артерий (ASI); индекс ригидности артерий (ASI), приведенный к САД 100 мм рт.ст и ЧСС 60 уд/мин, индекс аугментации (AI_x); индекс аугментации (AI_x), приведенный к ЧСС 75 уд/мин; амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI) (по данным СМАД); эффективная артериальная эластичность и артериальный комплаенс (по данным Эхо-КГ).

При анализе показателей объемной сфигмографии L-CAVI и R-CAVI были статистически значимо выше у пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью

САД по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. В тоже время средние значения L-CAVI и R-CAVI у пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД не отличались от таковых у здоровых лиц (контрольная группа). Кроме того, L-CAVI у пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД был статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД. По данным СМАД в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД выявлены статистически значимо большие значения (по абсолютной величине) показателей AIx , AIx , приведенного к ЧСС 75 уд/мин., по сравнению как с контрольной группой здоровых лиц, так и с группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД. 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.

В группе пациентов с АГ с "повышенной" дневной вариабельностью САД эффективная артериальная эластичность была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, в то же время значения эффективной артериальной эластичности статистически значимо не различались у пациентов с АГ с "нормальной" вариабельностью АД и у здоровых лиц. Для изучения взаимосвязи повышенной вариабельности САД с поражением сосудов как органа-мишени АГ нами также проведен корреляционный анализ. При анализе параметров дневной вариабельности АД в настоящем исследовании установлена положительная статистически значимая корреляционная взаимосвязь индекса аугментации AIx по данным СМАД и дневной вариабельности САД (показатели SD, CV, SDdn), AIx , приведенного к ЧСС 75 уд/в минуту и дневной вариабельностью САД (показатели SD и SDdn), индекса ригидности артерий ASI и показателя дневной вариабельности САД (SDdn САД), а также СПВ и показателя вариабельности САД - SDdn САД.

Далее для изучения роли повышенной вариабельности АД в период сна мы разделили обследованных нами пациентов с АГ на группы с "нормальной" и "повышенной" ночной вариабельностью САД в зависимости от медианы (14 мм рт.ст.) вариабельности САД в период сна (показатель SD). В этих группах пациентов также исследованы показатели жесткости сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии, СМАД и ЭхоКГ параметров. При анализе показателей объемной сфигмографии L-CAVI и R-CAVI были статистически значимо ($p<0,05$) выше у пациентов с АГ с "повышенной" ночной вариабельностью САД по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. В то же время у пациентов с АГ и "нормальной" ночной вариабельностью САД средние значения L-CAVI и R-CAVI статистически значимо не отличались от таковой у здоровых лиц контрольной группы. Также в группе пациентов с АГ с "повышенной" ночной вариабельностью САД эффективная артериальная эластичность была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, тогда как

статистически значимых различий эффективной артериальной эластичности у пациентов с АГ с "нормальной" ночной вариабельностью САД по сравнению с контрольной группой здоровых лиц не обнаружено. Корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между средней оценочной скоростью пульсовой волны в аорте (PWVao) и оценочной скоростью пульсовой волны в аорте (PWVao), приведенной к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин с вариабельностью ДАД в период сна (показатель SD), а также между индексом ригидности артерий (ASI), приведенному к САД 100 мм рт.ст и ЧСС 60 уд/мин, с вариабельностью САД в период сна (показатель SD).

Таким образом, у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени с небольшой длительностью заболевания нами обнаружена взаимосвязь между повышенной вариабельностью САД в периоды бодрствования и сна и увеличением жесткости сосудистой стенки, определяемой с помощью разных методик ее оценки. Выявленная взаимосвязь в большей степени проявлялась в отношении повышения вариабельности САД в период бодрствования.

Ранее о взаимосвязи повышенной суточной вариабельности АД с жесткостью сосудистой стенки сообщалось рядом авторов [6,10,38,53,75-77], которые обследовали разнородный в плане возраста, наличия сопутствующих заболеваний и приема антигипертензивной терапии контингент пациентов с АГ. Статистически значимая корреляция показателей артериальной жесткости, определяемых методом СМАД, и суточной вариабельностью АД установлена в работе В.И. Целуйко и соавт. [77]. Авторы обнаружили, что, чем больше вариабельность суточного САД, тем выше индекс аугментации ($r = 0,19$ при $p < 0,05$) и индекс аугментации, приведенный к ЧСС 75 уд/мин ($r = 0,24$ при $p < 0,05$) по данным СМАД [77], что соответствует полученным нами данными, несмотря на то, что в исследование В.И. Целуйко и соавт. [77] были включены больных с АГ 1 – 3 степени, I-III стадии (в нашем исследовании все больные имели II стадию эссенциальной АГ, степень АГ ограничивалась 1-2 степенью). Кроме того, в исследовании В.И. Целуйко и соавт. [77] длительность АГ по данным анамнеза составляла от 0,5 года до 35 лет (в среднем $10,0 \pm 8,9$ года), тогда как в нашем исследовании средняя длительность АГ была значительно меньше и составила $5,5 \pm 4,3$ лет. Наконец, В.И. Целуйко и соавт. [77] обследовали крайне разнородный контингент больных в плане возраста - от 22 до 73 лет, тогда как мы включали в исследование пациентов в возрасте от 40 до 65 лет. В исследовании С. Н. Толстова и соавт. [10] у женщин климактерического периода с АГ выявлены взаимные статистически значимые связи повышенной суточной вариабельности САД (SD САД) с показателями, характеризующими структурно-функциональное состояние сосудистой стенки (толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий $r=0,34$, $p<0,01$; СПВ $r=0,31$, $p<0,001$; индекса ригидности артерий (ASI) приведенных к САД=100 мм рт.ст. и

ЧСС=60 уд/мин $r=0,40$, $p<0,01$) по СМАД. В исследование было включено 93 женщин климактерического периода, из которых у 69 (74,2%) женщин была диагностирована АГ со средней длительностью заболевания 3,0 (2,0;4,0) года. Причем 16 женщин имели повышенные значения вариабельности САД и/или ДАД и 53 женщины - нормальными показателями вариабельности АД. Группа контроля была представлена 24 женщинами, не имеющих АГ и с нормальными показателями вариабельности АД. Хотя С. Н. Толстов и соавт. [10] обследовали в соответствие с целями и задачами их исследования только женщин, полученные ими результаты совпадают с результатами нашего исследования (мы обследовали 47 мужчин и 53 женщины, сходной возрастной группы (средний возраст $51,9 \pm 6,5$ лет) и несколько большей средней длительностью заболевания АГ ($5,5 \pm 4,3$ лет)).

В настоящем исследовании выявлена взаимосвязь СПВ с вариабельностью ДАД в период сна, а также СПВ и показателя вариабельности САД - SDdn САД. О взаимосвязи СПВ с вариабельностью АД в период сна, только САД, а не ДАД как в нашем исследовании, причем независимой от уровня АД, сообщали М. Ozawa и соавт. [38]. В исследовании Т.Г. Узунян и соавт. [76] (45 нелеченных больных АГ 1-2 стадии в возрасте 25-70 лет (средний возраст 50 ± 12 лет)) была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между вариабельностью САД в дневные часы и каротидно-радиальной СПВ ($r=0,315$, $p=0,035$) [76]. Взаимосвязи СПВ с показателями вариабельности АД в ночное время авторы не обнаружили, хотя они также как и мы обследовали пациентов среднего возраста с ранее нелеченной АГ 1-2 степени. Возможно, частичные отличия в полученных результатах обусловлены тем, что Т.Г. Узунян и соавт. [76] включили в исследование крайне разнородный по возрасту контингент пациентов: от 25 лет до 70 лет, а, как известно, возраст является одним из самых сильных предикторов увеличения жесткости сосудистой стенки [76]. Также наши данные соответствуют результатам исследования А. Ichihara и соавт. [53], которые у нелеченных пациентов с впервые выявленной АГ сходной возрастной группы (средний возраст - $53,3 \pm 0,7$ лет) без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (без нарушений ритма сердца, перенесенных сердечно-сосудистых событий или заболеваний периферических артерий в анамнезе) выявили статистически значимые корреляционные взаимосвязи СПВ с вариабельностью (SD) САД и ДАД в периоды бодрствования и сна, а также за 24 часа. Однако в мультивариантном анализе статистически значимые взаимосвязи со СПВ были обнаружены лишь у SD среднесуточного САД. Наконец, G.Schillaci и соавт. [75] анализировали взаимосвязь суточной вариабельности АД с повышенной жесткостью сосудистой стенки, с этой целью исследователи проанализировали 2 базы данных больных с АГ и первая база данных включала 911 нелеченных пациентов с неосложненной АГ без сахарного диабета (средний возраст 49 ± 11 лет), то есть контингент больных был практически полностью составим с таковым в нашем исследовании. В

этой субпопуляции больных все анализируемые показатели variability САД (SD, SD dn, ARV 24) были статистически значимо ($p < 0,001$) взаимосвязаны со СРВ (SD суточной, дневной и ночной variability САД - $r = 0,17, 0,19, 0,13$, соответственно; SDdn - $r = 0,21$; ARV 24 - $r = 0,26$). Авторы не выявили статистически значимой взаимосвязи variability ДАД (SD суточной, дневной и ночной variability ДАД, SD dn и ARV 24) со СРВ [75].

Мы также обнаружили, что индексы L-CAVI и R-CAVI были статистически значимо выше только у пациентов с АГ и "повышенной" variability САД как в период бодрствования, так и в период сна, по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Взаимосвязь суточной variability АД с параметрами объемной сфигмографии изучали только А.А. Кастанаян и соавт. [6], однако они не обнаружили статистически значимой взаимосвязи суточной variability АД и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (R-CAVI и L-CAVI). Данный факт, по всей вероятности, связан с тем, что в исследование А.А. Кастанаян и соавт. [6] было включено 84 пациента с АГ 1-2 степени старше 65 лет без сопутствующих заболеваний, которые ранее уже получали АГТ (однако целевой уровень АД на момент исследования не был достигнут ни у одного пациента), в отличие от нашего исследования, где средний возраст пациентов с АГ составил $51,9 \pm 6,5$ лет, и пациенты ранее не получали АГП. АГТ в исследовании А.А. Кастанаян и соавт. [6], по всей видимости, нивелировала влияние повышенной variability на параметры rigidity артерий.

Полученные нами данные подтверждают предположение о том, что влияние поражения сосудов как органа-мишени АГ на повышенную variability АД, имеет место даже на начальных стадиях заболевания, и опосредуется через изменение упруго-эластичных свойств артериальной стенки [38,53,75]. Однако жесткость сосудов определяется не только изменениями в структурных элементах сосудистой стенки, но и давлением крови, а также регуляторными механизмами, среди которых эндотелиальная дисфункция и активность симпатической нервной системы играют ключевую роль. Наличии как структурных, так и функциональных нарушений в сосудистой стенке, развивающихся под действием повышенного АД, взаимосвязано с variability АД. Было высказано предположение о том, что повышение variability АД дополнительно вызывает эндотелиальную дисфункцию из-за блокирования продукции оксида азота и влияния на интиму сосудов, что, в свою очередь, может приводить к атерогенезу [246].

Факт повышения эффективной артериальной эластичности у пациентов с «повышенной» variability САД (как в период бодрствования, так и в период сна), вероятно, связан с большими колебаниями повышенного уровня АД, что влияет на сосудистую стенку и может приводить к повышению артериальной rigidity. Увеличением жесткости артериальной стенки приводит к повышению САД и ПД, снижению ДАД, ускорению отраженной волны, что

является фактором развития нарушения функции эндотелия и как следствие, большему нарушению эластических свойств сосудов, замыкая порочный круг. С увеличением уровня колебания САД происходит усугубление патофизиологических процессов изменения упруго-эластических свойств артериальной стенки.

Имеются данные, что [247,248] на фоне повышения ригидности аорты и сонных артерий может происходить уменьшение чувствительности их барорецепторов к колебаниям АД. В связи с чем нарушается эффективность функционирования барорефлексов и нарушается демпфирующая функция магистральных артерий. Поэтому повышенная артериальная ригидность может служить причиной роста вариабельности АД через разные механизмы: опосредовано нейро-рефлекторными звеньями, и собственно сама собой, вследствие увеличения жесткости и снижения растяжимости артерий. Оба механизма в равной степени имеют важное значение, замыкают порочный круг, потенцируют друг друга.

Таким образом, причинно-следственные отношения между изменением вариабельности АД и повышением артериальной ригидности двунаправлены. С одной стороны, с большой долей вероятности можно предположить, что повышенная вариабельность АД является следствием увеличения жесткости и снижения податливости магистральных артерий эластического типа, возникающими на фоне АГ [53,75]. Но с другой стороны, не исключено влияние повышенной вариабельности АД на увеличение ригидности артерий эластического типа, что могло быть расценено как маркер ПОМ на фоне избыточных колебаний АД.

5.2.3. Суточная вариабельность артериального давления и сосудистый возраст

Возраст является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, в том числе у больных АГ [214]. Однако, более значимым показателем, который характеризует процессы старения человека, признан биологический возраст сосудов [249]. Основными механизмами сосудистого старения служат окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, репликативное старение и апоптоз эндотелиальных клеток, повреждение функции эндотелиальных прогениторных клеток, возрастная дизрегуляция циркадианной системы [249]. Несмотря на то, что сосудистый возраст косвенно отражает изменения в сосудистой стенке, увеличение их ригидности, и, следовательно, должен быть взаимосвязан с повышенной вариабельностью АД, работ по изучению взаимосвязи сосудистого возраста и суточной вариабельности АД в доступной литературе не найдено. В настоящем исследовании у пациентов среднего возраста с АГ II стадии 1-2 степени мы изучали взаимосвязь суточной вариабельности АД с сосудистым возрастом, рассчитанным по двум методикам (по данным шкал SCORE и Фрамингемского исследования).

Нами установлено, что сосудистый возраст, рассчитанный по данным Фрамингемского исследования, был статистически значимо ($p=0,007$) больше у пациентов с АГ и «повышенной вариабельностью» дневного САД ($63,4 \pm 10,2$ года) по сравнению с пациентами с АГ и «нормальной вариабельностью» дневного САД ($60,1 \pm 13,7$ лет). Сосудистый возраст, рассчитанный по данным Фрамингемского исследования, в обеих указанных подгруппах больных с АГ был статистически значимо ($p<0,001$ для обоих сравнений) больше, чем в контрольной группе здоровых лиц ($46,5 \pm 9,6$ лет). В свою очередь, сосудистый возраст, рассчитанный по шкале SCORE, статистически значимо не различался в группах больных с АГ с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью дневного САД ($55,2 \pm 8,8$ и $53,4 \pm 9,4$ года). Сосудистый возраст, рассчитанный по шкале SCORE, в обеих указанных подгруппах больных с АГ был статистически значимо ($p<0,001$ для обоих сравнений) больше, чем в контрольной группе здоровых лиц ($47,0 \pm 7,3$ года). Сосудистый возраст, рассчитанный по обоим методикам, статистически значимо не различался в группах пациентов с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью САД в период сна.

Взаимосвязь повышенной вариабельности дневного САД с сосудистым возрастом, рассчитанным по данным Фрамингемского исследования, обусловлены тем, что эта шкала учитывает наличие большего количества факторов риска по сравнению со шкалой SCORE. Так, обе шкалы учитывают пол, возраст, уровень САД, статус курения, уровень общего холестерина плазмы крови, однако среди факторов риска Фрамингемской шкалы также имеется холестерин ЛПВП и уровень глюкозы [144,145]. Между группой пациентов с АГ с «нормальной» и «повышенной» дневной вариабельностью САД в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения, офисному САД, уровню глюкозы и ЛПВП. Однако уровень общего холестерина ($p<0,05$) и ХС-ЛПНП ($p<0,01$) в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД был статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД. Также количество пациентов с общим холестерином ≥ 5 ммоль/л в группе пациентов с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД было статистически значимо ($p<0,01$) больше по сравнению с группой пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД. Кроме того пациентов со 2 степенью АГ в группе лиц с АГ с «повышенной» дневной вариабельностью САД составило 30,5 %, в группе пациентов с АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД - 9,8% ($p=0,014$). Эти различия, безусловно, послужили причиной того, что сосудистый возраст у больных с «повышенной» вариабельностью САД в период бодрствования был больше, чем у пациентов с «нормальной» вариабельностью САД.

В нашем исследовании сосудистый возраст, рассчитанный по данным Фрамингемского исследования по шкале SCORE, статистически значимо не различался в группах больных с АГ

с «повышенной» и «нормальной» вариабельностью ночного САД. Сосудистый возраст, рассчитанный по обоим шкалам, был статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц у пациентов как с "повышенной", так и с "нормальной" вариабельностью САД в период сна. Эти результаты в сопоставлении с полученными результатами в отношении подгрупп с "повышенной" и "нормальной" вариабельностью САД в период бодрствования, свидетельствуют в пользу того, что повышенная вариабельность в дневные часы, по-видимому, вносит больший вклад в развитие поражения сосудов как органа-мишени АГ.

5.2.4 Суточная вариабельность артериального давления и поражение головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии

В нашем исследовании при сравнении результатов тестов на состояние когнитивных функций (один из маркеров поражения головного мозга как органа-мишени АГ) у больных АГ с «повышенной» вариабельностью САД в период бодрствования выявлен статистически значимо ($p=0,026$) более низкий средний балл по МоСА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($28,4\pm 1,4$ и $29,0\pm 1,2$ баллов, соответственно), тогда как статистически значимых различий между группой больных АГ с «нормальной» дневной вариабельностью САД ($28,5\pm 1,5$) и здоровыми лицами не выявлено. Ранее взаимосвязь суточной вариабельности АД с состоянием когнитивных функций изучалась очень мало и только у больных с АГ пожилого и старческого возраста [55-57]. Так, А. Kanemaru и соавт. [56] также сообщили, что у больных АГ ($n=88$, возраст 37-90 лет, средний возраст 71 ± 9 г., образование 10 ± 3 г., среднее исходное офисное АД $161\pm 23/85\pm 13$, без сахарного диабета, деменции и церебро-васкулярных заболеваний в анамнезе, 28 человек принимали АГП) повышенная вариабельность САД в период бодрствования (SD) была статистически значимо ($p<0,05$) ассоциирована с более низкими баллами по тесту "матрицы Равена". К. Sakakura и соавт. [57] у больных АГ пожилого и старческого возраста ($n=101$, 70% получали АГП, пациенты имели большое количество сопутствующих ССЗ и церебро-васкулярных заболеваний) с наибольшими значениями SD САД в период бодрствования отметили статистически значимо меньшее количество баллов по шкале MMSE ($p=0,03$ и $0,004$, соответственно), а подобной закономерности в отношении SD САД в период сна ими обнаружено не было. Y. Yamaguchi и соавт. [55] обнаружили, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования (ARV) является статистически значимым ($p<0,01$) независимым предиктором когнитивного снижения у пожилых больных с АГ, даже после поправки на возраст, пол, другие факторы риска, среднее АД по СМАД, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях, наличие АГТ и конкретный класс АГП.

Остальные показатели, характеризующие вариабельность САД в период бодрствования, а также все 4 анализируемых показателя, характеризующих вариабельность ДАД, не были ассоциированы с нарушением когнитивных функций. N. Cho и соавт. [52] у пожилых пациентов с АГ и среднесуточной вариабельностью САД $\geq 19,6$ мм рт.ст. выявили статистически значимо меньший средний балл по MoCA ($p=0,001$), у них также были хуже результаты тестов, оценивающие управляющие функции ($p=0,012$) и внимание ($p=0,001$), по сравнению с больными АГ и среднесуточной вариабельностью САД $< 19,6$ мм рт.ст. G. Bellelli и соавт. [85] обнаружили у пожилых больных АГ с повышенной среднесуточной вариабельностью САД меньший средний балл по шкале MMSE ($p<0,005$).

Другим маркером поражения головного мозга как органа-мишени АГ являются ГИБВ [12]. Изучение параметров суточной вариабельности АД у больных АГ с наличием/отсутствием ГИБВ головного мозга (результаты MPT) в нашем исследовании позволило обнаружить, что у больных АГ и наличием ГИБВ вариабельность САД (SD) в период бодрствования и за 24 часа была статистически значимо больше, чем у пациентов с АГ с отсутствием ГИБВ. О наличии ассоциации между повышенной суточной вариабельностью АД и наличием ГИБВ ранее сообщалось в немногочисленных литературных источниках [83,84]. Так, I. B. Goldstein и соавт. [83] у пожилых пациентов с выраженными ГИБВ обнаружили более высокую вариабельность АД (SD) в период бодрствования. Однако только в одном исследовании, также как и в нашей работе, была предпринята попытка оценить возможную взаимосвязь повышенной суточной вариабельности АД с наличием ГИБВ у больных среднего возраста с АГ без сопутствующих ССЗ, и обнаружено, что пациентов данной возрастной группы с АГ и ГИБВ суточная вариабельность АД (SD) (СМАД в течение 48 часов) была статистически значимо выше, по сравнению с пациентами с АГ без ГИБВ [84]. Однако, в этом исследовании в группе больных АГ с наличием ГИБВ уровни среднесуточного САД и ДАД были статистически значимо выше, чем у пациентов без ГИБВ, поэтому нельзя сделать вывод, что именно повышенная вариабельность АД вносит вклад в развитие ГИБВ. В нашем исследовании уровни АД (офисные значения и по СМАД) не различались в подгруппах больных АГ с наличием/отсутствием ГИБВ, поэтому мы можем говорить о наличии взаимосвязи между повышенной вариабельностью САД (за 24 часа и в период бодрствования) с наличием ГИБВ.

