

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОКОРОКОВА ТАТЬЯНА ОЛЕГОВНА

**ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СТАРТОВОЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО И
ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

3.1.20. – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Крючкова Ольга Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Симферополь – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 15 |
| 1.1 Артериальная гипертензия в структуре заболеваемости и смертности. Контроль артериального давления как основная стратегия улучшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с артериальной гипертензией | 15 |
| 1.2. Возможные предикторы отсутствия эффективного контроля артериального давления при назначении двойной антигипертензивной терапии | 23 |
| 1.2.1. Бессимптомная гиперурикемия | 24 |
| 1.2.2. Хроническое неспецифическое воспаление | 32 |
| 1.2.3. Синдром обструктивного апноэ сна..... | 37 |
| 1.2.4. Поражение микроциркуляторного русла..... | 43 |
| 1.3. Многокомпонентная антигипертензивная терапия: состояние проблемы и возможные перспективы..... | 49 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ..... | 59 |
| 2.1 Дизайн исследования | 59 |
| 2.2. Методы клинического обследования | 67 |
| 2.3. Лабораторные методы | 69 |
| 2.3.1. Методика забора материала для исследования сыворотки крови | 70 |
| 2.3.2. Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови | 71 |
| 2.3.3. Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови..... | 72 |
| 2.4. Инструментальные методы исследования..... | 74 |
| 2.4.1. Электрокардиография..... | 74 |
| 2.4.2. Эхокардиография | 74 |

| | |
|--|-----|
| 2.4.3. Суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы..... | 76 |
| 2.4.4. Респираторная полиграфия сна | 78 |
| 2.4.5 Компьютерная капилляроскопия..... | 80 |
| 2.5. Шкалы и опросники | 82 |
| 2.5.1. Шкала сонливости Эпфорт..... | 82 |
| 2.5.2. Опросник качества жизни SF-36 | 83 |
| 2.6. Методы лечения | 84 |
| 2.7. Статистические методы..... | 87 |
| ГЛАВА 3. ПЕРВИЧНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ | 90 |
| 3.1 Клиническая характеристика пациентов | 90 |
| 3.2 Анализ показателей суточного мониторинга артериального давления | 103 |
| 3.3 Анализ показателей суточного мониторинга электрокардиограммы | 112 |
| 3.4 Анализ показателей эхокардиографии..... | 117 |
| 3.5 Анализ частоты встречаемости бессимптомного ПОМ и ассоциированных клинических состояний | 121 |
| 3.6 Анализ показателей капилляроскопии ногтевого ложа | 125 |
| 3.7 Анализ показателей дневной сонливости, определенной по шкале Эпфорта, и респираторной полиграфии сна | 129 |
| 3.8 Анализ показателей качества жизни | 134 |
| ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДВОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ | 137 |
| 4.1 Анализ корреляционных взаимосвязей | 137 |
| 4.2 Сравнительная характеристика пациентов с артериальной гипертензией | 143 |

| | |
|--|-----|
| 4.3 Поиск предикторов неэффективности двойной антигипертензивной терапии..... | 146 |
| ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ..... | 160 |
| 5.1 Эффективность достижения целевых уровней АД и влияние антигипертензивной терапии на частоту жалоб и показатели качества жизни пациентов с артериальной гипертензией..... | 160 |
| 5.2 Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления на фоне различных режимов антигипертензивной терапии..... | 174 |
| 5.3 Динамика показателей суточного мониторирования электрокардиограммы на фоне различных режимов антигипертензивной терапии..... | 183 |
| 5.4 Оценка отдаленных результатов лечения через 12 месяцев от начала антигипертензивной терапии..... | 189 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 193 |
| Выводы..... | 207 |
| Рекомендации..... | 209 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.. | 210 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 211 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 215 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Установлено, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшим модифицируемым фактором риска возникновения и прогрессирования кардиоваскулярной патологии [Williams B. et al., 2018; Кобалава Ж. Д. и др., 2020]. Согласно статистическим данным, от повышенного артериального давления (АД) во всем мире страдает 34% мужского и 32% женского взрослого населения (возраст 30-79 лет) [NCD Risk Factor Collaboration, 2021]. В российской популяции общая частота встречаемости АГ значительно выше, и составляет 45,2% по данным ЭССЕ-РФ-2 [Баланова Ю. А. и др., 2019]. По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), АГ является главной причиной смертности во всем мире [World Health Organization, 2022]. При этом 8,5 миллионов смертей об ишемической болезни сердца (ИБС) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в год возникает из-за неконтролируемого АД [Williams B. et al., 2018; Zhou B. et al., 2021]. Несмотря на то, что проблеме повышенного АД уделяется много внимания, и в последние годы достигнут существенный прогресс в лечении, АГ и ее последствия продолжают играть ведущую роль в структуре причин смертности и инвалидизации населения [Чазова И. Е. и др., 2023]. Ежегодные экономические потери российского бюджета из-за АГ и вызванных ею осложнений составляют около 1% от внутреннего валового продукта (ВВП) [Концевая А. В. и др., 2021].

Основной проблемой в лечении АГ на сегодняшний день принято считать отсутствие достижения целевых уровней АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии [Suchard M. A. et al., 2019]. По последним общемировым данным, уровень эффективного контроля АГ составляет 18% в мужской популяции и 23% – в женской [NCD Risk Factor Collaboration, 2021]. В

России этот показатель несколько ниже и составляет 14,1% среди мужчин и 21,4% среди женщин [Российское кардиологическое общество, 2022].

По данным крупного исследования BP-CARE, проведенном в ряде стран Центральной и Восточной Европы, уровень эффективного контроля АД составил 27,1%, при этом 87% больных из анализируемой когорты получали комбинацию двух антигипертензивных препаратов [Grassi G. et al., 2011]. При этом тройная комбинация способна обеспечить контроль АД более чем у 80% пациентов [Williams B. et al., 2018]. Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ 2023 года приводят следующие цифры: комбинированная терапия двумя антигипертензивными препаратами позволяет достичь целевых уровней АД примерно у 50-75% пациентов, тремя – у 90% [Mancia G. C. et al., 2023]. Действительно, рекомендуемая в настоящее время двойная комбинация лекарственных средств в качестве начальной стратегии лечения пациентов с неконтролируемым течением гипертонии приводит к адекватному контролю АД у небольшого числа больных [Salam A. et al., 2019], что наводит на мысль о необходимости поиска алгоритмов подбора рациональной комбинации антигипертензивных препаратов у пациентов при инициации лечения. Действительно, большинство пациентов нуждается в многокомпонентных схемах для достижения целевых уровней АД, однако их применение в качестве первого шага в лечении АГ не рекомендуется [Williams B. et al., 2018; Российское кардиологическое общество, 2022; Mancia G. C. et al., 2023]. Основным преимуществом использования начальной многокомпонентной комбинации служит быстрое достижение целевого АД, о чем свидетельствуют результаты ряда исследований, таких как ASCOT-