Суточная вариабельность АД, независимо от уровня АД и различных других факторов риска, взаимосвязана с наличием у больных с АГ так называемой болезни мелких (малых) сосудов головного мозга [55,250]. Патологические изменения в артериях как крупного, так и мелкого калибров, вызываемые хронически существующим повышенным АД, считаются одновременно и следствием, и основной причиной повышенной вариабельности АД в течение суток [21]. Повышенная жесткость сосудистого русла и атериолосклероз приводит к

увеличению суточной вариабельности АД, что, в свою очередь, вызывает дальнейшее прогрессирование имеющихся морфологических изменений сосудистой стенки [21]. Повышенная суточная вариабельность АД увеличивает "механический стресс" сосудистой стенки, повреждение эндотелия, увеличивает жесткость стенки артерий, что способствует возникновению и прогрессированию болезни мелких сосудов головного мозга [75, 251, 252]. Повышенная проницаемость сосудистой стенки, имеющая место при АГ, снижает толерантность сосудов к колебаниям АД, увеличивает отек и эксудацию, что приводит к пролиферации глиальных клеток и воспалению и еще большему увеличению жесткости сосудистой стенки [224]. Артериосклероз, утолщение интимы и стенозы, приводят к снижению перфузию головного мозга, что и приводит к повреждению белого вещества головного мозга, которое визуализируется при МРТ как ГИБВ [253].

5.3 Эмоционально-личностные особенности больных с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от вариабельности артериального давления

В литературных источниках имеются данные, что пациенты с высокой вариабельностью АД, как правило, являются лицами с аномальной нейрогуморальной активностью, прежде всего с повышенной активностью симпатической нервной системы [254]. Логично предположить, что такие пациенты имеют определенные личностные особенности, которые у лиц молодого и среднего возраста сосуществуют, либо даже являются причиной вегетативного дисбаланса. Поэтому изучение вклада эмоционально-личностных особенностей в изменение вариабельности АД у пациентов с АГ представляет интерес как с научной, так и с практической точек зрения.

Имеются данные [110] об ассоциации высокой вариабельности АД с повышением тревожности, появлением депрессивных тенденций и сложностей в понимании и словесном описании собственных эмоциональных волнений и эмоций окружающих лиц (проявление алекситимии), нарушением механизмов психологической адаптации у больных АГ. Данные факты послужили причиной оценки нами эмоционально-личностных особенностей пациентов с АГ II стадии 1-2 степени в двух разделенных группах (в зависимости от медианы вариабельности дневного САД - показатель SD - 15 мм рт.ст.): пациенты с АГ с "нормальной" (показатель SD меньше 15 мм рт.ст.) дневной вариабельностью САД и пациенты с АГ с "повышенной" (показатель SD больше или равно 15 мм рт.ст.) дневной вариабельностью САД. Показатель вариабельности САД (SD) в период бодрствования для изучения взаимосвязи с эмоционально-личностными особенностями у пациентов с АГ выбран в связи с физиологическим режимом «сон-бодрствование» с учётом коммуникативной и физической

активности в жизнедеятельности пациентов в дневные часы, большей возможностью использования психологических адаптационных механизмов при взаимодействии с окружающей действительностью, проявления личностных особенностей поведения в тех или иных ситуациях, использования различных стратегий регуляции эмоций именно в период бодрствования. Изучение эмоционально-личностных особенностей пациентов с АГ в нашем исследовании осуществлялось с использованием ряда психологических опросников и методик: теста Кеттелла, теста «совладающее поведение» Р. Лазаруса, теста «когнитивная регуляция эмоций», опросника Плутчика - Келлермана – Конте, шкалы перфекционизма [154-160].

По результатам анализа данных многофакторной личностной методики Р. Кеттелла (16 PF- опросник) можно сказать, что личностные профили пациентов АГ обеих групп характеризуются наличием пиков по факторам Q3, С, G, N, в сочетании с наличием минимальных значений по шкалам О, Q4, В и F. При этом больные с АГ с «повышенной» вариабельностью дневного САД отличаются от пациентов с АГ с «нормальной» вариабельностью САД более высокими значениями по фактору Q₁ (открытость изменениям, гибкость) и более низкими показателями по двум факторам: фактору О (гипотимия: неуверенность в себе, наличие чувства вины, склонность к самообвинению, неуверенность в себе) и фактору Q₄ (высокая Эго-напряженность), при низких значениях которых субъект описывается как расслабленный, спокойный, вялый, несколько апатичный, сдержанный, с низкой мотивацией, излишне удовлетворенный собой [154]. Данные результаты можно связать с тем, что вклад в повышение вариабельности АД вносят такие эмоционально-личностные качества как большая гибкость и повышенная степень готовности к принятию и осознанию информации из вне, склонность к независимости суждений, морализаторству, способность нарушать устоявшиеся традиции, большая уверенность в себе и высокий уровень мотивации, отказ довольствоваться имеющимся. Все вышеперечисленные особенности способствуют дисфункции психоэмоционального статуса, которая проявляется в виде повышения уровня ситуативной и личностной тревожности, возможно, агрессии, запуская психосоматические механизмы колебания АД в дневное время [96].

Анализ результатов опросника психологических защит Плутчика-Келермана-Конте выявляет выраженный дисбаланс системы психологических защитных механизмов, который проявляется отчетливым доминированием трех защитных механизмов - рационализации, проекции и отрицания в обеих группах пациентов с АГ. Реже всего использовался механизм замещения. При этом показатели общей напряженности психологических защит относительно невысоки и сопоставимы в обеих группах. Механизмы защиты у пациента с АГ - это способ, с помощью которого пациент может защитить себя от различного рода внутренних и внешних напряжений [96]. Они формируются первоначально в межличностном отношении, затем

становятся внутренними характеристиками, то есть теми или иными защитными формами поведения. Согласно результатам, полученными нами пациенты с АГ, независимо от уровня variability АД, реже способны разряжать подавленные эмоции (как правило, враждебности, гнева) путем направления на объекты, представляющие меньшую опасность или более доступные, чем те, что вызвали отрицательные эмоции и чувства. Это способствует нарастанию внутреннего эмоционального напряжения, возникшего под влиянием фрустрирующей ситуации [159]. Данный факт подтверждается при исследовании пациентов со стресс-индуцированной АГ, где также установлено, что интенсивное и длительное переживание пациентами негативных эмоций было связано со склонностью не выражать их в открытом поведении из-за боязни быть отверженными окружающими [104]. Такой тип личности в литературе называют «тип личности D» (distressedpersonality) [107,108]. Можно предположить, что данный факт приводит к повышению АД и его variability за счёт сложных изменений активности симпатической нервной системы. Результаты выполнения Копинг-теста Лазаруса показывает, что пациенты обеих сравниваемых групп демонстрируют социально-нормативные результаты, с превалированием установки на самоконтроль и использование таких конструктивных стратегий совладания, как планирование решения проблем и положительная переоценка. При этом частота использования различных стратегий регуляции эмоций (тест "Когнитивная регуляция эмоций") у больных АГ с "повышенной" и "нормальной" дневной variability САД по нашим результатам статистически значимо не различалась.

Пациенты обеих групп характеризовались диспропорциональной структурой проявлений перфекционизма: средние значения по шкале «Перфекционизм, ориентированный на себя» значимо превышал значения по двум другим шкалам. Пациенты с "повышенной" variability АД имели статистически значимо более низкие баллы по шкале «Перфекционизм, ориентированный на других». В работе И.И. Грачевой [160] установлено, что мотивационной основой перфекционизма является интенсивный «конфликт достижения», при котором мотивы «стремление к успеху» и «избегание неудачи» выражены с одинаковой силой. Таки образом, перфекционисты одновременно характеризуются меньшей устойчивостью к этим конфликтующим переживаниям. С учётом того, что у пациентов с «повышенной» variability САД менее выражен перфекционизм, ориентированный на других, т.е. такие пациенты не предъявляют чрезвычайно высоких стандартов для окружающих и менее требовательны к ним, способны прощать ошибки, несовершенства других, однако данное качество личности компенсируется высоким уровнем перфекционизма, ориентированного на себя. Это личностная особенность подразумевает под собой склонность выдвигать чрезмерно высокие стандарты к себе в сочетании с чрезмерной важностью соответствия этим стандартам, что порождает колебания самооценки и хроническую неудовлетворенность деятельностью, тем

самым поддерживая повышенный уровень невротизации, который способен приводить к развитию эмоционального перенапряжения, что способствует не только повышению АД, но и приводит к его компенсаторным колебаниям [255]. Вероятно, этот ответ обусловлен центральной регуляцией из диэнцефальной области, отвечающей, в том числе, за эмоции и поведенческие реакции [106].

Также нами были исследованы эмоционально-личностные особенности у пациентов с «повышенной» ночной вариабельностью САД (показатель SD больше или равно 14 мм рт.ст.) и «нормальной» ночной вариабельностью САД (показатель SD меньше 14 мм рт.ст.). Однако статистически значимых различий в группах по результатам оценки психологических тестов и опросников (теста Кеттела, теста «совладающее поведение» Р. Лазаруса, теста «когнитивная регуляция эмоций», опросника Плутчика - Келлермана – Конте, шкалы перфекционизма Р.L. Hewitt и G.L. Flett) не выявлено. Данный факт косвенно подтверждает вклад эмоционально-личностных особенностей пациентов в повышение вариабельности АД в период бодрствования, когда человек наиболее социально активен, имеет взаимосвязь с происходящими событиями и внутренними переживаниями, что исключено в период сна.

Сопоставляя полученные нами данные с литературными источниками, можно предполагать, что пациенты с «повышенной» дневной вариабельностью САД имеют эмоционально-личностные особенности в виде состояния большей эмоциональной напряжённости, которое при недостаточности в различных структурно-функциональных компонентах системы регуляции эмоций в дальнейшем может приобретать статус фоновой характеристики, что, негативно влияет на возможность адаптивного использования ресурса регуляции эмоций в эмоционально значимых ситуациях, и не позволяет использовать весь спектр стратегий регуляции эмоций [96]. А это в свою очередь может объяснять повышение колебания АД у данной группы пациентов, замыкая тем самым порочный круг.

5.4 Сравнительный анализ антигипертензивного и органопротективного эффектов фиксированных комбинаций периндоприл аргинин/индапамид и валсартан/амлодипин

В обновленных Европейских рекомендациях 2018 г. по диагностике и лечению АГ [12] в разделе, посвящённом медикаментозному контролю АД, подчёркивается необходимость назначения ФК АГП подавляющему большинству пациентов уже на старте лечения. Однако, до настоящего времени проведены лишь единичные сравнительные исследования по влиянию различных ФК на суточную вариабельность АД и состояние органов-мишеней.

На втором этапе настоящей работы на фоне терапии ФК Па/И и ФК В/А зафиксировано достижение целевого уровня АД по рутинному измерению, что являлось критерием включения

в настоящее исследование. В обеих группах произошло статистически значимое снижение офисного САД, ДАД, ПД, причём статистически значимых различий между группами в снижении офисного АД не выявлено. По данным СМАД на фоне терапии ФК Па/И и ФК В/А в обеих группах отмечено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД, ПД. Полученные нами данные согласуются с выводами ряда других исследований, в которых изучались антигипертензивные эффекты указанных ФК [118, 256-262]. Однако сравнительных данных антигипертензивной и органопротективной эффективности ФК Па/И и ФК В/А в доступной литературе нами не обнаружено. В настоящем исследовании при сравнении групп между собой выявлено, что среднесуточное и среднедневное ДАД в группе ФК В/А снизилось в большей степени по сравнению с группой ФК Па/И ($p=0,017$ и $p=0,014$, соответственно).

При анализе типа суточного профиля АД на фоне лечения ФК Па/И и В/А статистически значимых изменений не выявлено, хотя в обеих группах уменьшилось количество больных с «овер-диппер» и «нон-диппер» типами суточного профиля АД. В обеих группах также не отмечено статистически значимого снижения величины и скорости утреннего подъёма АД.

В исследованиях последних лет всё большее внимание уделяется суточной вариабельности АД как новому фактору риска у пациентов с АГ, поскольку ее повышение ассоциируются с увеличением риска ССО (инсульт, инфаркт миокарда) и смертностью [4, 32-34]. Поэтому в настоящее время востребованы данные об влиянии ФК АГП на вариабельность АД, особенно у пациентов молодого и среднего возраста. Кроме того, как уже было сказано выше, несмотря на клинические преимущества применения ФК АГП, воздействие такой терапии на ПОМ и вариабельность АД изучено недостаточно.

Нами установлено, что на фоне терапии ФК Па/И статистически значимо снизилась вариабельность САД (SD) - за сутки и в ночные часы, ДАД (SD) - за сутки и в дневные часы, а также SDdn для САД и ДАД. В группе ФК В/А статистически значимо снизилась только вариабельность ДАД в ночное время (SD), тогда как вариабельность САД за сутки и в дневные часы (CV), ДАД в дневные часы (CV) статистически значимо увеличилась. Таким образом, в нашем исследовании выявлены преимущества ФК Па/И в снижении вариабельности АД.

О снижении суточной вариабельности АД на фоне лечения ФК П/И ранее сообщалось в нескольких исследованиях [117-119, 256], хотя в них был обследован другой контингент пациентов с АГ. Так, в исследование А.С. Аметова и соавт. [117] были включены 25 пациентов в возрасте 40- 64 лет (средний возраст $51,36 \pm 6,11$ лет) с АГ 1-2 степени (средняя длительность $6,3 \pm 2,8$ лет) и сахарным диабетом 2 типа, получавших ФК периндоприл 2 мг /индапамид 0,625 мг в течение 16 недель. Авторы выявили статически значимое снижение суточной вариабельности АД: вариабельность САД днем уменьшилась с $14,23 \pm 3,14$ до $12,05 \pm 3,02$ мм

рт.ст., $p < 0,02$, САД ночью - с $12,85 \pm 3,97$ до $10,59 \pm 1,98$ мм рт.ст., $p < 0,02$, ДАД днем - с $10,84 \pm 3,15$ до $9,18 \pm 2,17$ мм рт.ст., $p < 0,05$, ДАД ночью - с $10,19 \pm 1,75$ мм рт.ст. до $9,15 \pm 1,54$ мм рт.ст., $p < 0,05$. В другой работе [256] изучалась эффективность и безопасность утреннего и вечернего режима приёма ФК Па/И (2,5/10 мг, Нолипрел А Би-форте) у пациентов с АГ (средний возраст $56 \pm 9,3$ лет) с нон-диппер типом суточного профиля АД, у которых на фоне АГТ двумя и более АГП не удалось достигнуть целевого АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) Период наблюдения равнялся 8 неделям. По итогам исследования в группе пациентов с приемом ФК Па/И в утреннее время произошло статистически значимое снижение вариабельности ДАД в дневные часы с $11,4 \pm 1,7$ до $11,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что также сопоставимо с полученными нами результатами. Оценка влияния 12-ти недельной терапии высокодозовой ФК Па/И (10 мг/2,5 мг) с участием 46 больных АГ без сахарного диабета 50-64 лет с неконтролируемой АГ на показатели СМАД также выявлено статистически значимое уменьшение вариабельности САД в дневные часы с 15,2 до 13,0 мм рт. ст. [118]. Вариабельность дневного ДАД и вариабельности САД и ДАД в ночные часы статистически значимо не изменились. При оценке эффективности ФК периндоприл 4 мг/ индапамид 1,25 мг (Нолипрел-форте, лаборатория Сервье, Франция) у женщин в постменопаузальном периоде с АГ 2 степени ($n=35$ женщин, возраст 48-65 лет, период наблюдения 6 месяцев) выявлено статистически значимое снижение вариабельности САД и ДАД на 4,5 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и на 3,5 мм рт.ст. ($p < 0,001$), соответственно, в дневные часы и на 3,4 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и на 2,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$), соответственно, в ночные часы [119].

В литературе также имеются данные о снижении вариабельности АД на фоне лечения ФК В/А. Так, в диссертационной работе Е.В. Малышевой [115] показано, что при применении ФК В/А (160/10 мг) у 24 пациентов мужского пола в возрасте от 35 до 65 лет с АГ 2-3 степени II-III стадии (средняя длительность заболевания $12,2 \pm 3,9$ лет) суточная вариабельность САД уменьшалась на 16,2% ($p < 0,01$) при снижении ее на 12% ($p < 0,05$) в дневные и на 18,6% ($p < 0,001$) в ночные часы, суточные показатели вариабельности ДАД уменьшались на 12,6% ($p < 0,05$) преимущественно за счет дневных значений - на 22,1% ($p < 0,01$). И.Л.Запесочной и А.Г. Автандиловым [114] обследовано 137 больных АГ 2-3 степени, которые были разделены на 2 группы в зависимости от трудового графика работы: 1-я группа - 70 пациентов, работающих в дневную смену; 2-я группа - 67 пациентов, работающих в ночную смену. Конечные средние суточные дозы ФК В/А в 1-й группе составили $8,2 \pm 1,1/144,8 \pm 1,8$ мг, во 2-й — $9,4 \pm 1,6/197,8 \pm 3,5$ мг. Уже через 4 недели по данным СМАД отмечено статистически значимое снижение суточной вариабельности АД, преимущественно в дневное время ($p < 0,01$).

Самый большой интерес и самое большое значение имеет прямое сравнение влияния двух различных ФК АГП между собой. В нашем исследовании при сравнении ФК Па/И и ФК

В/А выявлены статистически значимые различия в динамике SDdn САД. Хотелось бы еще раз отметить, что в доступной литературе отсутствуют сравнительные исследования данных ФК. В единичных исследованиях сравнивали влияние других комбинаций ингибитор АПФ/диуретик и БРА/АК, как в виде ФК, так и в виде свободных комбинаций, на суточную вариабельность АД [113,116]. Так, в рамках рандомизированного исследования С.Д. Маянской и соавт. [116] с участием 66 мужчин в возрасте 35-60 лет с АГ 2-3 степени проведен сравнительный анализ суточного профиля АД на фоне приема ФК АПФ – эналаприл/гидрохлортиазид (20/12,5 мг/сут.) и В/А (160/5 мг/сут.). Через 12 недель лечения, в первой группе пациентов суточная вариабельность САД и ДАД уменьшились на 13,7 % и 12,1 %, соответственно ($p<0,05$), а у пациентов второй группы — на 14,2 % и 13,2 % ($p<0,01$), соответственно по сравнению с исходными данными. В обеих группах суточная вариабельность АД снижалась, преимущественно, за счет дневных показателей. Статистически значимых различий между группами, в отношении влияния на суточную вариабельность АД, не выявлено. Особый интерес представляют данные крупного когортного исследования (2780 пациентов с АГ), в котором анализировались данные о влиянии терапии диуретиками, АК, иАПФ, БРА и β -блокаторами на суточную вариабельность АД (SD САД и ДАД за день, за ночь, в целом за 24 часа) [113]. Сравнение производили между пациентами, получавшими один из этих классов АПФ (в монотерапии или в составе комбинированной терапии) и больными, которые не принимали данных класс АПФ, после поправки на средний уровень АД по данным СМАД, ЧСС, возраст, пол и СПВ. Среди включенных больных, 709 (26%) получали антигипертензивную монотерапию, а 951 (34%), 676 (24%) и 444 (16%) – комбинированную АГТ, соответственно, двумя, тремя и ≥ 4 АПФ. Было обнаружено, что пациенты, получавшие АК ($n=1247$) или диуретики ($n=1486$) в монотерапии или в добавлении к другим АПФ, имели статистически значимо более низкие значения SD САД в течение 24 часов по сравнению с больными, не получавшими АК или диуретики (средние различия в SD $-0,50\pm 0,50$ мм рт.ст., $p=0,001$ и $-0,17\pm 0,15$ мм рт.ст., $p=0,05$, соответственно). В группе пациентов, получавших АК, SD ДАД в течение суток и в ночные часы также были статистически значимо ниже.

Кардиопротективные эффекты ФК Па/И и В/А. Как известно, ГЛЖ считается проявлением поражения сердца как органа-мишени АГ и является дополнительными и независимыми от стратификации риска по шкале SCORE предиктором развития ССО и смертности [35-37]. В нашем исследовании среди пациентов с исходным наличием ГЛЖ на фоне терапии обеими ФК статистически значимо снизились ТМЖП, ТЗС ЛЖ и иММЛЖ несмотря на относительно небольшой (12 недель) период наблюдения. Исходно ГЛЖ в группе пациентов, получавших ФК Па/И, выявлена у 50% больных, тогда как в конце периода наблюдения - у 32,7% пациентов ($p=0,111$). В группе ФК В/А исходно было 65,8% больных с

ГМЛЖ, на фоне лечения их количество статистически значимо уменьшилось (39,5%, $p=0,039$). Различия между группами оказались статистически не значимы. В литературных источниках прямого сравнения изучаемых нами ФК на регресс ГЛЖ не найдено. Однако имеются данные влияния каждой из них на параметры ГЛЖ. Так, в многоцентровом клиническом рандомизированном двойном-слепом исследовании PICXEL (Perindopril/Indapamide Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy), в которое было включено 556 больных с АГ, сравнивали влияние монотерапии иАПФ эналаприлом с терапией ФК периндоприл/индапамид на регресс ГЛЖ, период наблюдения - 1 год [263]. Было обнаружено, что терапия низкодозовой комбинацией периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг была более эффективна в снижении иММЛЖ по сравнению с приемом эналаприла: отмечено статистически значимое ($p<0,0001$) снижение иММЛЖ на 13,6 г/м² на фоне приема ФК периндоприл/индапамид и на 3,9 г/м² - на фоне приема эналаприла. В работе Л.А. Тимофеевой [264] также подтверждено положительное влияние одногодичной комбинированной АГТ ФК периндоприл/индапамид на параметры ГЛЖ. В этом исследовании под наблюдением находились 72 больных с АГ 1-2 степени и ГЛЖ по данным Эхо-КГ в возрасте от 34 до 72 лет (средний возраст 54 ± 10 лет). По результатам наблюдения обнаружено статистически значимое уменьшение иММЛЖ с 141 до 116 г/м² (на 17,6%), ТМЖП - с 1,16 до 1,07 см (на 7,6%), ТЗЛЖ - с 1,11 до 1,07 см (на 3,6%). По результатам наблюдения Е.И. Тарловской и соавт. [265] у больных ($n=20$, возраст 18-70 лет) с АГ 2-3 степени в сочетании с метаболическим синдромом и предшествующей неэффективной АГТ отмечено статистически значимое ($p<0,05$) снижение иММЛЖ (с $106,4 \pm 23,8$ до $95,1 \pm 20,3$ г/м²) на фоне 12-недельной терапии ФК В/А в разных дозах в зависимости от исходного АД.

Существует множество патофизиологических путей, благодаря которым компоненты изучаемых ФК могут влиять на регресс ГЛЖ. Необходимо отметить, что все АПГ уменьшают механическую нагрузку на миокард путем снижения АД. Кроме того, иАПФ Па, имея высокое сродство к тканевой РААС, способствуют значительно большему регрессу ГЛЖ [266]. С учётом большей тканевой аффинности, Па устраняет дисфункцию эндотелия, замедляя распад брадикинина, препятствует пролиферации гладкомышечного слоя сосудов [266]. Кроме того, за счёт блокирования синтеза ангиотензина II иАПФ предупреждают токсическое влияние ангиотензина на миокард и тормозят пролиферацию фибробластов, также блокируют трофическое действие ангиотензина, что способствует обратному развитию гипертрофии кардиомиоцитов и уменьшению содержания коллагена в миокарде [267].

Индапамид является тиазидоподобным диуретиком [268], у него имеются уникальные дополнительные свойства, например, вазодилатирующий эффект, что приводит к уменьшению толщины миокарда за счёт снижения гемодинамической нагрузки на сердце [268]. Прямой

вазодилатирующий эффект обуславливает снижение сосудистой реактивности к ангиотензину II, адреналину, норадреналину, тромбоксану A_2 , а также угнетение процессов свободно-радикального окисления [269, 270], что опосредованно способствует регрессу ГЛЖ. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании LIVE (LVH: Indapamide Versus Enalapril) [271], в котором участвовали 411 пациентов с АГ и ГЛЖ, в конце периода наблюдения (один год) в группе индапамида ретарда было отмечено более выраженное уменьшение иММЛЖ по данным ЭхоКГ (различия между группами статистически значимы) по сравнению с монотерапией эналаприлом в дозе 20 мг/сут, при том, что АД в обеих группах снижалось в одинаковой степени.

АК, и в частности А, также сопоставимы с иАПФ по эффективности влияния на регресс ГЛЖ [272]. Возможность АК (в частности, А) вызывать обратное развитие ГЛЖ связана, по-видимому, с прямым модулирующим влиянием на кальцийзависимые процессы в волокнах миокарда [272]. В экспериментальных исследованиях доказано, что А предотвращает ГЛЖ за счет снижения относительного содержания β -изоформы тяжелой цепи миозина и подавления исходно повышенных уровней тяжелых цепей β -миозина, α -актина и коллагена 1-го типа [272]. В рандомизированном исследовании TOMHS (the Treatment of Mild Hypertension Study) [273] установлено, что А вызывает обратное развитие ГЛЖ у больных АГ 1 степени.

Являясь представителем класса БРА, В проводит к уменьшению секреции эндотелина 1 (одного из мощнейших вазоконстрикторов), уменьшению задержки натрия, симпатической активности и, тем самым, регрессу ГЛЖ, препятствует формированию кардиального фиброза [274]. При этом регресс ГЛЖ на фоне приема В обусловлен не просто снижением периферического сопротивления и постнагрузки, описан механизм его прямого кардиопротективного действия, реализуемого через влияние на клеточные структуры кардиомиоцитов [274]. В ряде исследований представлены данные о регрессе ГЛЖ на фоне лечения Валсартана в дозе 160 мг/сут у ранее нелеченных больных АГ [275,276].

В последние годы изменение упруго-эластических свойств миокарда считают новым маркером поражения сердца как органа-мишеней АГ, оно проявляется даже в отсутствие ГЛЖ [61-64]. Влияние на них ФК АПФ оценивалось лишь в единичных исследованиях [278,279].

В нашем исследовании в конце периода наблюдения обнаружено, что в обеих лечебных группах снизился ИР ЛП, причём в группе ФК В/А различия по сравнению с исходными параметрами оказались статистически значимыми. Значимых изменений ИЖ ЛП и ОСС ЛП в обеих лечебных группах не выявлено. На фоне терапии в обеих группах статистически значимо снизился КСЭ ЛЖ (различия между группами статистически не значимы). Также в конце периода наблюдения в группе ФК В/А статистически значимо увеличилась КДЭ ЛЖ, в группе ФК Па/И этот параметр не изменился, различия между группами оказались статистически

значимы ($p=0,03$). Других статистически значимых изменений параметров жесткости миокарда на фоне лечения обеими ФК не отмечено.

В конце периода наблюдения в группе ФК Па/И общее количество пациентов с ГПС ЛЖ ниже нормы ($-19,7\%$) практически не изменилось в обеих группах. В группе ФК Па/И в подгруппе пациентов со сниженным исходно 2D-стрейном ($n=39$) данный показатель изначально составлял $-16,52 \pm 2,42\%$, в динамике $-16,43 \pm 2,28\%$ ($\Delta\% = 0,55 \pm 13,51$), изменения статистически незначимыми ($p=0,789$). В группе ФК В/А в подгруппе пациентов со сниженным исходно 2D-стрейном ($n=27$) данный показатель изначально составлял $-16,14 \pm 2,21\%$, в конце периода наблюдения $-17,30 \pm 2,13\%$ ($\Delta\% = 8,45 \pm 13,35$), изменения статистически значимыми ($p=0,005$). Следует отметить, что работ по оценке влияния данных ФК на изучаемые в настоящем исследовании параметры жесткости ЛП и ЛЖ при анализе литературы нам найти не удалось. Однако обращает на себя внимание диссертационная работа А.И. Кочеткова [217], дизайн описан выше, результаты которой показали улучшение упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ и ЛП на фоне лечения ФК А/лизиноприл и ФК бисопролол/гидрохлортиазид, но в большей степени в группе ФК А/лизиноприл. В конце периода наблюдения в обеих группах возросли ИР ЛП и одномерный стрейн ЛП, причём последний показатель в группе ФК А/лизиноприл в статистически значимо большей степени. В группе ФК А/лизиноприл статистически значимо уменьшился индекс жёсткости ЛП. Кроме того, в обеих группах статистически значимо увеличились средние значения ГПС ЛЖ, причём в группе ФК А/лизиноприл в большей степени, и статистически значимо уменьшились КДЖ и КСЭ ЛЖ (оба последних показателя в группе ФК А/лизиноприл изменились так же в статистически значимой большей мере). Полученные нами данные в определенной степени сопоставимы с описанной работой и позволяют сделать вывод о возможном влиянии АК на параметры жесткости миокарда. Имеются данные о положительном влиянии АК на процессы фиброобразования в миокарде и его жёсткость [277]. Кроме того, имеются данные и о положительном влиянии иАПФ и БРА на показатели растяжимости ЛП, уменьшение интерстициального фиброза миокарда и улучшение электрофизиологических процессов в сердечной мышце [278,279]. В экспериментальной работе J.P. Oliver и соавт. [280] было показано, что терапия иАПФ приводит к регрессии повышенного содержания коллагена в миокарде, при его хронической перегрузке повышенным АД, а, следовательно, улучшает его упруго-эластичные свойства.

Вазопротективные эффекты ФК Па/И и В/А. На сегодняшний день доказано, что у пациентов с АГ увеличение жёсткости артериального русла представляет собой новый фактор ССО [72,281]. Это, в частности, записано в новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 года [12]. Следовательно, для эффективного снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза необходимо изучение вазопротективных свойств ФК АП, в

частности, их влияния на снижение жёсткости артерий, поскольку сосудистая ригидность обладает предиктивной значимостью в отношении развития ССО. Следует отметить, что на сегодняшний день анализ жёсткости сосудистой стенки находится в фокусе многочисленных исследований, однако при этом в подавляющем большинстве из них, в качестве изучаемого контингента лиц выступают больные с наличием ассоциированных клинических состояний, длительным стажем АГ, высоким уровнем АД, старших возрастных групп, и, следовательно, имеющие выраженные структурно-функциональные изменения в органах-мишенях, в том числе и в сосудах. Напротив, данные об упруго-эластических характеристиках магистральных артерий и влиянии на них АГП у пациентов, находящихся в начале сердечно-сосудистого континуума практически отсутствуют. Также на сегодняшний день имеется ограниченное число сравнительных исследований, посвященных влиянию ФК АГП на параметры жёсткости артерий.

В нашей работе мы сравнивали влияние ФК Па/И и В/А на ряд параметров ригидности сосудов по данным нескольких методов исследования (трансторакальной эхокардиографии, СМАД с помощью программного пакета Vasotens 24, объемной сфигмографии). Оценка параметров жесткости сосудов по данным трансторакальной эхокардиографии в нашем исследовании происходила с помощью определения эффективной артериальной эластичности и общего артериального комплаенса. Согласно полученным нами данным, установлено, что у пациентов с АГ на фоне терапии ФК Па/И, статистически значимо ($p < 0,001$) снизилась эффективная артериальная эластичность – с $1,82 \pm 0,43$ до $1,58 \pm 0,36$ мм рт.ст. ($-11,85 \pm 16,29\%$) и статистически значимо ($p < 0,001$) увеличился артериальный комплаенс – с $1,27 \pm 0,34$ до $1,54 \pm 0,38$ мм рт.ст./мл ($+26,95 \pm 38,06\%$). Аналогичные данные получены у пациентов, получавших лечение ФК В/А: статистически значимо ($p = 0,016$) снизилась эффективная артериальная эластичность - с $1,73 \pm 0,35$ до $1,60 \pm 0,32$ мм рт.ст. и статистически значимо увеличился артериальный комплаенс - с $1,30 \pm 0,38$ до $1,43 \pm 0,34$ мм рт.ст./мл (для сравнения - соответствующие показатели у здоровых лиц контрольной группы составляли $1,60 \pm 0,33$ мм рт.ст. и $1,57 \pm 0,41$ мм рт.ст./мл). Статистически значимых различий между группами по влиянию на данные параметры жёсткости сосудистого ложа не отмечено. При оценке динамики параметров жесткости сосудов по данным СМАД с помощью программного пакета Vasotens 24 по результатам нашего исследования выявлено, что на фоне терапии ФК Па/И статистически значимо снизился индекс ригидности артерий (ASI) и индекс ригидности артерий (ASI), приведённый к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 100 уд/мин, а на фоне терапии ФК В/А статистически значимо снизился индекс аугментации (AIx). Различия между группами по влиянию на параметры жесткости сосудов по данным СМАД с помощью программного пакет Vasotens 24 оказались статистически не значимы.

Эти результаты находятся в соответствии с рядом работ, в которых также описаны благоприятные эффекты исследуемых ФК на ригидность артерий. Прежде всего следует привести данные С.В. Недогода и соавт. [257], которые изучали возможности ФК Па/И (Нолипрел А Би-форте) в ангиопротекции у пациентов с АГ ($n=50$, средний возраст $54,8 \pm 6,6$ г.), достигших и не достигших целевого АД ($<140/90$ мм рт.ст.) на фоне комбинированной АГТ лозартаном 100 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом 12,5 мг, период наблюдения составил 12 недель. Среди больных, не достигших и достигших целевого АД на фоне предшествующей терапии лозартаном и гидрохлоротиазидом, снижение, соответственно, СПВ составило 15,2 и 2,2%, индекса аугментации - 10,7 и 9,4%, центрального САД - 10,9 и 2,1%, центрального пульсового АД - 25,1 и 2,1% ($p < 0,01$ во всех случаях). Изучение влияния ФК Па/И на жёсткость сосудистой стенки и функцию эндотелия у больных АГ 1-3 степени моложе 70 лет ($n=27$, средний возраст 49 лет) также проводили К.В. Протасов и соавт. [258]. Стартовая доза ФК П/И составляла 2,5/0,625 мг с возможностью её титрования до максимально возможной 2,5/10 мг, период наблюдения равнялся 24 неделям. В конце периода наблюдения авторы выявили статистически значимое снижение центрального САД и ДАД, уменьшение давления прироста в аорте, индекса аугментации, каротидно-радиальной СПВ ($p < 0,05$ во всех случаях). Отмечено увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации к 12-й неделе исследования ($p < 0,02$).

В исследовании J.Karalliedde и соавт. [281] 6-месячная АГТ, основанная на В, в сравнении с лечением А, привела к статистически значимо более выраженному уменьшению аортальной СПВ у пациентов с АГ и сахарным диабетом при сходном уровне снижения плечевого и центрального аортального АД. Отдельного внимания заслуживает международное многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование VICTORY (The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension) [260,261]. В данной работе оценивали эффективность и безопасность монотерапии В и его ФК с гидрохлоротиазидом в условиях реальной клинической практики у больных с АГ 1-2 степени ($n=365$; средний возраст $54,6 \pm 12,0$ лет). Параметры центральной геодинамики и СПВ оценивались исходно и через 16 недель терапии с помощью аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor® (AtCor Medical). Динамика СПВ и центрального АД анализировалась в подгруппе из 74 пациентов. В и его ФК с гидрохлоротиазидом эффективно снижали центральное АД: среднее снижение центрального САД и ДАД к 16-й неделе составило $19,7 \pm 12,9$ мм рт. ст. и $13,9 \pm 8,5$ мм рт. ст., соответственно ($p < 0,0001$). На 16-ой неделе исследования отмечено также статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение СПВ. Среднее значение индекса аугментации аорты не изменилось. В другой работе [262] сравнивали эффекты двух режимов комбинированной АГТ (В/А в стартовой дозе 80/5 мг

и атенолол/А в стартовой дозе 50/5 мг) на центральную гемодинамику и СПВ_{кф}. Исследование по дизайну было многоцентровым, проспективным, рандомизированным в параллельных группах со слепыми конечными точками. В нем приняли участие 393 пациента с АГ (средний возраст- 57 лет; средний ИМТ - 28 г/м²; более половины пациентов ранее получали АГП). В конце периода наблюдения (на 24ой неделе) в группе В/А, по сравнению с группой атенолол/А отмечено статистически значимо более выраженное снижение центрального САД ($-13,70 \pm 1,15$ мм рт.ст., $p < 0,0001$ и $-9,70 \pm 1,10$ мм рт.ст., $p < 0,0001$, соответственно), различие между группами составило $-4,00$ мм рт.ст. (95% ДИ: $-7,10 - -0,90$]; $p = 0,013$). Кроме того, в группе В/А произошло статистически значимо большее снижение АІх (на $-6,5\%$ [95% ДИ: $-8,3 - -4,7\%$; $p < 0,0001$]), так и после поправки на ЧСС – $-2,8\%$ (95% ДИ: $-4,92 - -0,68\%$; $p < 0,01$). Также на фоне обоих режимов лечения сходным образом статистически значимо уменьшилась СПВ_{кф}. Ещё в одном исследовании у пациентов с АГ и хронической обструктивной болезнью легких на фоне терапии В отмечено улучшение АІх по данным СМАД (с $-4,0 \pm 5,2$ до $-11,6 \pm 20,8 \%$) по сравнению с исходными показателями [283].

По результатам нашего исследования также установлено, что на фоне терапии в группе ФК Па/И обнаружено статистически значимое снижение показателей R-CAVI, L-CAVI и R-ABI. В группе ФК В/А на фоне лечения статистически значимо уменьшился R-CAVI, в отношении L-CAVI обнаружена сходная тенденция. При сравнении групп между собой статистически значимых различий не обнаружено. В группе ФК Па/И количество пациентов с R-CAVI и/или L-CAVI > 9 исходно составило 32,7%, в конце периода наблюдения - 11,5% ($p = 0,018$), в группе ФК В/А - 31,6% и 10,5% ($p = 0,049$), соответственно.

Улучшение упруго-эластических свойств артерий на фоне АГТ описано в ряде исследований. Так, В.И. Олейников и соавт. [284] показали, что на фоне 24 недель применения АК нифедипина в дозе 40 мг в сутки (при недостижении целевых цифр АД добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг в сутки) происходит улучшение значений параметров жёсткости артерий. В работу было включено 46 пациентов с АГ 1-2 степени. На фоне АГТ произошло улучшение большинства показателей жёсткости стенок артерий, при этом в группе пациентов с изолированной систолической АГ АГТ оказывала влияние преимущественно на артерии эластического типа, а в группе больных с систоло-диастолической АГ – на артерии мышечного типа. В другой работе проводился сравнительный анализ влияния терапии нифедипином пролонгированного действия и В [285] на плече-лодыжечную СПВ, измеренную с помощью объёмной сфигмографии. В исследование вошёл 41 пациент с АГ, которые были рандомизированы на две группы - В 80 мг/сут или нифедипин 12 мг/сут. В конце периода наблюдения (12 недель) статистически значимое снижение СПВ имело место только в группе В, что соотносится с полученными нами результатами. В диссертационной работе Ю.С. Реут

[286] было обследовано 62 больных в возрасте 30-60 лет с АГ 2-3 степени. В 1 группе, которую составляли 42 человека с АГ и метаболическими нарушениями, получавшие ФК В/А (Эксфорж, Novartis Pharma, Швейцария) в дозе 5/80-10/160 мг/сутки, статистически значимо снизились СПВ по артериям эластического типа (PWV - R с $13,35 \pm 1,44$ с до $11,74 \pm 0,88$ м/с, $p < 0,0001$; PWV - L с $13,46 \pm 1,38$ до $11,69 \pm 0,89$ м/с, $p < 0,0001$), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI - R с $7,53 \pm 0,86$ до $6,73 \pm 0,84$, $p < 0,0001$; CAVI - L с $7,58 \pm 0,81$ до $6,72 \pm 0,8$; $p < 0,0001$). Во 2 группе (20 человек с АГ без метаболических нарушений) отмечены сходные закономерности: снижение СПВ по артериям эластического типа (PWV - R с $13,33 \pm 1,35$ м/с до $11,69 \pm 0,89$ м/с, $p < 0,0001$; PWV - L с $13,43 \pm 1,32$ м/с до $11,78 \pm 0,99$ м/с, $p < 0,0001$), сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI - R с $7,49 \pm 0,75$ до $6,92 \pm 0,95$, $p < 0,0001$; CAVI - L с $7,43 \pm 0,69$ до $6,96 \pm 0,95$; $p < 0,001$).

Что касается структурной основы положительного влияния изучаемых ФК на параметры жёсткости артерий, то здесь следует привести возможные механизмы действия разных классов АГП. Их можно подразделить на две группы: первая – опосредованные гипотензивным эффектом препаратов, вторая – связанные со способностью того или иного класса АГП влиять на различные патофизиологические пути, приводящие в конечном счёте к росту ригидности стенок сосудов [257, 287]. Так, например, Па, который является одним из компонентов изучаемой нами ФК Па/И, согласно результатам зарубежных и российских исследований, способствует снижению выраженности неинфекционного воспаления в сосудистой стенке [257, 287]. На сегодняшний день ассоциированность АГ с воспалительными изменениями в сосудах является доказанным [287-289]. Считается, что на фоне циклической деформации артерий при повышенном АД в эндотелиоцитах происходит увеличение экспрессии растворимых молекул межклеточной адгезии 1 типа, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [289], которые в свою очередь запускают здесь процессы воспаления. Помимо этого, повышенное АД способно потенцировать образование активных форм кислорода и являться триггером оксидативного стресса в васкулярном ложе [289]. Важную роль в провоспалительных изменениях в сосудах играют также негемодинамические механизмы, в первую очередь гормональные стимулы: показана роль ангиотензина II и альдостерона как факторов, провоцирующих инфильтрацию моноцитами и макрофагами сосудистой стенки, а также способствующих повышенной секреции циклооксигеназы-2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и остеопонтина [290,291]. Кроме того, ангиотензин II вызывает в гладкомышечных клетках сосудов прямой воспалительный ответ, стимулируя высвобождение интерлейкина-6 и активацию ядерного фактора κ B. В свою очередь, интерлейкин-6 служит первичным триггером образования С-реактивного белка в печени, и, как продемонстрировано в исследованиях, взаимосвязан с уровнем АД [289,292].

Кроме того, в исследованиях последних лет показана взаимосвязь между концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка и жёсткостью артериального русла [293]. В конечном счёте на фоне воспаления в сосудистой стенке прогрессивно увеличивается выраженность фиброза, нарушаются механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации, а также усиливается оксидативный стресс, который служит мощным стимулом пролиферации клеточных элементов, что ещё больше нарушает эластические свойства магистральных артерий [293]. Возвращаясь к механизмам снижения жёсткости сосудов на фоне применения Па, следует подчеркнуть, что, как показано в исследованиях, помимо класс-эффекта в виде снижения образования ангиотензина II, данный АГП также непосредственно подавляет экспрессию таких провоспалительных цитокинов как интерлейкин-1 β , интерлейкин-1 α , фактор некроза опухоли α , С-реактивный белок [287], а это с учётом описанной выше существенной роли воспаления в процессах фиброза сосудистого русла, вероятно, является дополнительным механизмом благоприятного влияния Па на упруго-эластические свойства артерий. Ещё одним уникальным свойством данного АГП, выгодно отличающим его от прочих представителей класса иАПФ, служит его высокая липофильность. Именно со способностью Па проникать в ткани связывают его положительное влияние на адипокиновый профиль [257]. Здесь необходимо упомянуть о снижении концентрации в крови на фоне приема Па проатерогенного адипокина лептина и увеличении содержания адипонектина – биологически активного вещества из класса адипокинов, но обладающего кардио- и вазопротективными свойствами [257,294]. Наконец, имеются данные о способности Па увеличивать концентрацию оксида азота в сосудистой стенке, что может оказывать прямое положительное воздействие на эндотелиальную функцию, процессы релаксации и ремоделирования артерий [287].

Другой компонент изучаемой нами ФК – И, также демонстрирует дополнительные эффекты в виде уменьшения трансмембранного транспорта кальция и стимуляции синтеза таких эндогенных сосудорасширяющих веществ, как простагландин E₂ и простациклин [295], благодаря чему достигается его положительное влияние на эндотелиальную функцию. В экспериментальных работах обнаружена способность И подавлять экспрессию ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению активности фиброза и выраженности ремоделирования артерий [295]. И обладает вазопротективным действием, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является ещё одним патогенетическим звеном повышения ригидности артериальной стенки [296].

В, входящий в состав изучаемой нами ФК В/А, через блокаду РААС, снижает выраженность окислительного стресса, подавляет провоспалительные сигналы ангиотензина II, способствует нормализации состояния эндотелия и обеспечивает должный уровень

вазодилатации, а это, в свою очередь, тормозит ремоделирование и соединительно-тканную перестройку сосудистой стенки [296]. В экспериментальных исследованиях показано, что АГП, блокирующие РААС, обладают способностью снижать объём фибонектина и рецепторов интегрин в экстрацеллюлярном матриксе, а также ингибировать коллагенообразование [297]. Доказано [298], что при наличии циклических (например, пульсативных) деформаций происходит увеличение количества фибронектина во внеклеточном пространстве, которое инициирует один из мощнейших промитогенных ответов в гладких миоцитах стенок артерий [298]. Среди возможных механизмов положительного влияния А на ригидность артерий, следует упомянуть о его способности обеспечивать антиоксидантную защиту и улучшать эндотелиальную функцию, посредством увеличения синтеза NO в эндотелии [299]. Помимо этого АК могут блокировать N-кальциевые каналы, локализующиеся в окончаниях симпатических нервов, что оказывает местный симпатолитический эффект и подавляет отрицательные эффекты адренергической системы на сосуды [300]. Ещё одним механизмом может служить уменьшение базального тонуса гладкомышечных клеток, что, в свою очередь, снижает ригидность артериальной стенки благодаря угнетению ее тонического компонента и уменьшению энергопотребления миоцитов, и, как следствие, торможению в дальнейшем их гипертрофии, что также не позволяет увеличиваться жёсткости стенки сосуда [300].

Таким образом, исходя из результатов проведенного нами исследования, можно сделать вывод о том, что ФК Па/И и В/А помимо высокой антигипертензивной активности, улучшают упруго-эластические свойства артериального русла.

Цеберопротективные эффекты ФК Па/И и В/А. Хотя когнитивные нарушения считают проявлением поражения головного мозга как органа-мишени АГ [12] влияние различных АГП на когнитивные функции изучено очень мало. Так, авторы самого известного метаанализа [301], посвященного данному вопросу, смогли включить в него всего 17 (!) рандомизированных исследований. Согласно его результатам, на фоне АГТ отмечено статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых в данном метаанализе когнитивных функций (исполнительные функции, оперативная и эпизодическая память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь). Однако было обнаружено, что разные АГП, в том числе из одного класса, влияют на когнитивные функции разнонаправленно (ухудшают, улучшают, оказывают нейтральный эффект). Сходные данные получены и в крупном кросс-секционном исследовании 2016 года [302]. В настоящее время (2018 год) главной стратегией лечения АГ признано назначение ФК АГП у абсолютного большинства больных с АГ, причем уже на старте лечения [12], влияние ФК АГП на когнитивные функции изучалось лишь в единичных исследованиях [303, 304].

В настоящем исследовании у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1-2 степени, ранее не получавших регулярной медикаментозной АГТ на фоне лечения ФК Па/И и ФК В/А в конце периода наблюдения (12 недель после достижения целевых уровней АД по рутинному измерению) обнаружено статистически значимое улучшение результатов когнитивных тестов. В обеих группах у пациентов статистически значимо уменьшились время выполнения части В ТМТ, разница во времени между временем выполнения части В и части А ТМТ, время выполнения 3 части теста Струпа и КИ. Также в обеих группах в конце периода наблюдения пациенты стали называть большее количество слов в тесте 10 слов как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении, в тестах literalных и категориальных ассоциаций (все различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем). На фоне лечения обеими ФК статистически значимо увеличился средний балл в тесте МоСа. При этом статистически значимых различий в степени улучшения результатов когнитивных тестов между группами не обнаружено. Следовательно, полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии ФК В/А на ряд когнитивных доменов: управляющие функции, переключаемость внимания и скорость обработки информации, беглость речи, семантическую память, когнитивный контроль (гибкость когнитивных процессов), кратковременную и долгосрочную память. Мы также оценили динамику когнитивных тестов у здоровых лиц контрольной группы. Хотелось обратить особое внимание на тот факт, что в конце периода наблюдения здоровые лица называли статистически значимо большее количество слов при непосредственном и отсроченном воспроизведении, по сравнению с исходным уровнем, а других статистически значимых изменений параметров оценки когнитивных функций в группе здоровых лиц не выявлено. Поэтому обнаруженный нами факт улучшения результатов когнитивных функций на фоне терапии изучаемыми ФК АГП, является следствием именно АГТ, его нельзя объяснить "эффектом тренировки".

Только в одном исследовании оценивали влияние ФК Па/И на когнитивные функции [303]. В этом открытом неконтролируемом исследовании, в котором приняли участие 30 пациентов 40–70 лет (средний возраст 60 ± 10 лет) с АГ без цереброваскулярных заболеваний и неэффективной предшествующей АГТ, через 12 месяцев на фоне терапии ФК Па/И 10/2,5 мг отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) увеличение количества баллов МоСа (с 23 до 27 баллов). В этом исследовании для оценки состояния когнитивных функций применяли лишь тест МоСа, а оценки состояния различных когнитивных доменов, в отличие от нашего исследования, не проводилось. Также в отличие от нашего исследования в исследовании Е.А. Железных и соавт. [303] использован другой контингент пациентов с АГ: они были старше, имели намного большую длительность АГ (15 ± 3 г.), а также сопутствующие заболевания (ИБС, сахарный диабет 2-го типа), все пациенты ранее получали медикаментозную АГТ.

Исследований о влиянии ФК В/А на когнитивные функции в доступной литературе не обнаружено. Имеются лишь единичные исследования о влиянии компонентов данной ФК (В и А) на когнитивные функции больных АГ.

Также очень важным с научной и, особенно, с практической точки зрения является выявленный в настоящем исследовании факт об отсутствии статистически значимых корреляций между улучшением когнитивных функций на фоне лечения обеими ФК АГП и степенью снижения САД, ДАД, ПД по данным рутинного измерения и по данным СМАД. Подобные результаты получены в упомянутом выше метаанализе N.L. Marpillat и соавт. [301], в исследовании R. Fogari и соавт. [304], в котором сравнивали влияние двух ФК АГП телмисартан/гидрохлортиазид и лизиноприл/гидрохлортиазид на когнитивные функции пожилых больных АГ. Это позволяет предположить, что АГП, помимо снижения АД, имеют дополнительные механизмы, которые обуславливают улучшение когнитивных функций.

Одним из таких дополнительных механизмов является способность некоторых АГП улучшать микроциркуляцию [305]. Известно, что нарушения микроциркуляции играют центральную роль в развитии поражения всех органов-мишеней АГ, в том числе головного мозга [305,306]. По мере прогрессирования АГ обнаруживаются снижение плотности и распределения капилляров в различных органах, а также исчезновение сосудов микроциркуляторного русла - органическая rareфикация [307]. Снижение плотности капилляров головного мозга рассматривают одновременно и в качестве основной причины и как следствие снижения перфузии головного мозга при АГ [308,309]. Структурно-функциональные изменения микроциркуляторного русла и снижение перфузии выявляют уже на самых ранних стадиях АГ, в том числе у пациентов с впервые диагностированной АГ [310, 243]. Как показывают исследования последних лет, основанные на данных новейших режимов МРТ головного мозга, именно патология мелких внутримозговых сосудов, включая сосуды микроциркуляторного русла, сопровождающаяся снижением перфузии мозга и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, играет ключевую роль в возникновении при АГ когнитивных нарушений и структурных изменений [311]. Церебропротективные эффекты ряда АГП, в том числе положительное влияние на когнитивные функции связывают с их способностью улучшать микроциркуляцию и перфузию головного мозга [305]. Наиболее выраженное действие на параметры микроциркуляции обнаружено у блокаторов РААС, иАПФ и БРА, тиазидоподобного диуретика индапамида, кардиоселективных бета-блокаторов с вазодилатирующим эффектом [305]. Можно предположить, что комбинированная АГТ оказывает аддитивное вазопротективное действие, и следовательно, аддитивное действие на улучшение перфузии головного мозга и улучшение когнитивных функций, однако этот вопрос нуждается в специальном изучении.

В литературе имеются данные о положительном влиянии ФК Па/И на параметры микроциркуляции. Так, в исследовании Н. Debbabi и соавт. [308], в котором приняли участие 193 больных АГ, в конце периода наблюдения у пациентов, лечившихся ФК Па/И, и у которых на фоне терапии данной ФК были достигнуты целевые уровни АД, обнаружено статистически значимо большее количество капилляров, чем у пациентов, принимавших другие АГП, и по сравнению с больными, у которых был не достигнут целевой уровень АД. В этом исследовании как модель микроциркуляции использовали прижизненную видеокапилляроскопию кожи. В цитируемом выше исследовании Е.А. Железных и соавт. [303] параллельно с тестированием когнитивных функций с помощью компьютерной видеокапилляроскопии изучали структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи: определяли плотность капиллярной сети в покое, после проб с венозной окклюзией и реактивной гиперемией. На фоне лечения ФК Па/И плотность капиллярной сети кожи статистически значимо увеличилась как в покое (с 44,8 до 52 кап/мм²), так и после пробы с венозной окклюзией (с 55 до 61 кап/мм²). Установлено также, что лечение ФК Периндоприл/И обуславливает улучшение перфузии головного мозга [311]. Так, по данным Ю.В. Жернаковой и соавт. [312] у больных с АГ и метаболическим синдромом через 24 недели по данным сцинтиграфии у всех обследованных больных выявлено повышение накопления радиофармпрепарата в зонах с исходными дефектами перфузии (лобно-теменные, теменные, височно-теменные, лобно-височно-теменные, затылочно-теменные).

Рассмотрим также потенциальные механизмы улучшения когнитивных функций отдельных компонентов изучаемых нами ФК АГП. И, входящий в состав изучаемой нами ФК Па/И, обладает несколькими патофизиологическими механизмами, обеспечивающими его церебропротективный эффект: улучшение структуры мозговых артериол, функции эндотелия капилляров головного мозга, подавление продукции и улучшение клиренса β -амилоида [313 - 315]. Так, М. Lu и соавт. [313] в экспериментальном исследовании выявили, что И ингибирует синтез β -амилоида, а также улучшает его клиренс. Полученные данные позволяют предположить, что индапамид способен замедлять темпы прогрессирования нейродегенеративных когнитивных нарушений. В другом экспериментальном исследовании [314] обнаружено, что терапия И как в высоких, так и в низких дозах приводит к нормализации площади поперечного сечения стенки мозговых артериол, а также увеличивает их растяжимость, причем независимо от степени снижения среднего и пульсового АД. Установлена также способность И снижать гиперпроницаемость клеток эндотелия капилляров головного мозга, индуцированную ишемией [315], что косвенно свидетельствует о способности И уменьшать повышенную проницаемость гемато-энцефалического барьера.

Данные о влиянии иАПФ на состояние когнитивных функций и риск развития деменции крайне противоречивы [316-318]. Предполагают, что эти противоречия связаны с тем, что некоторые иАПФ (например, Па) способны проникать через гематоэнцефалический барьер, а другие нет [317]. Важным аргументом в пользу этой гипотезы являются результаты метаанализа S. Zhuang и соавт. [317]: статистически значимое снижение риска деменции в этом метанализе обнаружено только в той группе иАПФ, проникающими через гематоэнцефалический барьер (ОР 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97), тогда как в группе иАПФ, не проникающих через гематоэнцефалический барьер, риск развития деменции имел тенденцию к повышению (ОР 1,20; 95% ДИ 1,00–1,43). В специальном субисследовании Cardiovascular Health Study [319], посвященном влиянию АГП на когнитивные функции (1054 больных АГ, средний возраст 75 лет, все принимали АГП, средний срок наблюдения 6 лет), обнаружено, что, по сравнению с другими АГП, иАПФ в целом не снижали риск деменции и темпов когнитивного снижения. Но при этом, иАПФ, проникающие через гематоэнцефалический барьер, по сравнению с АГП из других групп, статистически значимо снижали темпы прогрессирования когнитивных нарушений, а иАПФ, не проникающие через гематоэнцефалический барьер, напротив, повышали риск деменции. К числу возможных механизмов, посредством которых иАПФ, проникающие через гематоэнцефалический барьер (к ним относится и Па, входящий в состав ФК Па/И) улучшают когнитивные функции относятся снижение продукции β -амилоида [320], оксидативного стресса [321], улучшение перфузии мозга, т.к. ангиотензин II является мощным сосудосуживающим агентом [322], увеличение катаболизма нейропептидов (например, нейротензина, субстанции P, энкефалина) [321].

Церебропротективные свойства АК выявлены в ряде исследований, хотя необходимо отметить, что во всех из них участвовали пациенты пожилого и старческого возраста [316,323,324]. Ионы кальция принимают участие во многих процессах, в частности в процессах обучения и памяти [325]. Повышенное внутриклеточное содержание ионов кальция может привести к повышенной уязвимости нейронов и нейродегенерации [326], приводя к выработке белка β -амилоида [327]. Также ионы кальция способствуют гиперфосфорилированию тау-протеина, этот процесс лежит в основе формирования так называемых нейрофибриллярных сплетений [328]. Следовательно, АК, блокирующие ток кальция внутрь клеток, могут обладать преимуществом в профилактике когнитивных нарушений и деменции, в том числе нейродегенеративного генеза [323]. Кроме того, установлено, что А обеспечивает повышение эффективности микроциркуляции (лазерная доплеровская флоуметрия) [329].

Данные литературы о влиянии А, одного из компонентов изучаемой в настоящем исследовании ФК В/А, на когнитивные функции противоречивы [152, 330-332]: в одних исследованиях у больных АГ обнаружено улучшение когнитивных функций на фоне терапии А

[25, 26], а в других не обнаружено [331,332]. И.Б. Зуева и соавт. [152] в рандомизированном открытом исследовании сравнивали влияние монотерапии А, периндоприлом, эпросартаном на когнитивные функции у пациентов сходной возрастной группы (78 пациентов, из них А получали 26 человек, возраст 33-55 лет, средний возраст $46,8 \pm 5,5$ г., период наблюдения - 12 месяцев) с АГ и ожирением. Авторы выявили, что на фоне терапии А, имеет место статистически более значимое улучшение когнитивных функций по сравнению с другими изучаемыми АГП: увеличились средний балл по MMSE, количество называемых слов в тесте категориальных ассоциаций, уменьшилось время выполнения теста Шульте. Н.Н. Илов и соавт. [329] также обследовали больных АГ среднего возраста (97 человек, средний возраст $46,7 \pm 8,0$ лет, средняя длительность АГ $7,7 \pm 0,9$ г.). Пациенты в исследовании Н.Н. Илова и соавт. [330], в отличие от нашего исследования, имели сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ИБС (стенокардия или постинфарктный кардиосклероз), инсульт в анамнезе). Исходный уровень АД у пациентов в исследовании Н.Н. Илова и соавт. [330] был существенно выше, чем в нашем (среднее АД $170,3 \pm 16,2 / 96,6 \pm 7,2$ мм рт.ст.). Несмотря на все эти отличия, в конце периода наблюдения на фоне терапии А авторы было отмечено увеличение суммарного балла по опроснику MMSE, а также баллов по шкалам «Внимание» и «Память» этого опросника. Однако, Е. Katada и соавт. [331] у 20 пожилых больных с АГ 1-2 степени при сравнении влияния В (80 мг/сут.) и А (5 мг/сут.) на когнитивные функции в конце периода наблюдения (6 месяцев) у больных, лечившихся А, в отличие от В, не обнаружили статистически значимых изменений всех проведенных нейропсихологических тестов (MMSE, тест вербальных ассоциаций, часть В ТМТ, тест отсроченного воспроизведения). Так, Н. Напуу и соавт. [332] сравнивали влияние нилвадипина и А на когнитивные функции у 12 больных АГ и умеренными когнитивными нарушениями, период наблюдения 12-16 недель и также не выявили статистически значимых изменений когнитивных функций, у пациентов, получавших терапию А.

В плане церебропротекции БРА считаются одним из наиболее перспективных классов АГП. Так, в неоднократно цитируемом мета-анализе N.L. Margillat и соавт. [301] по сравнению с плацебо из 5 основных классов АГП только БРА статистически значимо улучшали когнитивные функции. При сравнении 5 основных классов АГП между собой по влиянию на когнитивные функции БРА продемонстрировали статистически значимо лучшее влияние на когнитивные функции по сравнению с диуретиками, иАПФ и β -блокаторами. Церебропротективные эффекты БРА, в том числе их положительное влияние на когнитивные функции, связывают с их гипотензивным эффектом, с воздействием на АТ1-рецепторы в нейронах и эндотелии сосудов головного мозга [333]. Кроме того, играет роль косвенное влияние БРА на АТ2-рецепторы, активация которых способствует уменьшению процессов

воспаления в стенке сосуда и апоптоза нейронов ишемизированной ткани головного мозга. Также предполагают, что улучшение когнитивных функций на фоне терапии БРА обусловлено стимуляцией АТ4 -рецепторов головного мозга ангиотензином IV. Патогенетический механизм заключается в том, что блокада АТ1-рецепторов приводит к увеличению уровня эндогенного ангиотензина II и его конвертации в ангиотензин III, а затем в ангиотензин IV [333]. В экспериментальных исследованиях показано, что БРА защищают сосуды головного мозга от повреждающего действия белка β -амилоида, с накоплением которого связывают прогрессирование нейродегенеративных когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера [334]. Кроме того, нейропротективные свойства БРА могут быть обусловлены более низкими уровнями тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина [335,336] и более высокой концентрацией белка А β 1-42 в спинномозговой жидкости [336] по сравнению с другими АГП.

В доступной литературе имеются данные единичных исследований, свидетельствующие об улучшении когнитивных функций пожилых больных АГ на фоне лечения В [304, 331]. Так, в исследовании R. Fogari и соавт. [304] 144 пожилых пациента с эссенциальной АГ 1-2 степени были рандомизированы на терапию В 160 мг один раз в сутки и эналаприлом 20 мг один раз в сутки. В конце периода наблюдения (16-недель) в группе В отмечено статистически значимое увеличение запоминаемых и вспоминаемых слов по сравнению как с их исходным количеством, так и по сравнению с группой эналаприла. На фоне лечения эналаприлом статистически значимых изменений когнитивных выявлено не было [304]. Эти результаты говорят о способности В, в отличие от эналаприла, улучшать память пожилых больных с АГ уже через 4 месяца лечения. Необходимо отметить, что между 2 исследуемыми АГП в этом исследовании была отмечена статистически значимая разница в пользу В в снижении уровня АД. В цитируемом выше исследовании E. Katada и соавт. [331] также обнаружено улучшение памяти (запоминание и вспоминание слов) у больных с АГ (возраст 56-81 год, средний возраст - 71,3 года, исходный уровень ДАД >90 мм рт.ст. и <105 мм рт.ст., исходный уровень САД >140 мм рт.ст. и <200 мм рт.ст.) на фоне лечения В в дозе 80 мг один раз в сутки в отличие от терапии А в дозе 5 мг один раз в сутки (период наблюдения 6 месяцев) [331]. Различия оказались статистически значимы и по сравнению с исходными данными в группе В и по сравнению с группой А. Следует указать, что оба АГП статистически значимо снизили САД и ДАД, различия между ними в снижении уровней АД были статистически незначимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени в возрасте 40-65 лет, ранее не получавших 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 АГП обладают выраженными антигипертензивными и органопротективными свойствами, но различаются по влиянию на суточную вариабельность артериального давления.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ – атеросклеротическая бляшка
- АГ – артериальная гипертензия
- АГП – антигипертензивные препараты
- АГТ – антигипертензивная терапия
- АД – артериальное давление
- АК – антагонист(-ы) кальция
- БРА – блокатор(-ы) рецепторов к ангиотензину II
- В – валсартан
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- 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
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЭ – коэффициент диастолической эластичности левого желудочка
- иАПФ – ингибитор(-ы) ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- 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
 ОР – относительный риск
 ОСС ЛП – одномерный систолический стрейн левого предсердия
 ОТ – окружность талии
 Па - периндоприл аргинин
 ПД – пульсовое артериальное давление
 ПОМ – поражение органов-мишеней
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РФ – Российская Федерация
 САД – систолическое артериальное давление
 СКАД – самоконтроль артериального давления
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления
 СПВ - скорость пульсовой волны
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УО – ударный объем левого желудочка
 ФК – фиксированная комбинация
 ФК Па/И– фиксированная комбинация периндоприл аргинин/индапамид
 ФК В/А – фиксированная комбинация валсартан/амлодипин
 ФР – факторы риска
 ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография
 AASI – Ambulatory Arterial Stiffness Index - амбулаторный индекс ригидности сосудов
 AIx – Augmentation Index – индекс аугментации
 ASE – The American Society of Echocardiography – Американское общество эхокардиографии
 ASI – 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

PWVao – Pulse Wave Velocity in the aorta – средняя оценочная скорость пульсовой волны в аорте

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Чазова И. Е. [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – № 10(1). – С. 3–30.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G. [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
3. Горбунов, В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления / В.М. Горбунов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – №8(6) – С. 810–818.
4. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / Stevens S.L. [et al.] // British Medical Journal – 2016. – Vol. 354 (i4098). – P. 1–8.
5. Blood pressure variability correlates with target-organ damage in elderly patients with hypertension / Zhang Q.Q. [et al.] // Sichuan Da XueXueBao Yi Xue Ban. – 2011. – Vol. 42(2). – P. 252–255.
6. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте/ Кастанаян А. А. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – №22(4) – С. 389–400.
7. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects / Tatasciore A. [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50 (2). – P. 325–332.
8. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике / Ратова Л.Г. [и др.] // Consilium Medicum. – 2001. – № 13 (Приложение).
9. Höcht, Ch. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications / Ch. Höcht // Hindawi Publishing Corporation ISRN Hypertension. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 398485. – P.16.
10. Толстов, С.Н. Вариабельность артериального давления и состояние органов-мишеней у женщин климактерического периода / С.Н.Толстов, В.Б Мычка , И.А.Салов // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6 (110). – С.62–70.
11. Чазов, Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов // Сердечная недостаточность. – 2003. – №1(17). – С.6 – 8.
12. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / Williams B. [et al.] // European Heart Journal. –

2018. – Vol. 39 (33). – P.3021–3104.
13. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension / Rothwell P.M. [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol.375 (9718). – P. 895–905.
 14. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers on within- individual variability in blood pressure and risk of stroke / Rothwell P.M. [et al.] // *Lancet Neurol*. 2010. – Vol. 9(5). – P. 469–480.
 15. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure / Matsui Y. [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol.59(6). – P. 1132–1138.
 16. Кобалава, Ж.Д. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприла/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА / Ж.Д. Кобалава, Ю.В.Котовская, Е.А. Лукьянова от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА // *Кардиология*. – 2013. – №53(6). – С. 25–34.
 17. Остроумова, О.Д. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроля: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО / О.Д. Остроумова // *Терапевтический архив*. – 2017. – №89(8). – С.29–36.
 18. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension / Verdecchia P. [et al.] // *American Journal of Hypertension*. –2007. – Vol.20 (2). – P. 154–161.
 19. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study / Mancia G. [et al.] // *Hypertension*. – 2007. –Vol.49 (6). – P. 1265–1270.
 20. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии / О.Д. Остроумова // *Терапевтический архив*. – 2012. – №84(10). – С. 91–97.
 21. Chenniappan, M. Blood Pressure Variability: Assessment, Prognostic Significance and Management / M. Chenniappan // *Journal of The Association of Physicians of India*. – 2015. – Vol.63. – P. 47–53.
 22. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления / О.Д.Остроумова, Е.В.Борисова, Е.Е. Павлеева // *Кардиология*. – 2017. – №57(11). – С. 68–75.
 23. Poulter, N.R. Can we improve BP control rates? Lessons from the Health Survey for England 2006 / N.R Poulter. // *Medicographia*. – 2010. – Vol. 32 (3). – P. 227–234.

24. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии: методические вопросы; Под ред. Арабидзе Г.Г. – М., 1996. – 45 с.
25. O'Brien, E. Ambulatory Blood Pressure Measurement: What Is the International Consensus? / E.O'Brien, G.Parati, G.Stergiou. // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62(6). – P. 988–994.
26. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / Parati G. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32(7). – P. 1359–1366.
27. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall / Bilo G. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol.25 (10). – P. 2058–2066.
28. Mena, L. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability / L. Mena, S. Pintos, N.V.Queipo // *Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol.23 (3). – P. 505–511.
29. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии: методические вопросы; Под ред. Арабидзе Г.Г. и Атькова О.Ю. – М., 2005. – 35 с.
30. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome / Stolarz-Skrzypek K. [et al.] // *Hypertension Research*. – 2010. – Vol. 33 (8). – P. 757–766.
31. Горбунов, В.М. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии / В.М.Горбунов, Р.Г.Оганов, А.Д. Деев // *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. – 2003. – № 2(1). – С.17–25.
32. Visit-to-visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients with Hypertension / Eguchi K. [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 25(9). –P. 962-968.
33. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population / Pringle E. // *Journal of Hypertension*. – 2003. – Vol. 21(12). – P. 2251–2257.
34. How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? / Mena L.J. [et al.] on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators // *American Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 27(1). – P. 46–55.
35. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / Sehestedt T. [et al.] // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31(7). – P. 883–891.
36. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts / Sehestedt T. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30 (10). – P.1928–1936.

37. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers / Volpe M. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30 (10). – P.1056–1064.
38. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives / Ozawa M. [et al.] // *Clinical And Experimental Hypertension Impact Factor*. – 2009. – Vol. 31(8). – P.669–679.
39. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability/ Juhanoja E.P. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34(1). – P.61–67.
40. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis / Madden J.M. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2016 – Vol. 39(3) – P.171–177.
41. Shin, S.M. Early changes of left ventricular function in young adults with never-treated hypertension and no left ventricular hypertrophy: relationships to ambulatory blood pressure monitoring / S.M. Shin, W.J. Shim, S.M. Park // *Clinical And Experimental Hypertension Impact Factor*. – 2014. – Vol. 36(7). – P.517–523.
42. Tsai, W.C. Effects of blood pressure variability on layer-specific longitudinal strain in hypertension / W.C.Tsai, W.H.Lee, Y.W.Liu // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 17 (suppl 2). – P.270–276.
43. The Impact of Blood Pressure Variability on Subclinical Ventricular, Renal and Vascular Dysfunction, in Patients with Hypertension and Diabetes / Ciobanu A.O. [et al.] // *Maedica – a Journal of Clinical Medicine*. – 2013. – Vol. 8(2). – P.129–136.
44. Cipollini, F. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients / F. Cipollini, E. Arcangeli, G. Seghieri // *Hypertension Research Impact Factor*. – 2016. – Vol. 39(8). – P. 583-587.
45. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population / Tadic M. [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 32(4). – P. 603– 612.
46. Parati, G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression / G. Parati, J.E. Ochoa, G.Bilo // *Current Hypertension Reports Impact Factor*. – 2012. – Vol. 14(5). – P. 421–431.
47. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients / Manios E. [et al.] // *Journal of Hypertension*. –2009. – Vol. 27(11). – P. 2244–2248.
48. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) / Mancia G. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 19(11). – P.1981–1989.

49. Relationship of short-term blood pressure variability with carotid intima-media thickness in hypertensive patients / Chen Y. [et al.] // Biomed EngOnline. – 2015. – Vol.14:71. – P. 1–15.
50. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study / Shintani Y. [et al.] // Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 25(8). – P.1704–1710.
51. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function / Kawai T. [et al.] // Hypertension Research Impact Factor. – 2013. – Vol. 36(3). – P.232-239.
52. Relationship between blood pressure variability and cognitive function in elderly patients with good blood pressure control / Cho N. [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 31(3). – P.293-298.
53. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients / Ichihara A. [et al.] // Journal of human hypertension. – 2006. – Vol. 20(7). – P. 529–536.
54. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension / Filomena J. [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 66(3). – P.634–640.
55. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. Yamaguchi Y. [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2014. – Vol. 27(10). – P.1257–1267.
56. The effects of Short-Term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function / Kanemary A., Kanemary K., Kuwajima I. // Hypertension Research Impact Factor.– 2001. – Vol. 24 (1). – P.19–24.
57. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly / Sakakura K. [et al.] // American Journal of Hypertension 2007. – Vol. 20. – P. 720–727.
58. Сыволап, В.Д. Ремоделирование левого желудочка у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца в зависимости от вариабельности артериального давления / В.Д.Сыволап, Я.В. Земляной // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – №13(6). – С.61–64.
59. 24-Hour blood pressure variability assessed by average real variability: a systematic review and meta-analysis / Mena L.J. [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6(10). – P.e006895.
60. The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease / Ryu J. [et al.] // Journal of Korean Medical

- Science. – 2014. – Vol. 29. – P. 957–964.
61. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease/ Ishizu T. [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63 (3). – P. 500–506.
 62. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study / Borlaug B.A. [et al.] // Circulation-Heart Failure Impact Factor. – 2013. – Vol. 6 (5). – P. 944–952
 63. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension / de Simone G. [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 259–265
 64. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. Insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction / Borlaug B.A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54 (5). – P. 410–418.
 65. Eshoo, S. Impact of mild hypertension on left atrial size and function / S. Eshoo, D.L.Ross, L. Thomas // Circulation-Cardiovascular Imaging. – 2009. – Vol. 2. – P. 93–99.
 66. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study / Benjamin E.J. [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 835–841.
 67. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion / Irigoyen M-C [et al.] // Current Hypertension Reports. – 2016. – Vol. 18(4). – P. 31.
 68. Average real variability of 24-h systolic blood / Mulè G. [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2015. – Vol. 30. – P. 164–170.
 69. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16546 hypertensive patients / Sarafidis P.A. [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol.36(5). – P.1076–1085.
 70. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness / Zakopoulos N.A. [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 45(4). – P.505–512.
 71. Носов, В.П. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и состояния кровотока в сонных артериях у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / В.П. Носов, Н.Н. Боровков, Н.И. Козенкова // Артериальная гипертензия. – 2005. – №.11(1). – С. 41– 44.
 72. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / Laurent S. [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37– P.1236–1241.
 73. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55. – P.1318–1327.
 74. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / Laurent S. [et al.] // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27 (21). – P. 2588–2605.

75. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension / Schillaci G. [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60(2). – P. 369–377.
76. Узунян, Т.Г. Взаимосвязь между показателями ригидности артерий и суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией / Т.Г.Узунян, Р.Г. Борян, П.А. Зелвеян // *Вопросы теоретической и клинической медицины*. – 2008. – №2. – С. 59-63
77. Целуйко, В.И. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией / В.И. Целуйко, Т.Р. Брегвадзе, Н.Е. Мищук // *Украинский кардиологический журнал*. – 2012. – №5. – С. 60–68.
78. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people / Longstreth W.T. Jr [et al.] // *The Cardiovascular Health Study. Stroke*. –1996. – Vol. 27 (8). – P. 1274–1282.
79. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study / de Leeuw F.E. [et al.] // *Brain*. –2002. – Vol. 125 (4). – P. 765–772.
80. Vermeer, S.E. Silent brain infarcts: a systematic review / S.E.Vermeer, W.T. Jr Longstreth, P.J. Koudstaal // *Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6 (7). – P. 611–619.
81. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke / Wong TY. [et al.] // *Journal of the American Medical Association* – 2002. – Vol. 288 (1). – P. 67–74.
82. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study / Buyck J.F. [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40 (7) – P. 2327–2331.
83. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people / Goldstein I.B. [et al.] // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29 (4). – P. 765–772.
84. Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension / Gomez-Angelats E. [et al.] // *The American Journal of Hypertension*. – 2004. – Vol. 17(8). – P. 696–700.
85. Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia / Bellelli G. [et al.] // *Archives of Internal Medicine* – 2002. – Vol. 162(4). – P. 483–484.
86. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension / Leoncini G. [et al.] // *Journal Of Human Hypertension*. –2013. – Vol. 27(11). – P. 663–670.
87. Симанович, А.В. Качество жизни пациентов с артериальной гипертензией при различном уровне тревожных и депрессивных расстройств // *Аспирантские чтения - 2013: Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием "Молодые учёные - медицине" 23 октября 2013 / СамГМУ. – Самара, 2013. – С. 89-93.*

88. Сидоров, П.И. Особенности личности пациентов с артериальной гипертонией и их зависимость от тяжести течения заболевания / П.И.Сидоров, А.Г.Соловьев, И.А. Новикова // Психическое здоровье. – 2007. – №2. – С.35–40.
89. Бунова, С.С. Гипертоническая болезнь: нарушения психонейрогуморальных взаимоотношений и способы их коррекции / С.С. Бунова // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 15 (3). Н.П. С. 346 – 354.
90. Штарик, С.Ю. Некоторые аспекты коморбидности тревожнодепрессивных расстройств и артериальной гипертензии / С.Ю.Штарик, М.М. Петрова, Н.П. Гарганеева // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 24 (4-2). – С. 46–48.
91. Тополянский, В.Д. Психосоматические расстройства / В.Д. Тополянский, М.В. Струковская. – М.: Медицина, 1986. – 384с.
92. Александер, Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Ф. Александер. – М.: Эксмо-Пресс, 2002. – 352 с.
93. Собчик, Л.Н. Введение в психологию индивидуальности / Л.Н. Собчик – М.: Медицина, 1997. – 480 с.
94. Mann, S.J. Psychosomatic research in hypertension: the lack of impact of decades of research and new directions to consider / S.J. Mann // The Journal of Clinical Hypertension. – 2012. – Vol. 14(10). – P. 657–664.
95. Wise, T.N. Psychosomatics: Past, present and future / T.N. Wise // Psychotherapy and Psychosomatics. – 2014. – Vol. 83(2). – P. 65–69.
96. Зинченко, Ю.П. Теории личностных черт и эссенциальная артериальная гипертензия: история и современность / Ю.П. Зинченко, Е.И. Первичко, О.Д. Остроумова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (1). – С. 4—11.
97. Тхостов, А.Ш. Психология телесности / А.Ш. Тхостов. — М.: Смысл, 2002. –287 с.
98. Gross, J.J. Handbook of emotion regulation (2nd ed.) / J.J Gross. – N.Y.: Guilford, 2014. – 668p.
99. Зинченко, Ю.П. Клинико-психологическое исследование регуляции эмоций: культурно-деятельностный подход / Ю.П. Зинченко, Е.И. Первичко // Вопросы психологии. – 2016. – №3. – С. 41–57.
100. Dan-Glauser, E.S. The temporal dynamics of two response-focused forms of emotion regulation: Experiential, expressive, and autonomic consequences / E.S. Dan-Glauser, J.J. Gross // Psychophysiology. – 2011. – Vol. 48 (9). – P.1309–1322.
101. Смулевич, А.Б. Психокardiология / А.Б. Смулевич [и др.] – М.: МИА, 2005. – с. 784.
102. Dunbar, F. Emotions and bodily changes / F. Dunbar – N.Y.: Columbia Univ Press, 1935. – 1192p.
103. Dunbar, F. Psychosomatic diagnosis / F.Dunbar – N.Y.-L.: PB Hoeber, 1943. – 741 p.

104. Остроумова, О.Д. Психологические особенности больных со стресс-индуцированной артериальной гипертонией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза / О.Д. Остроумова, Е.И. Первичко, Ю.П. Зинченко // Кардиология. – 2016. – № 56 (9). – С.40–49.
105. Медицинская психология: методические указания для самостоятельной работы студентов / Кожина А.М. [и др.] – Харьков: Редакционно-издательский отдел ХНМУ, 2014. – с.103.
106. Троицкая, Е.А. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления / Е.А. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Журнал артериальная гипертензия. – 2013. – № 19 (1). – С. 6–17.
107. Denollet, J. Type D personality. A potential risk factor defined / J. Denollet // Journal of Psychosomatic Research. – 2000. – Vol. 49(4). – P. 255–266.
108. Denollet, J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personalit / J. Denollet // Psychosomatic Medicine – 2005. – Vol. 67(1). – P. 89–97.
109. Мирошниченко, А.И. Вариабельность артериального давления и факторы риска у работников локомотивных бригад с маскированной гипертонией.: дис. ... канд. мед. наук./ Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Барнаул. – 2016. – 159 с.
110. Емельянов, И.А. Вариабельность артериального давления у больных гипертонической болезнью, связь с состоянием вегетативной нервной системы и органов-мишеней: автореф. дис. ... канд. мед. наук./ Науч.-исслед. ин-т кардиологии МЗ РФ. – Санкт-Петербург. – 2004. – 22 с.
111. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study / London G. [et al.] // American journal of hypertension. – 2006. – Vol. 19(1). – P. 113–121.
112. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study // Zhang H. [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58(2). – P.155–160.
113. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension / Levi-Marpillat N. [et al.] // Hypertension Research –2014. – Vol. 37(6). – P.585–590.
114. Запесочная, И.Л. Динамика суточного профиля артериального давления при комбинированной терапии амлодипином и валсартаном у жителей Крайнего Севера / И.Л. Запесочная, А.Г. Автандилов // Клиническая медицина. – 2015. – № 93 (5). – С. 43– 49.
115. Малышева, Е.В. Особенности суточного профиля артериального давления, состояние органов мишеней и качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией высокого

- риска на фоне комбинированной антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / ГБОУ ДПО Казанская Гос. мед. акад. МЗ РФ. – Казань. – 2012. – 22 с.
116. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией 2-3 степеней на фоне приема различных комбинаций антигипертензивных препаратов / Маянская С.Д. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10(6). – С. 30–34.
 117. Аметов, А.С. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 / А.С. Аметов, Т.Ю.Демидова, Л.В. Смагина // Артериальная гипертензия. – 2004. – №10(2). – С.118–121.
 118. Павлова, Е.А. Влияние высокодозовой фиксированной комбинации периндоприла А и индапамида на показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с ранее не контролируемой артериальной гипертензией / Е.А. Павлова, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2012. – №18(6). – С.505–513.
 119. Бахшалиев, А.Б. Оценка эффективности нолипрела-форте у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузальном периоде / А.Б.Бахшалиев, Ф.Н.Усубова, Н.Н. Габиева // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – 2010. – №2(44). – С.186–189.
 120. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны / Недогода С.В. [и др.] // Кардиология. – 2017. – №57(3). – С.31-38.
 121. Горбунов, В.М. Исследование ПРОРЫВ 2: Часть II. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертонией / В.М. Горбунов, Ю.А. Карпов, А.Д. Деев от имени участников исследования ПРОРЫВ 2 // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – №2. – С.3–10.
 122. Якименко, Е.А. Опыт длительного применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина в лечении больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца / Е.А. Якименко, И.А. Севергина, С.Н. Поливода // Новости медицины и фармации. – 2009. – №281. – С.34–40.
 123. Журавлева, Л.В. Влияние рамиприла и гидрохлортиазида на суточный профиль артериального давления и регресс гипертрофии миокарда у гипертензивных пациентов с метаболическими нарушениями / Л.В.Журавлева, И.А. Ильиченко // Практикуючий лікар. – 2014. – № 3 (11). – С. 39–44.

124. Канкасова, Ю.В. Оценка эффективности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Ижев. гос. мед. акад. – 2007. – 24 с.
125. Турна, Э.Ю. Влияние различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на циркадный ритм артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт / Э.Ю. Турна, О.Н. Крючкова // Медицинские новости. – 2013. – №6. – С. 94–98.
126. Остроумова, О.Д. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертензивной болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, М.В. Лопухина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – №13(4). – С. 443–453.
127. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / O'Brien E. [et al.] // Journal of hypertension. – 2013. – Vol. 31(9). – P. 1731–1768.
128. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей / Рогоза А.Н. [и др.]. – М.: Медика, 2007. – 72 с.
129. A new equation to estimate glomerular filtration rate / Levey A.S. [et al.] // Annals of internal medicine. – 2009. – Vol. 150(9). – P. 604–612.
130. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Lang R.M. [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 1–39.e14.
131. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / Marwick T.H. [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28(7). – P. 727–754.
132. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy / Boyd A.C. [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2013. – Vol. 26(12). – P. 1415–1423.
133. DuBois, D. A formula to estimate surface area if height and weight be known / D.DuBois, D.F. DuBois // Arch In Med. – 1916. – Vol. 17. – P.863–871.
134. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of

- cardiovascular imaging / Nagueh S.F. [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 277—314.
135. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / Mor-Avi V. [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2011. – Vol. 24(3). – P. 277–313.
 136. Increase in ventricular–arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis / Shang Q. [et al.] // Rheumatology. – 2012. – Vol. 51(12). – P. 2215–2223.
 137. Алехин, М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М.Н. Алехин. – М.: Виадар, 2012. – 88 с.
 138. Differential recovery of regional atrial contraction after restoration of sinus rhythm after intraoperative linear radiofrequency ablation for atrial fibrillation / Boyd A.C. [et al.] // The American journal of cardiology. – 2009. – Vol. 103(4). – P. 528–534.
 139. Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure / Kurt M. [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2009. – Vol. 2(1). – P. 10–15.
 140. Effect of age and sex on left atrial morphology and function / Nikitin N.P. [et al.] // European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2003. – Vol. 4(1). – P. 36–42.
 141. Borlaug, B.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure / B.A. Borlaug, D.A. Kass // Heart Failure Clinics. – 2008. – Vol. 4(1). – P. 23–36.
 142. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011) / Touboul P.J. [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2012. – Vol. 34(4). – P. 290–296.
 143. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Васюк Ю.А. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №15(2). – С. 4–19.
 144. General cardiovascular risk profile for use in primary care / D’Agostino R.B. [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117(6). – P. 743–753.
 145. Cuende, J. I. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation / J. I. Cuende, N. Cuende, J. Calaveras-Lagartos // European heart journal. – 2010. – Vol. 31(19). – P. 2351–2358.
 146. Huskisson, E.C. Measurement of pain / E.C. Huskisson // Lancet. – 1974. – Vol. 304(2). – P. 1127–1131.
 147. The Montreal cognitive assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment / Nasreddine Z.S. [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.

148. Nasreddine, Z. MoCA Russian version, 2010: [Электронный ресурс]. URL: http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Russian_2010.pdf. (Дата обращения 05.01.2017).
149. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease / Morris J.C. [et al.] // *Neurology*. — 1989. — Vol. 39 — P. 1159 — 1165.
150. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская. — М.: Ремедиум, 2014. — 192 с.
151. Reitan, R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage / R. Reitan // *Percept Mot Skills*. — 1958. — Vol. 8. — P. 271–276.
152. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / Зуева И.Б. [и др.] // *Артериальная Гипертензия*. — 2012. — №8(4). — С.326–333.
153. MacLeod, C.M. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review / C.M. MacLeod // *Psychological Bulletin Impact Factor*. — 1991. — Vol.109 (2). — P. 163–203.
154. Капустина, А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттела / А.Н. Капустина—СПб: Речь., 2001. —112 с.
155. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями. Пособие для врачей и медицинских психологов / Вассерман Л.И. [и др.]. — СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2009 г. —39 с.
156. Писарева, О.Л. Когнитивная регуляция эмоций / О.Л. Писарева, А. Гриценко // *Философия и социальные науки: научный журнал*. — 2011. — № 2. — С. 64–69.
157. Кружкова, О.В. Психологические защиты личности: учебное пособие / О.В. Кружкова, О.Н. Шахматова. — Екатеринбург: Росгоспрофпедуниверситет, 2006. — 153 с.
158. Гребень, Н.Ф. Психологические тесты для профессионалов/ Н.Ф. Гребень. — Минск: Современная школа, 2007. — 496 с.
159. Каменская, В.Г. Психологическая защита и мотивации в структуре конфликта: учеб. пособие для студентов пед. и психол. Специальностей / В.Г. Каменская — СПб.: Детство-пресс, 1999, — 143 с.
160. Грачева, И.И. Адаптация методики «Многомерная шкала перфекционизма» П. Хьюитта и Г. Флетта / И.И. Грачева // *Психологический журнал*. —2006. — №27 (6). — С. 73–81.
161. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // *British journal of medical psychology*. — 1959. — Vol. 32(1). — P.50–55.
162. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. —1960. — Vol. 23. — P.56–62.

163. Сидорова, Н.В. Суточный профиль артериального давления и особенности его вегетативной регуляции у больных артериальной гипертонией с инсулиннезависимым сахарным диабетом / Н.В. Сидорова // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – №1. – 31–36.
164. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертонии / Лямина С.В. [и др.]. // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 10 – С. 16–20.
165. O'Brien, E. Dippers and non-dippers / E. O'Brien, J. Sheridan, K. O'Malley // Lancet. –1988. – Vol. 2(8607). – P.397.
166. Anwar, Y.A. Ambulatory Monitoring of Blood Pressure. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / Y.A Anwar., W.B. White, N.J. Totowa // Humana Press. – 2001. – P.57– 75.
167. Ольбинская, Л.И. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертензий: руководство для врачей / Л.И.Ольбинская, Б.А. Хапаев. – М.: Русский врач, 1997. – 35 с.
168. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study / Kario K. [et al.] // Circulation. –2003. –Vol. 107(10). – P.1401–1406.
169. Кузнецов, Н.С. Комплексная оценка структуры утреннего подъёма артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных гипертонической болезнью / Н.С. Кузнецов, А.А., Е.Н. Кириленко // Крымский терапевтический журнал. –2008. – №2 (11). – С. 81–83.
170. Диагностическая значимость суточного мониторирования артериального давления у молодых женщин (до 40 лет с артериальной гипертонией) / Багдулина Е.Н. [и др.]. // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1(10). –С. 2009–2014.
171. Конради, А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2005. – №11 (2). – С. 94–105.
172. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study / Preis S.R. [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol.120 (3). – P. 212–220.
173. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the Framingham offspring study / Lieb W. [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol.119 (24). – P. 3085–3092.

174. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension / Verdecchia P. [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol.97 (1). – P. 345–352.
175. Ремоделирование сердца и динамика показателей вегетативного статуса у больных артериальной гипертонией I-III степени (исходно) и под воздействием антигипертензивной терапии / Кириченко Л.Л. [и др.]. // *Вестник Новых Медицинских Технологий*. – 2008. – Т.XV, № 2. – С. 223–226.
176. Павлова, О.С. Типы ремоделирования миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции / О.С. Павлова, Т.А. Нечесова // *Медицинская панорама*. – 2002. – № 6. – С. 5–8.
177. Малов, Ю.С. Дисфункция миокарда у больных артериальной гипертензией / Ю.С. Малов, А.Н. Куликов // *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. – 2012. – № 3(39). – С. 91–96.
178. Савич, В.В. Показатель среднего гемодинамического артериального давления в оценке интерстициального фиброза миокарда у женщин пожилого возраста с артериальной гипертонией и разными типами ремоделирования левого желудочка / В.В. Савич, О.А. Алевохина // *Международный студенческий научный вестник*. – 2017. – № 4-9. – С. 1300–1303.
179. «Pure» diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure / Vinereanu D. [et al.] // *European Journal Of Heart Failure*. – 2005. – Vol. 7. – P. 820–828.
180. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging / Sengupta P.P. [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2007. – Vol. 20(5). – P. 539–551.
181. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study (Citations: 2) / Kouzu H. [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2011. – Vol. 24(2). – P. 192–199.
182. Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain / Yuda S. [et al.] // *Clinical Science Journals*. – 2002. – Vol. 130. – P. 283–293.
183. Марсальская, О.А. Деформация левого желудочка и левого предсердия у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией / О.А. Марсальская, В.С. Никифоров // *Системные гипертензии*. – 2015. – № 12 (4). – С. 18–22.

184. Impact of new onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high risk hypertension (from the VALUE Trial) / T.A. Aksnes [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 101(5). – P. 634– 638.
185. Left atril myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study / D'Andrea A. [et al.] // British Journal of Sports Medicine. – 2008. – Vol. 42 (8). – P. 696 – 702.
186. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two dimensional strain imaging / Mizuguchi Y. [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2008. – Vol. 21 (10) – P.1138–1144.
187. Franklin, S. Arterial stiffness and hypertension : a two way street? / S. Franklin // Hypertension. – 2005. –Vol. 45 (3). – P. 349–351.\
188. Терегулов, Ю.Э. Жесткость артериальной системы, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки / Ю.Э.Терегулов, А.Э. // Практическая медицина. –2011. – №04 (52). – С.133– 137.
189. Гайдес, М.А. Синдром артериальной гипертонии: [Электронный ресурс]. URL: http://genmed.ru/med_bart1_171_03.html (Дата обращения: 25.06.2018).
190. Safar, M. E. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk / M. E. Safar, O. Henry, S. Meaume // American Journal Of Geriatric Cardiology. – 2002. – Vol. 5 (11). – P. 295–298.
191. Информативность показателя скорости распространения пульсовой волны, определенного посредством анализа синхронной записи электрокардиограммы и волны давления / Н. А. Верлов [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 4. – С. 22–23.
192. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults / Sutton-Tyrrell K. [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111 (25). – P. 3384–3390.
193. Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low / Saladini F. [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 29 (7). – P.1311-1319.
194. Изменение скорости пульсовой волны при артериальной гипертензии / Недогода С.В. [и др.] // ВЕСТНИК ВолГМУ. – 2005. – № 3(15). – С. 48–51.
195. Гусаковская, Л.И. Амбулаторное мониторирование аортального давления и сосудистой ригидности у больных гипертонией 1-2 степени с оценкой вазопротективного действия антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пенз. гос. ун- т. – 2012. – 22 с.

196. Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure / Yamashima A. [et al.] // *Hypertens Res.* – 2003. – Vol. 26 (10). – P.801–806.
197. Altunkan, S. Arterial stiffness index as a screening test for cardiovascular risk: A comparative study between coronary artery calcification determined by electron beam tomography and arterial stiffness index determined by a Vital Vision device in asymptomatic subjects / S. Altunkan [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2006. – Vol. 16(8). – P.580–584.
198. Сравнительная характеристика параметров амбулаторного мониторингирования сосудистой ригидности в группах здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией 1-2 степени / Матросова И.Б. [и др.] // Тезисы XIII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». – Уфа, 2017. – С.31.
199. Аксенова, Т.А. Показатели артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью при суточном мониторингировании / Т.А. Аксенова // *Пульмонология.* – 2013. – №3. – С. 41–44.
200. Miyawaki, Y. Measurement of pulse wave «augmentation index (AI)» and its clinical application / Y.Miyawaki // *Rinsho Byori.* – 2004. – Vol.52 (8). – P.676–685.
201. Суточное мониторирование артериальной ригидности у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Панченкова Л.А. [и др.] // *Казанский медицинский журнал.* – 2016. – №97 (1). – С. 5 – 12.
202. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI) / Yambe T. [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2004. – Vol. 58 (Suppl 1). – P. S95-S98.
203. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives / Shirai K. [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* – 2011. – Vol.18 (11). – P.924–938.
204. Милягина, И.В. Клиническое значение определения эластических свойств сосудов и уровней артериального давления в различных сосудистых бассейнах у больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... д-р.мед.наук./ Смол. гос. мед. акад. —2008. — 43 с.
205. Correlation of cardio-ankle vascular index, ten-year risk assessment and other atherosclerosis risk factors./ Mayer L. [et al.] // *Coll Antropol.* – 2011. – Vol. 35 (1). – P.167– 172.
206. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. / Otsuka K. [et al.] // *Hypertension Research.* – 2014. – Vol.37 (11). – P.1014–1020.
207. Hashimoto, J. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / J. Hashimoto, D. Watabe, R. Hatanaka // *American Journal Of Hypertension.* – 2006. – Vol. 19 (1). – P. 27–32.

208. Radial augmentation index is a surrogate marker of atherosclerotic burden in a primary prevention cohort. / Rosenbaum D. [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 231 (2). – P. 436 – 441.
209. Оценка состояния сосудов методом сфигмометрии у работников / Рыбина Т.М. [и др.]: Метод. рек. для профпатологов, терапевтов, сосудистых хирургов, неврологов, врачей функциональной диагностики, клинических ординаторов, интернов. – Минск, 2014. – 36 с.
210. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). / Norgren L. [et al.]: on behalf of the TASC II Working Group // *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*– 2007. – Vol. 33 (Suppl 1). – P. S1–S75.
211. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: 33 executive summary. Fourth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) /Graham I. [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* – 2007. – Vol. 14. – P. E1–E40.
212. Жесткость артериального русла у пациентов с различными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Носов А.Е. [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2016. – №88(4). – С.20 – 23.
213. Галявич, А.С. Жесткость артерий у больных артериальной гипертензией и ИБС: презентация 25 сентября 2014 г. / А.С. Галявич, И.М Хабибуллин // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.myshared.ru/slide/935626/> (Дата обращения: 18.09.2018).
214. Lloyd-Jones, D.M. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community / D.M. Lloyd-Jones, J.C. Evans, D. Levy // *Journal of the American Medical Association* – 2005. – Vol. 294 (4). – P. 466–472.
215. Najjar, S.S. Arterial aging. Is it an immutable cardiovascular risk factor? / S.S. Najjar, A. Scuteri, E.G. Lakatta // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 454–462.
216. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications / Groenewegen K.A. [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2016. – Vol. 23(3). – P. 264–274.
217. Кочетков, А.И. Сравнительный анализ антигипертензивных и органопротективных свойств фиксированных комбинаций б-блокаторов/диуретик и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/ блокатор кальциевых каналов у пациентов с гипертонической болезнью: дис. ... канд.мед.наук./ Моск. Гос. Мед. – стом. ун-т им. А.И. Евдокимова МЗ РФ . – 2017 . – 189 с.

218. Оценка сосудистого возраста у военнослужащих мужчин при первичной диагностике начальных стадий гипертонической болезни / Гордиенко А.В. [и др.] // Врач аспирант. – 2015. – №2.1 (69). – С.187–193.
219. Characteristics and Future Cardiovascular Risk of Patients With Not-At-Goal Hypertension in General Practice in France: The AVANT'AGE Study / Zhang Y. [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2013. – Vol. 15(4). – P. 291–295.
220. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / Obisesan T.O. [et al.] // Journal Of The American Geriatrics Society. – 2008. – Vol. 56. – P. 501–509.
221. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons / Kuo H.K. [et al.] // Journals of Gerontology Medical Sciences. – 2004 – Vol. 59. – P. 1191–1194.
222. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / Waldstein S.R. [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol.45. – P. 374–379.
223. Парфенов, В.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 3(1). – С. 27–33.
224. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension / Jiaming C. [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Medicine– 2016. – Vol. 9(1). – P. 308–315.
225. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis / Marpillat N.L. [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31 (6). – P. 1073–1082.
226. Shehab, A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension / A. Shehab, A. Abdulle // BMC Cardiovascular Disorders. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 308–315.
227. Farkas, E. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease / E. Farkas, P.G. Luiten // Progress In Neurobiology – 2001. – Vol. 64(6). – P. 575–611.
228. Kalaria, R.N. Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease / R.N. Kalaria // Neurobiology Of Aging. –2009. – Vol. 30(9). – P. 1512–1514.
229. Nox2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain / Park L. [et al.] // The Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2007. – Vol. 27(12). – P. 1908–918.
230. Diz, D.I. Dahl memorial lecture: the renin-angiotensin system and aging / D.I. Diz, K. Lewis // Hypertension. – 2008. – Vol. 52(1). – P. 37–43.

231. The ACE insertion deletion polymorphism relates to dementia by metabolic phenotype, APOEepsilon4, and age of dementia onset / Gustafson D.R. [et al.] // *Neurobiology Of Aging*– 2010. – Vol.31 (6). – P. 910–916.
232. Bourassa, E.A. Angiotensin modulation of rostral ventrolateral medulla (RVLM) in cardiovascular regulation / E.A. Bourassa, A.F. Sved, R.C.Speth // *Molecular And Cellular Endocrinology*. – 2009. – Vol. 302(2) – P. 167–175.
233. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles / Di Marco L.Y. [et al.] // *Neurobiology of Disease* – 2015. – Vol. 82. – P.593–606.
234. Madden, J.A. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke / J.A. Madden // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79(suppl 1). – P.S58–S62.
235. Endothelial function and white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease / Hoth K.F. [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P.308–312.
236. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review / Poggesi A. [et al.] // *International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* – 2016. – Vol. 36. – P. 72–94.
237. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and metaanalysis / S. Debette, H.S. Markus // *British Medical Journal*. – 2010. – Vol. 341. – P. c3666.
238. Accelerated progression of white matter hyperintensities and subsequent risk of mortality: a 12-year follow-up study / B. Sabayan [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2015. – Vol. 36. – P. 2130– 2135.
239. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control / Liao D. [et al.] // *The ARIC Study. Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 2262– 2270.
240. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people / Longstreth W.T. [et al.] for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *The Cardiovascular Health Study. Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 1274–1282.
241. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study / Breteler M.M.B. [et al.] // *Neurology*. – 1996. – Vol. 44. – P. 1246–1252.
242. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients / Sierra Cr. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20 (3). – P. 519–524.
243. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling / Wang T. [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance* – 2016. – Vol. 43(3). – P.635–643.

244. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study / Launer L.J. [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol 10(3). – P.e0122138.
245. Kotani, K. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and its Potential Clinical Implications for Cardiovascular Disease / K. Kotani, A.T. Remaley // Cardiovascular Pharmacology: Open Access. – 2013. – Vol. 2 (2). – P.2–4.
246. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability/ Eto M. [et al.] // Hypertension Research – 2003. – Vol. 26. – P.991–998.
247. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance / Monahan K.D. [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2001. – Vol. 281(1). – P. H284–H289.
248. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study / Mattace-Raso F.U.S. [et al.] // Journal of hypertension. – 2007. – Vol. 25(7). – P. 1421–1426.
249. Драпкина, О.М. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста / О.М. Драпкина, Б.А. Манджиева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №13(5). – С. 74–82.
250. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension / Filomena J. [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 66(3). – P. 634–640.
251. Visit-to-visit and 24-h blood pressure variability: association with endothelial and smooth muscle function in African Americans / Diaz K.M. [et al.] // Journal Of Human Hypertension. – 2013. – Vol. 27. – P. 671–677.
252. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study / Poels M.M. [et al.] // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P. 2637–2642.
253. Hypertension and changes of cognitive function in 81-year-old men: a 13-year follow-up of the population study «Men born in 1914», Sweden / Reinprecht F. [et al.] / Journal Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 57–66.
254. Kazuomi, K. Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target.? / K. Kazuomi // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 485–486.
255. Федулеева, А.Г. Особенности проявления перфекционизма у лиц с различными соматическими заболеваниями / А.Г. Федулеева // Вестник пермского университета. – 2013. – №1 (13). – С. 108 – 116.
256. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с

- недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время / Аксенова А.В. [и др.] // Системные гипертензии. – 2016. – №13(2). – С. 37–45.
257. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией / Недогода С.В. [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 57(2). – С. 5-11.
 258. Сосудистые эффекты фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида у больных артериальной гипертензией / Протасов К.В. [и др.] // Кардиология. – 2012. – №52(9) . – С.8-14.
 259. Карпов, Ю.А. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2 / Ю.А. Карпов, И.Е. Чазова, А.В. Вигдорчик от лица исследовательской группы // Системные гипертензии. – 2010. – № 10. – С. 14–21.
 260. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® Н) у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-степени / Чазова И.Е. [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – №2. – С. 80–89.
 261. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY / Чазова И.Е.[и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – №15 (2). – С. 6–13.
 262. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study / Boutouyrie P. [et al.] EXPLOR Trialist Group // Hypertension. – 2010. – Vol. 55(6). – P.1314–1322.
 263. Efficacy of very low dose perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg combination on leftventricular hypertrophy in hypertensive patients: the P.I.C.X.E.L. study rationale and design/ Gosse P. [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2002. – Vol. 9. – P. 653–659.
 264. Тимофеева, Л.А. Влияние одногодичной терапии периндоприлом и индапамидом на уровень артериального давления и гипертрофию левого желудочка у больных гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук./ Учебно-науч. центр мед. центра упр. делами Президента РФ. – 2006 г. – 25 с.

265. Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин: влияние на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом / Е.И. Тарловская Е.И. [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – №6(5). – С. 652–656.
266. Гипертрофия левого желудочка как мишень для терапевтического вмешательства. Особенности диагностики и лечения / Крикунов П.В. [и др.] // Сердце. – 2008. – №6(7). – С. 324–334.
267. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
268. Calder, J.A. Mechanism of antihypertensive action of thiazide diuretics and related drugs: direct vascular effects / J.A. Calder. // International Journal of Drug Development & Research. – 1992. – Vol. 4 (4). – P.189–198.
269. Bataillard, A. Pharmacological properties of indapamide: rationale for use in hypertension / A. Bataillard, P. Schiavi, J. Sassard // Clinical Pharmacokinetics. – 1999. – Vol. 37 (Supp. 1). – P.7–12.
270. Campbell, D.B. Cardiovascular protective properties of indapamide / D.B. Campbell, F. Brackman // The American Journal of Cardiology. – 1990. – Vol. 65. – P.11H–27H.
271. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study / Gosse P. [et al.] // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18 (10) – P. 1465–1475.
272. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце / Никитина Л.В. [и др.] // Успехи биологической химии. – 2015. – №55. – С. 255–288.
273. Treatment of mild hypertension study / Neuton J.D. [et al.] // Journal of the American Medical Association– 1993. – Vol. 37 (270). – P. 713–724.
274. Valsartan regulates myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension / Zhang X. [et al.] // Hypertension. – 2014. Vol.64 (1). – P. 87 – 93.
275. Максимов, М.Л. Нефропротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II. Опыт применения препарата валсартан в клинической практике / М.Л. Максимов, О.В. Дралова, А.С. Ермолаева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – №2. – С. 49–53.

276. Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: the Valsartan Amlodipine Randomized Trial / Hiroya Narumi [et al.] on behalf of the VART Investigators // *Hypertension Research*. – 2011. – Vol. 34. – P. 62–69.
277. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats / Xing S.S. [et al.] // *Molecular Medicine*. – 2008. – Vol. 14(7-8). – P. 395–402.
278. Теплова, Н.В. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии / Н.В. Теплова // *Российский медицинский журнал*. – 2004. – №9. – С. 523–528.
279. Brilla, C.G. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease / C.G. Brilla, R.C. Funck, H. Rupp // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102(12). – P. 1388–1393.
280. Теплова, Н.В. Трудности фармакотерапии резистентной артериальной гипертензии / Н.В. Теплова, Е.О. Татратухин // *Российский кардиологический журнал*. – 2003. – № 6. – С. 76–79.
281. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / Boutouyrie P. [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39(1). – P. 10–15.
282. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering / Karalliedde J. [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51(6). – P. 1617–1623.
283. Кароли, Н.А Изменение параметров суточного мониторирования артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких на фоне применения валсартана / Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2010. – № 10(1). – С.25–30.
284. Влияние длительной терапии нифедипином (в лекарственной форме с контролируемым высвобождением) на свойства артерий у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет / Олейников В.Э.[и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2008. – №8. – С. 27–32.
285. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients / Munakata M. [et al.] // *American Journal Of Hypertension*. – 2004. – Vol. 17(11 Pt. 1). – P. 1050–1055.
286. Реут, Ю.С. Влияние фиксированной комбинации валсартана с амлодипином на состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями: автореф. Дис. ... канд.мед. наук/ ФГБУ НИИ кардиологии Сиб. отд. РАМН. – 2014. – 22 с.

287. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients / Koz C. [et al.] // Medical Science Monitor. – 2009. – Vol. 15(7). – P. PI41- PI45.
288. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / Sesso H.D. [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2003. – Vol. 290(22). – P. 2945–2951.
289. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events / Blake G.J. [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108(24). – P.2993–2999.
290. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart / Rocha R. [et al.] // American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology – 2002. – Vol. 283(5). – P. H1802–H1810.
291. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart / Rocha R. [et al.] // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143(12). – P.4828–4836.
292. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women / Fernandez-Real J.M. [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2001. – Vol. 86(3). – P. 1154–1159.
293. Park, S. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness / S. Park, E.G. Lakatta // Yonsei Medical Journal. – 2012. – Vol. 53(2). – P. 258–261.
294. Adipokines in inflammation and metabolic disease / Ouchi N. [et al.] // Nature Reviews Immunology. – 2011. – Vol. 11(2). – P. 85–97.
295. Sassard, J. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release / J. Sassard, A. Bataillard, H. McIntyre // Fundamental and Clinical Pharmacology – 2005. – Vol. 19(6). – P.637–645.
296. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification / Protogerou A.D. [et al.] // Current Pharmaceutical Design Impact Factor.– 2009. – Vol. 15(3). – P.272-289.
297. Safar, M.E. Effect of angiotensin II blockade on central blood pressure and arterial stiffness in subjects with hypertension / M.E. Safar // International journal of nephrology and renovascular disease. – 2010. – Vol. 3. – P.167–173.
298. Wilson, E. Mechanical strain of rat vascular smooth muscle cells is sensed by specific extracellular matrix/integrin interactions / E. Wilson, K. Sudhir, H.E. Ives // Journal Of Clinical Investigation – 1995. – Vol. 96(5). – P.2364–2372.
299. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine/ Mason R.P. [et al.] // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 1999. – Vol. 31(1). – P.275–281.

300. Takami, T. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients / T. Takami, M. Shigemasa // Hypertension Research. – 2003. – Vol.26 (8). – P. 609–614.
301. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. / Marpillat N.L. [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol.31 (6). – P. 1073–1082.
302. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank/ Nevado-Holgado A.J. [et al.] // British Medical Journal. – 2016. – Vol.6. – P. e012177.
303. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью / Железных Е.А. [и др.] // Кардиология. – 2016. – №3. – С. 19–24.
304. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients / Fogari R. [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2006. – Vol.20 (3). – P. 177–185.
305. Подзолков, В.И. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие, или еще один «порочный круг»? / В.И. Подзолков, В.А. Булатов // Сердце. – 2008. – №3. – С. 132–137.
306. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопroteкции / Подзолков В.И. [и др.] // Системные гипертензии. – 2004. – №1. – С. 40–43.
307. Стаценко, М.Е. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции - новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – №12(1). – С. 21– 25.
308. Debbabi, H. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients / H. Debbabi, P. Bonnin, B.I. Levy // American Journal of Hypertension. – 2010. – Vol. 23(10). – P. 1136–1143.
309. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. – М.: Медицина, 1997. – 288с.
310. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients / Triantafyllou A. [et al.] // Journal of the American Society of Hypertension. – 2014. – Vol.8 (8). – P. 542 – 549.
311. Парфенов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В.А. Парфенов – М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. – 128 с.

312. Жернакова, Ю.В. Место комбинированной терапии в лечении больных с метаболическим синдромом / Ю.В. Жернакова, В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9(4). – С.101–106.
313. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity / Lu M. [et al.] // International journal of clinical and experimental medicine. – 2017. – Vol. 10(4). – P. 5922–5930.
314. Chillon, J.M. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats / J.M. Chillon, G.L. Baumbach // Hypertension. – 2004. – Vol.43 (5). – P. 1092–1097.
315. Protective Action of Indapamide, a Thiazide-Like Diuretic, on Ischemia-Induced Injury and Barrier Dysfunction in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells / Nishioku T. [et al.] // Journal of Pharmacological Sciences. – 2007. – Vol.103(3). – P. 323–327.
316. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia / Chiu W.C. [et al.] Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group // Journal of Hypertension. – 2014. – Vol.32. – P. 938–947.
317. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: A meta-analysis / Zhuang S. [et al.] // Neuroscience Letters. – 2016. – Vol.15 (624). – P. 53–61.
318. The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: A meta-analysis / Zhuang S. [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2016. – Vol.33. – P. 32–38.
319. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study / Sink K.M. [et al.] // Archives of internal medicine. – 2009. – Vol. 169(13). – P.1195–1202.
320. Central angiotensinII stimulation promotes beta amyloid production in Sprague Dawley rats / Zhu D. [et al.] // PLoS One. –2011. – Vol. 6(1). – P.e16037.
321. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors / Fournier A. [et al.] // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2009. – Vol. 9(9). – P.1413–1431.
322. Duron, E. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia / E. Duron, O. Hanon // Journal of Alzheimer's Disease. – 2010. – Vol. 20(3). – P. 903–914.
323. Antihypertensive Drugs, Prevention of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses, with Discussion of Potential Mechanisms / Rouch L. [et al.] // Central Nervous System Diseases Drugs. – 2015. – Vol. 29(2). – P.113–130.

324. Relationship Between Antihypertensive Medications and Cognitive Impairment: Part I. Review of Human Studies and Clinical Trials / Yasar S. [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2016. – Vol. 18(8). – P.67.
325. Berridge, M.J. Calcium signalling and Alzheimer's disease / M.J. Berridge // *Neurochemical Research*. – 2011. – Vol. 36(7). – P. 1149–1156.
326. Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death / Pierrot N. [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2004. – Vol. 88(5). – P. 1140–1150.
327. Querfurth, H.W. Calcium ionophore increases amyloid beta peptide production by cultured cells / H.W. Querfurth, D.J. Selkoe // *Biochemistry (Mosc)*. – 1994. – Vol. 33(15). – P. 4550–4561.
328. Mattson, M.P. Antigenic changes similar to those seen in neurofibrillary tangles are elicited by glutamate and Ca²⁺ influx in cultured hippocampal neurons / M.P. Mattson // *Neuron*. – 1990. – Vol. 4(1). – P. 105–117.
329. Возможности амлодипина в терапии артериальной гипертензии / Царева В.М. [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2008. – №5. – С.53–56.
330. Илов, Н.Н. Когнитивно-мнестические функции у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста при лечении амлодипином / Н.Н. Илов, Р.Н. Шварц, Т.Н. Панова // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2011. – №7(3). – С. 313–318.
331. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients / Katada E. [et al.] // *Clin Neuropharmacol*. – 2014. – Vol. 37(5). – P. 129–132.
332. Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with mild cognitive impairment / Hanyu H. [et al.] // *Nuclear Medicine Communications* – 2007. – Vol. 28(4). – P. 281–287.
333. Braszko, J. The contribution of AT1 and AT2 angiotensin receptors to its cognitive effects / J. Braszko // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. – 1996. – Vol. 56. – P. 49–54.
334. Wright, J.W. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimers disease / J.W. Wright, J.W. Harding // *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*. – 2008. – Vol. 9. – P. 226–237.
335. Impact of Angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series / Hajjar I. [et al.] // *Arch Neurol*. – 2012. – Vol. 69(12). – P. 1632–1638.
336. Nation, D.A. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Older Adults Taking AT1-Receptor Blockers Exhibit Reduced Cerebral Amyloid Retention / D.A. Nation, J. Ho, B. Yew // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2016 Vol. 50(3). – P. 779–789.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Методика измерения «офисного» артериального давления

Измерение АД выполняли в помещении с комфортной температурой, в спокойной, тихой обстановке. Избегали появления внешних воздействий, которые могли увеличивать вариабельность АД пациента, или мешали четко слышать тоны Короткова. До измерения АД путем опроса пациента, выясняли, что пациент в течение минимум одного часа перед измерением не употреблял кофе и крепкий чай, в течение 30 минут перед измерением не курил, в течение 24 часов перед измерением не принимал симпатомиметики, включая назальные и глазные капли. АД измеряли в покое в положении пациента сидя на стуле, опираясь на спинку, с расслабленными, не скрещенными ногами после 15-минутного отдыха, в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха составлял 30 минут.

Для выбора размера манжеты проводили измерение окружности руки пациента в верхней трети плеча [1]. Использовали манжету соответствующую размеру руки пациента с условием, что резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча. Таким образом, для плеча окружностью в 27-34 см выбиралась манжета шириной 13 см и длиной 30 см; для плеча окружностью в 35-44 см – манжета шириной 16 см и длиной 38 см; для плеча окружностью в 45-52 см – манжета шириной 20 см и длиной 42 см [1].

Манжету располагали на плече на уровне сердца. Измерению АД сопутствовало определение ЧСС. Для точного определения САД при минимальном дискомфорте для пациента, избежания “аускультативного провала”, предварительно определяли максимальный уровень нагнетания воздуха в манжету следующим образом:

- 1) определяли пульсацию лучевой артерии, характер и ритм пульса;
- 2) продолжая пальпировать лучевую артерию, быстро накачивали воздух в манжету до 60 мм рт.ст., затем продолжали его нагнетать по 10 мм рт.ст. до исчезновения пульсации;
- 3) стравливали воздух из манжеты со скоростью 2 мм рт.ст. в секунду, регистрировали уровень АД при котором вновь появлялся пульс;
- 4) полностью выпускали воздух из манжетки.

Для определения уровня максимального нагнетания воздуха в манжету величину САД, определенного пальпаторно, увеличивали на 30 мм рт.ст.

Стетоскоп располагали сразу над локтевой ямкой на внутренней поверхности плеча, где пальпаторно определили точку максимальной пульсации плечевой артерии. Мембрана стетоскопа плотно прилегала к поверхности плеча.

Нагнетание воздуха в манжетку до максимального уровня производили быстро. Воздух из манжеты выпускали со скоростью 2 мм рт.ст. в секунду до появления тонов Короткова, затем – со скоростью 2 мм рт.ст. от удара к удару. Значение САД определяли при появлении фазы тонов Короткова по ближайшему 2 мм рт. ст. – делению шкалы. При появлении I фазы между двумя минимальными делениями, систолическим считали АД, соответствующее более высокому уровню. Уровень, при котором отчетливо слышали последний тон, соответствовал ДАД (V фаза). При продолжении тонов Короткова до очень низких значений или до 0, регистрировали уровень АД, соответствующий началу IV фазы. Если ДАД было выше 90 мм рт.ст. аускультацию продолжали на протяжении 40 мм рт.ст., в других случаях – 10-20 мм рт.ст. после исчезновения последнего тона.

Выполняли по одному измерению на каждой руке, при асимметрии давления в дальнейшем в качестве референсной принимали руку с бóльшими цифрами АД. Затем выполняли ещё два измерения на этой руке, ожидая не менее 2 мин после полного удаления воздуха из манжеты. Если между двумя измерениями отмечалось расхождение больше, чем 5 мм.рт.ст., то производили третье измерение. За конечное значение АД принимали среднее из двух либо трёх последних измерений.

Приложение Б. Методика суточного мониторирования артериального давления

При проведении СМАД анализируют следующие количественные показатели:

1. Усредненные показатели САД, ДАД, ПД за 24 часа, за ночные и дневные часы.
2. Вариабельность (SD) САД и ДАД в течение суток, а также за периоды бодрствования и сна – среднеквадратическое отклонение отдельных значений АД от среднего значения за день и ночь. В период бодрствования нормальные значения вариабельности САД и ДАД находятся в пределах до 15 мм рт.ст. и до 14 мм рт.ст., соответственно; в период сна – до 15 мм рт.ст. и до 12 мм рт.ст., соответственно [128,3].

На основании показателей SD САД и ДАД в течение суток, а также за периоды бодрствования и сна были рассчитаны показатели [3]:

- SDdn для САД и ДАД с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов по формуле:

$$SDdn = (SD_{\text{день}} \times \text{продолжительность «дня»} + SD_{\text{ночь}} \times \text{продолжительность «ночи»}) / \text{суммарная продолжительность «дня» и «ночи»}$$
- CV (коэффициент вариации) САД и ДАД в течение суток, а также за дневные и ночные часы, рассчитанный по формуле:

$$CV = SD/M,$$

где M — среднее значение АД

3. Величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД. Величина утреннего подъема АД – это разница между максимальным и минимальным значением АД в утренние часы (с 4 до 10 часов утра). Нормальные значения величины утреннего подъема для САД и для ДАД составляют, соответственно не более 56 мм рт.ст. и не более 36 мм рт.ст. Скорость утреннего подъема АД – это отношение величины утреннего подъема АД ко времени, за которое утренний подъем происходит. Для САД нормальные значения скорости утреннего подъема находятся в пределах до 10 мм рт.ст./час, для ДАД – до 6 мм рт.ст. [128].

4. Степень ночного снижения САД и ДАД – разница между среднедневными и средненочными показателями АД, выраженная в % к среднедневным показателям (для нормального циркадного ритма АД степень ночного снижения АД составляет 10-20%) [2, 26, 127]. На основании оценки степени ночного снижения АД выделяли типы суточного профиля АД [26,127]:

1. Dippers - нормальное ночное снижение САД и ДАД (на 10-20%).
2. Non-dippers - недостаточное снижение САД и/или ДАД (0 - < 10%).
3. Over-dippers - избыточное ночное снижение САД и/или ДАД (> 20%).
4. Night-peakers - средненочное САД и/или ДАД больше, чем среднедневное

(показатель ночного снижения АД имеет отрицательное значение).

5. Усредненные показатели ЧСС (в целом за сутки, в периоды бодрствования и сна).
6. Показатели ригидности артерий, рассчитанные с помощью программного обеспечения «Vasotens 24»: средняя оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}); оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), приведенная к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин, индекс ригидности артерий (ASI), мм рт.ст.; индекс ригидности артерий (ASI), мм рт.ст., приведенный к САД 100 мм рт.ст и ЧСС 60 уд/мин, индекс аугментации (AI_x); индекс аугментации (AI_x), приведенный к ЧСС 75 уд/мин; амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI).

Приложение В. Методика трансторакальной эхокардиографии

Рутинные измерения и анализ работы клапанного аппарата выполнялись из стандартных доступов – парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ, апикальной 4-х-, 2-ух- и 5-ти камерной позиции, а также из субкостального доступа. Глобальная систолическая функция ЛЖ оценивалась по фракции выброса ЛЖ, которая рассчитывалась на основе модифицированного бипланового метода Симпсона. Посредством данного метода также вычислялся объём ЛП: определяли максимальный объём ЛП в момент, предшествующий открытию створок МК, и минимальный объём ЛП в момент закрытия МК [132]. Линейные размеры ЛЖ (конечно-диастолический размер (КДР) и конечно-систолический размер (КСР)), диастолическая ТМЖП, ТЗС ЛЖ измерялись на уровне концов створок митрального клапана (малый диаметр ЛЖ) из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ в дуплексном М-режиме с контролем позиционирования М-линии по двумерному изображению в реальном времени. При наличии анатомических особенностей положения сердца в грудной клетке, не позволяющих ориентировать М-линию перпендикулярно стенкам ЛЖ, применялся анатомический М-режим со свободным углом вращения М-линии. ИММЛЖ рассчитывался по формуле Американского эхокардиографического общества (ASE) [130]. Критерием гипертрофии у мужчин являлась величина ИММЛЖ более 115 г/м^2 , у женщин – более 95 г/м^2 [130]. При увеличении абсолютных показателей объёмов камер сердца выше нормативных значений для решения вопроса о наличии/отсутствии дилатации той или иной полости сердца производилось индексирование её объёма по площади поверхности тела по формуле DuBois [133].

Функция клапанного аппарата и состояние выносящего тракта ЛЖ оценивались с помощью доплерграфического анализа. В режиме постоянно-волнового доплера при скорости горизонтальной развертки 100 мм/сек располагали зону фокуса в области интересующего клапана и получали максимальный градиент давления и скорости на нём. При необходимости проводили трассировку доплерограммы с расчётом дополнительных параметров (средний градиент давления, время его полуспада).

Трансмитральный кровоток также анализировался и в режиме импульсно-волнового доплера. В апикальной 4х-камерной позиции контрольный объём помещали над створками МК и определяли пиковую скорость кровотока через клапан в раннюю (пик Е) и позднюю диастолу (пик А), а также время замедления пика Е и длительность пика А.

Скорость движения митрального кольца оценивали с помощью доплеровского анализа скорости движения ткани в триплексном режиме – доплерограмма скорости движения тканей в сочетании с «живым» В-изображением в реальном времени и цветовым картированием скорости

движения ткани в зоне интереса. Контрольный объем помещали в области латеральной и медиальной части митрального кольца. Регистрировали пиковую систолическую скорость его движения (пик s'), раннюю диастолическую (пик e') и пиковую скорость во время систолы предсердий (пик a'). Рассчитывали отношение E/e' , где e' — усреднённое значение скоростей пиков e' , измеренных в латеральной и септальной области митрального кольца. Это соотношение служило мерой диастолического давления в полости ЛЖ [132].

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации 2016 года [134], для чего помимо вышеупомянутых характеристик трансмитрального кровотока и движения митрального кольца, выполняли доплерографический анализ кровотока в лёгочных венах и пробу Вальсальва.

Приложение Г. Оценка продольной деформации левого желудочка по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (2D SpeckleTracking эхокардиография)

Три серошкальные кинопетли сердечного цикла получали из апикальной позиции по длинной оси ЛЖ, апикальной 4х- и 2х-камерной позиции в момент задержки пациентом дыхания на выдохе с такой настройкой ширины и глубины ультразвукового сектора, которая позволяет зоне интереса занимать максимально возможную его площадь [135], после чего сохраняли их на жестком диске ультразвуковой установки для последующего анализа. Все кинопетли получали при частоте кадров 60-80 в секунду. Момент закрытия аортального клапана устанавливался автоматически.

В каждой из трех проекций зону интереса указывали полуавтоматическим методом, помещая на границе эндокард-кровь три маркера – два в области латеральной и медиальной части митрального кольца и один в области верхушки ЛЖ. После этого программный алгоритм генерировал зону интереса и отслеживал кадр за кадром движение уникальных структурных элементов на изображении миокарда, образованных при поглощении, преломлении и отражении ультразвука тканью. В каждой из трех полученных проекций миокард автоматически разделялся на 6 равных по размерам сегментов (Рисунок Г.1 и Рисунок Г.2). После проверки и подтверждения качества отслеживания зоны интереса, выводилась 17ти-сегментная полярная диаграмма («бычий глаз») с цветовой кодировкой и указанием абсолютных значений пиковой продольной систолической 2D-деформации для каждого сегмента, для каждой из трёх проекций, а также с усреднённым их значением, которое представляло собой ГПС ЛЖ (Рисунок А.3 и Рисунок А.4). В качестве нормативного значения ГПС ЛЖ согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функций камер сердца у взрослых Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [130] была принята величина менее -19,7% (т.е. более 19,7 по модулю), которая была рассчитана при метаанализе данных, полученных на ультразвуковом оборудовании и программном обеспечении разных производителей.



Рисунок Г.1 - А – верхушечный доступ, апикальная 4х-камерная позиция. Проведена трассировка миокарда. Программным алгоритмом миокард ЛЖ разделён на 6 равных по размерам сегментов, для каждого из них выполнен расчёт показателей деформации с определением пригодности изображения для анализа. Все сегменты пригодны для анализа. Б – апикальная позиция по длинной оси ЛЖ. Цветовое представление мгновенного продольного 2D-стрейна миокарда ЛЖ. Глобальный систолический продольный 2D-стрейн для данной позиции равен $-19,1\%$.

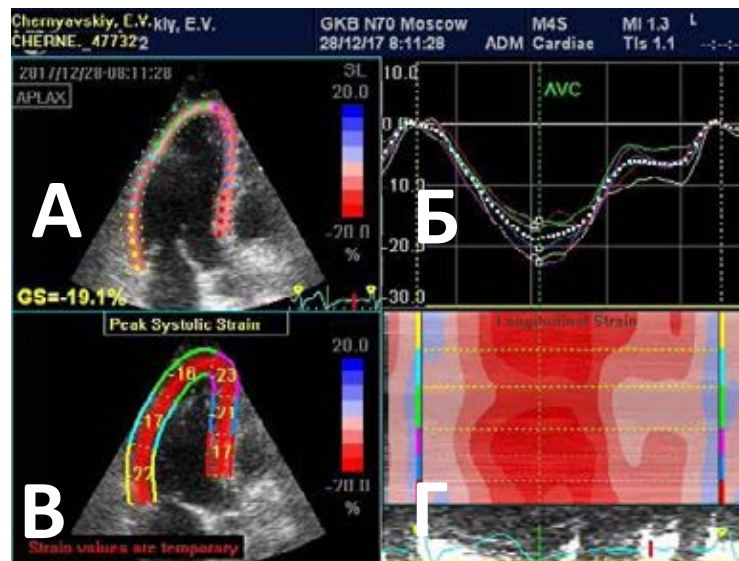


Рисунок Г.2 - Четырёхчастный экран с представлением промежуточных данных анализа кривых и показателей продольного стрейна миокарда в 6 сегментах из апикального доступа по длинной оси ЛЖ. А – цветное картирование мгновенного стрейна миокарда. Б – кривые продольного стрейна для 6 сегментов. Цвет каждой кривой соответствует определённому сегменту миокарда на рисунке А. Кривая глобального стрейна для данной позиции отображается белой пунктирной линией. В – представлены числовые значения максимального систолического стрейна для каждого из 6 сегментов. Г – кривой М-режим продольного стрейна для апикальной позиции по длинной оси ЛЖ. Нижняя часть соответствует базальному передне-перегородочному сегменту ЛЖ, верхняя часть – базальному ниже-боковому.

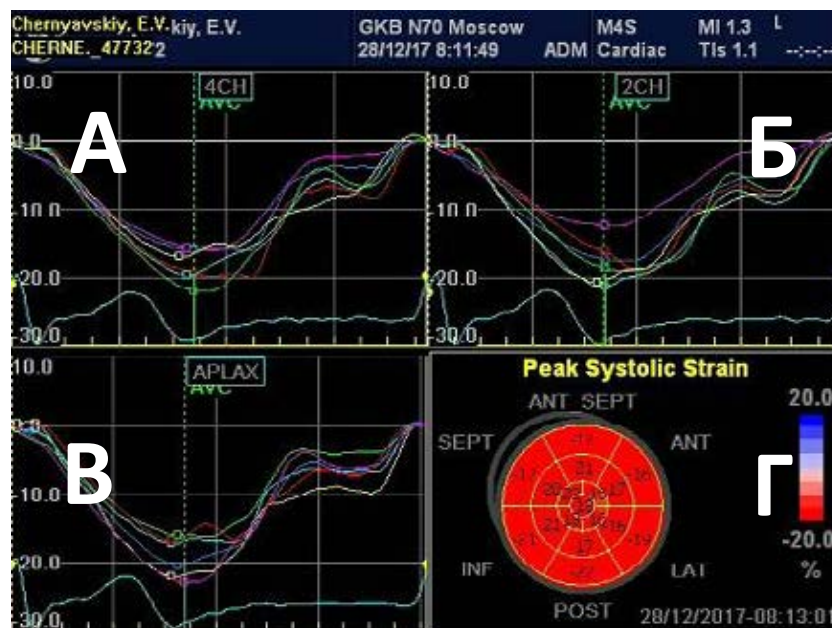


Рисунок Г.3 – Четырехчастный экран с представлением кривых и показателей продольного стрейна миокарда в 17 сегментах. **А** – кривые продольного стрейна для 6 сегментов в 4х-камерной позиции. **Б** – кривые продольного стрейна для 6 сегментов в 2ух-камерной позиции. **В** – кривые продольного стрейна для 6 сегментов в позиции по длинной оси левого желудочка из верхушечного доступа. **Г** – полярная диаграмма максимального систолического стрейна для 17 сегментов («бычий глаз»).

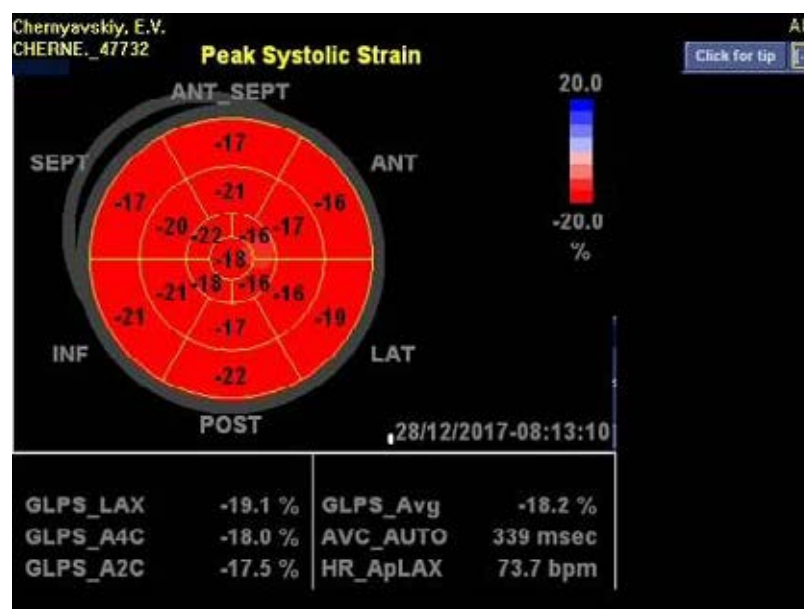


Рисунок Г.4 – Полярная диаграмма максимального систолического стрейна для 17 сегментов левого желудочка («бычий глаз») и значения глобального систолического стрейна для каждой из верхушечных позиций (GLPS_LAX, GLPS_A4C, GLPS_A2C) и для всего левого желудочка (GLPS_Avg).

Приложение Д. Формулы для расчета параметров жесткости миокарда левого желудочка

Формулы для расчета параметров жесткости миокарда левого желудочка:

$$\text{КСЭ ЛЖ [мм рт.ст./мл]} = (0,9 \times \text{САД}) / \text{КСО ЛЖ}, \quad [136]$$

где САД – систолическое АД, мм рт.ст.;

КСО – конечно-систолический объем ЛЖ (мл), рассчитанный по модифицированному биплановому методу Симпсона.

$$\text{ДЭ ЛЖ [безразмерный]} = (E/e'_{\text{латер}}) / \text{УО}, \quad [136]$$

где E – скорость пика E трансмитрального кровотока, м/с;

e' – скорость пика e' движения латеральной части митрального кольца, м/с;

УО – ударный объем ЛЖ, мл.

$$\text{КДЖ ЛЖ [мм рт.ст./мл]} = \frac{11,96 + 0,596 \times (E/e'_{\text{septal}})}{\text{КДОЛЖ}_{\text{simp}}}, \quad [62]$$

где E – скорость пика E трансмитрального кровотока, м/с;

e' – скорость пика e' движения септальной части митрального кольца, м/с;

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, мл.

Приложение Е. Методика расчета параметров жесткости миокарда левого предсердия.

Расчёт ОСС ЛП производился на аппарате Vivid 7 Dimension (GE VingmedUltrasound A/S, Horten, Norway) при помощи предустановленного программного обеспечения и синхронизации исследования в реальном времени с одним электрокардиографическим отведением. Измерение ОСС ЛП выполнялось на кинопетлях сердечного цикла ЛПв апикальной 4х- и 2ух-камерной позициях, полученных в режиме доплеровской визуализации движения тканей при частоте кадров более 140 в секунду [132, 135, 137, 138], что достигалось выбором узкого сектора и позиционированием изучаемой стенки в его центре. Угол между лучом сканирования и направлением движения изучаемой стенки не должен был превышать 15°. Кинопетлю, включающую в себя три последовательных сердечных цикла, регистрировали при задержке пациентом дыхания на выдохе и сохраняли на жёстком диске ультразвуковой установки для последующего обработки. Сегментарный анализ деформации миокарда ЛП производился с использованием зоны интереса 10х2 мм, которую поочерёдно помещали на каждую из четырех стенок ЛП: на септальную и латеральную стенки в апикальной 4х-камерной позиции и на переднюю и нижнюю в апикальной 2х-камерной позиции. Расположение зоны интереса в течение всего сердечного цикла именно на миокарде отслеживали кадр за кадром, а также применяли сглаживание кривых деформации по Гауссу в размере 60 единиц. После этого рассчитанные значения пикового систолического стрейна для каждой из стенок усредняли между собой и получали ОСС ЛП. ИЖ ЛП и ИР ЛП вычисляли по формулам, представленным ниже [132, 139, 140].

Формулы для расчета параметров жесткости миокарда левого предсердия:

$$\text{ИЖ ЛП [безразмерный]} = (E/e')/\text{ОСС ЛП [132, 139]},$$

где E – скорость пика E трансмитрального кровотока, м/с;

e' – усреднённая скорость пиков e' движения латеральной и септальной части митрального кольца, м/с.

$$\text{ИР ЛП [безразмерный]} = \frac{\text{Объём ЛП}_{\max} - \text{Объём ЛП}_{\min}}{\text{Объём ЛП}_{\min}}, [132, 140],$$

где Объём ЛП $_{\max}$ – максимальный объём ЛП, мл;

Объём ЛП $_{\min}$ – минимальный объём ЛП, мл.

Приложение Ж. Методика объемной сфигмографии

Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине после 5 -минутного отдыха в тихом, помещении, без источников яркого света Манжеты накладывались на правое плечо (красная), левое плечо (желтая) так, чтобы место соединения с воздуховодом было над центром внутренней поверхности плеча, а нижний край непосредственно над локтевым сгибом; на правую голень (черная) и левую голень (зеленая) нижним краем манжеты на 1 см выше голеностопного сустава, а местом соединения с воздуховодом над внутренней лодыжкой. Для получения стабильной пульсовой волны под пятку подкладывалась подушка для конечности. ЭКГ-электроды накладывались на предплечья, как при записи обычной электрокардиограммы. ФКГ-микрофон крепился во II межреберье слева от края грудины с помощью специальной двусторонней клейкой прокладки. После нажатия кнопки «Старт» прибор автоматически проверял правильность наложения манжет и выполнения подготовительных действий и автоматически начинал измерения. После завершения измерений на экране появлялись результаты, автоматически распечатывался протокол с заранее подобранным форматом измеренных показателей.

Для характеристики упруго-эластических свойств системного артериального русла нами использовались следующие измеренные автоматически показатели: сердечно-лодыжечный индекс (CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index), лодыжечно-плечевой индекс (ABI - Ankle-BrachialIndex), индекс аугментации (AI - AugmentationIndex).

1. Сердечно-лодыжечный индекс (CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index)— показатель жесткости сосудистой стенки на всем протяжении исследуемого бассейна, рассчитывается на основании параметра жесткости β с учетом модифицированного уравнения Bramwell-Hill's. В зависимости от мест регистрации учитывали 2 показателя CAVI:

- R-CAVI – это CAVI между клапаном аорты и артериями правой голени (вычисляется с помощью ФКГ сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и правую голень);
- L-CAVI – это CAVI между клапаном аорты и артериями левой голени, (вычисляемый с помощью II сердечного тона ФКГ и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и левую голень)

2. Лодыжечно-плечевой индекс (ABI) – отношение систолического АД на голени к систолическому АД на плече. Автоматически рассчитывается:

- R-ABI (лодыжечно-плечевой индекс справа) = отношение САД на правой голени к среднему АД на плечах

- L-ABI (лодыжечно-плечевой индекс слева)= отношение САД на левой голени к среднему АД на плечах

3. AI (индекс аугментации)— отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне, регистрируемой на сонной артерии и плечах во время систолы. Аппарат VS-1500N позволял зарегистрировать: R-AI - показатель, получаемый при регистрации пульсовой волны на правой плечевой артерии.

Приложение II. Методики оценки когнитивных функций

1. **Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)** [146] представляет собой 10 сантиметровую прямую линию, на которой пациент отмечал степень выраженности головной боли и головокружения, степень нарушения памяти, внимания и сна. "0" означал отсутствие симптомов, "10" - наибольшую выраженность симптомов. По количеству сантиметров присваивалось соответствующее количество баллов каждому симптому.
2. **Монреальская шкала оценки когнитивных функций** [147,148] представляет собой ряд заданий для оценки различных когнитивных сфер: внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация. По результатам выполнения подсчитывали общее количество баллов. Максимально возможное количество баллов - 30; 26 баллов и более считается нормальным.
3. **Тест 10 слов** [149] позволяет исследовать процессы памяти: запоминание, сохранение и воспроизведение и заключается в наборе десяти односложных слов, не связанных по смыслу, которые зачитывались испытуемому четко, не спеша до 5 раз. Нами анализировалось непосредственное воспроизведение – количество слов, названное испытуемым непосредственно после проведения теста и отсроченное воспроизведение – количество слов, названное пациентом спустя 20-30 минут после первого испытания.
4. **Тест вербальных ассоциаций** [150] исследует беглость речи и состояние семантической памяти. Он состоит из двух проб. В первой пробе (литеральные ассоциации) пациента просили закрыть глаза и назвать как можно больше слов, которые начинаются на букву "л". Исследователь подсчитывал количество слов, названное на одну минуту. В норме их должно быть не менее 20. За каждое названное слово начислялся один балл. Имена собственные не засчитывались. Вторая проба заключалась в том, что пациента просили назвать как можно больше животных (категориальные ассоциации). Как и в первой пробе, врач подсчитывал количество животных, названных за минуту, и за каждое животное начисляет один балл. Как и при выполнении пробы на литературные ассоциации, больной называл слова с закрытыми глазами, имена собственные не засчитывались. В норме число слов в пробе на литературные ассоциации обычно бывает меньше, чем в пробе на категориальные ассоциации, но не менее 20.
5. **Тест связи цифр часть А и часть В - ТМТ А** [151] и **ТМТ В** [152]. Пациенту предлагался бланк теста ТМТА, на котором в случайном порядке расположены числа от 1 до 25. Испытуемый как можно быстрее отыскивал числа по порядку и соединял их линиями. На бланке теста ТМТВ в случайном порядке расположены числа от 1 до 13 и буквы от А до М.

Задача испытуемого состояла в отыскивании и попеременном соединении линий цифр и букв в определенном порядке. В ходе тестирования регистрировали время выполнения каждого субтеста, используемое для анализа.

6. **Тест Струпа** [153] включал в себя три стимульные карты: на первой располагалось сто слов, обозначающих названия четырех основных цветов (давалась устная инструкция исследуемому - как можно быстрее прочитать слова), на второй - сто разноцветных звездочек тех же основных четырех цветов (инструкция - как можно быстрее назвать цвет звездочек), на третьей - сто названий цветов, не соответствующих цвету чернил, которыми написано данное слово (например, слово «красный» написано желтыми чернилами, слово «синий» - зелеными и т. д. (инструкция - как можно быстрее назвать цвет, которым написано каждое слово)). Анализировали количество секунд, затраченных на выполнение каждого теста, а также показатель ригидности/гибкости контроля (коэффициент интерференции) в виде разницы во времени выполнения третьей и второй части теста.

Приложение К. Методики оценки эмоционально-личностных особенностей

1. **Тест Кеттелла** [154] - 16 факторный личностный опросник Р. Б. Кеттелла. Пациенту предлагалось ответить на 187 вопросов, каждый из которых имел три предлагаемых ответа. Необходимо было отметить тот ответ, который в наибольшей степени соответствовал взглядам и мнению пациента. Ответы отмечались на бланке для ответов. Результаты интерпретировались с помощью ручной обработки ответных листов. Для этого на ответные листы поочередно накладывались «ключи» и записывалась сумма баллов по каждой из 16 характеристик личности (**А**–Сердечность, доброта/Обособленность, отчужденность; **В**-Высокий интеллект/Низкий интеллект; **С** - Сила “Я”/Слабость “Я”; **Е** - Доминантность/Конформность; **Ф** - Беспечность/Озабоченность; **Г** - Сила “сверх-я”/Слабость “сверх-я”; **Н**-Смелость/Робость; **И**-Мягкосердечность, нежность/Суровость, жесткость; **Л**-Подозрительность/Доверчивость; **М**-Мечтательность/Практичность; **Н** - Проницательность/Наивность; **О**-Склонность к чувству вины/Самоуверенность; **Q1**-Радикализм/Консерватизм; **Q2**- Самостоятельность/Зависимость от группы; **Q3**-Высокий самоконтроль поведения/Низкий самоконтроль поведения; **Q4**- Напряженность/Расслабленность). Далее «сырые» оценки переводились в десятибалльную шкалу - так называемые стены. Полученные данные анализировались по каждой характеристике. При общем размахе вариативности данных в 10 стенов, средние значения составляли 5,5 стена. Оценки в 4 и 7 стенов указывали на незначительные отклонения характеристик личности от средней. Яркая выраженность качества была связана с оценкой 1-3 и 8-10 (учитывая биполярность каждого фактора).
2. **Тест «совладающее поведение» Р. Лазаруса** [155]- методика предназначена для определения копинг-механизмов, способов преодоления трудностей в различных сферах психической деятельности, копинг-стратегий. Испытуемому предлагалось 50 утверждений, касающихся поведения в трудной жизненной ситуации. Для этого было необходимо отметить рядом с каждым из утверждений в соответствующем столбце насколько часто пациент действуете в трудных ситуациях предлагаемым способом (никогда – 0 баллов; редко – 1 балл; иногда – 2 балла; часто – 3 балла). Нами подсчитывались суммы баллов по каждой субшкале. Оценивались следующие субшкалы: конфронтационный копинг по пунктам: 2, 3, 13, 21, 26, 37; дистанцирование – пункты: 8, 9, 11, 16, 32, 35; самоконтроль – пункты: 6, 10, 27, 34, 44, 49, 50; поиск социальной поддержки – пункты: 4, 14, 17, 24, 33, 36; принятие ответственности – пункты: 5, 19, 22, 42; бегство-избегание – пункты: 7, 12, 25, 31, 38, 41, 46, 47; планирование решения проблемы – пункты: 1, 20, 30, 39, 40, 43; положительная переоценка – пункты: 15, 18, 23, 28, 29, 45, 48. В дальнейшем по

суммарному баллу определяли степень напряженность способа копинга: 0-6 баллов – низкий уровень напряженности, говорит об адаптивном варианте копинга; 7-12 баллов – средний, адаптационный потенциал личности в пограничном состоянии; 13-18 баллов – высокая напряженность копинга, свидетельствует о выраженной дезадаптации.

3. **Тест «когнитивная регуляция эмоций»** [156] использовали в качестве средства диагностики стратегий когнитивной регуляции эмоций в стрессовых ситуациях. Испытуемым было предложено заполнить бланк опросника из 36 утверждений, измеряющих 9 видов стратегии когнитивной регуляции эмоций в стрессовых ситуациях: катастрофизацию, обвинение, перефокусировку на планирование, позитивный пересмотр, положительную перефокусировку, помещение в перспективу, принятие, самообвинение и сосредоточение. Каждая шкала включала 4 утверждения. Перед началом тестирования испытуемых просили вспомнить несколько серьезных проблем, доставивших ему изрядное беспокойство. Каждое утверждение оценивалось испытуемым по шкале «часто (5), от случая к случаю (4), редко (3), очень редко (2), никогда (1)». Обработка результатов сводилась к суммированию полученных баллов по шкалам. Минимум по каждой шкале составляет 4 балла, максимум составляет 20 баллов. По количеству баллов в каждой шкале оценивали степень выраженности различных стратегий, используемых пациентами при переживании сильных эмоций в стрессовых ситуациях.
4. **Опросник Плутчика - Келлермана – Конте** [157-159]- методика Индекс жизненного стиля - использовали для выявления различных механизмов психологической защиты. Испытуемым предлагался опросник, состоящий из 92 утверждений. Требовалось внимательно прочитать приведенные утверждения, описывающие чувства, поведение и реакции людей в определенных жизненных ситуациях, и если они имели отношение к испытуемому, то было необходимо отметить соответствующие номера знаком «+». Восемь механизмов психологической защиты личности (вытеснение, регрессия, замещение, отрицание, проекция, компенсация, гиперкомпенсация, рационализация) формируют восемь отдельных шкал, численные значения которых выводились из числа положительных ответов на определенные утверждения, разделенные на число утверждений в каждой шкале. Напряженность каждой психологической защиты подсчитывалась по формуле: $n/N \times 100 \%$, где n – число положительных ответов по шкале этой защиты, N – число всех утверждений, относящихся к этой шкале. Общая напряженность всех защит подсчитывается по формуле $n/92 \times 100\%$, где n – сумма всех положительных ответов по опроснику. По данным В.Г. Каменской [159], нормативные значения этой величины для городского населения России равны 40 – 50 %. Общая напряженность всех защит, превышающая 50-процентный рубеж, отражает реально существующие, но неразрешенные

внешние и внутренние конфликты.

5. **Шкала перфекционизма P.L. Hewitt и G.L. Flett [160]** для измерения степени перфекционизма и его составляющих. Пациентам предлагалось 45 утверждений, по которым требовалось выразить степень своего согласия с утверждениями от «совершенно не согласен» до «совершенно согласен». Утверждения ориентированы между тремя шкалами (по 15 пунктов в каждой) - перфекционизм, ориентированный на себя; перфекционизм, ориентированный на других; социально предписанный перфекционизм. Ответы обследуемого оценивались по ключу с применением прямой и обратной шкалы. Баллы суммировались за ответы по каждому из определяемых показателей. Уровень перфекционизма, ориентированный на себя определяли как низкий в случае, если исследуемый набрал от 0 до 28 баллов включительно, средний – от 29 до 40 баллов включительно, высокий – 41 балл и более. Уровня перфекционизма, ориентированного на других: низкий - 0-46 баллов, средний - 47-59 баллов, высокий - 60 и более баллов. Социально-предписанный перфекционизм: 0-54 баллов – низкий уровень, 55-63 балла – средний уровень, 64 и более баллов – высокий уровень. Интегральный показатель перфекционизма 0-136 баллов - низкий уровень, 137-163 баллов – средний уровень, 164 и более – высокий уровень.
6. **Шкала тревоги Гамильтона [161]** - состоит из 14 пунктов, каждый из которых оценивался по шкале Ликкена, из них 13 пунктов относятся к проявлениям тревоги в повседневной жизни, а 14-ый - к проявлению тревоги при осмотре. Проводили полуструктурированное интервью, во время которого получали данные анамнеза, а также проводили наблюдение за поведением и прочими невербальными проявлениями оцениваемых психопатологических феноменов. Интервью и заполнение шкалы проводилось специалистом. Для получения общего балла, отражающего уровень тяжести тревожного расстройства, суммировали баллы по всем пунктам. Оценка результатов: 17 баллов и менее - отсутствие тревоги, 18-24 баллов - средняя выраженность тревожного расстройства, 25 баллов и выше - тяжёлая тревога [161].
7. **Шкала Гамильтона для оценки депрессии [162]** заполняли в процессе полуструктурированного интервью, шкала состоит из 21 пункта. Пункты шкалы отражают состояние пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели. Собирали анамнестические сведения, в процессе проведения структурированного интервью также наблюдали за пациентом - оценивали его поведение и другие невербальные проявления исследуемых психопатологических феноменов. Пациента не ограничивали временем для подробного и детального ответа на заданный вопрос, от темы вопроса ему отклоняться не позволяли. По первым 17 пунктам определяли итоговый (суммарный) балл.

Из этих 17 пунктов 9 оценивали по баллам от 0 до 4, а 8 пунктов по баллам от 0 до 2. В случае необходимости, для оценки дополнительных симптомов депрессии и определения подтипов депрессивного расстройства, использовали 4 последних пункта шкалы депрессии Гамильтона (с 18-го по 21-й). При определении степени выраженности депрессии и при подсчете суммарного балла шкалы Гамильтона, который определял тяжесть депрессивного расстройства, баллы по этим 4 пунктам (с 18-го по 21-й) не учитывали. Оценка результатов: 0-7 баллов - нет депрессивного расстройства, 8-13 баллов - легкое депрессивное расстройство, 14-18 баллов - депрессивное расстройство средней степени тяжести [162].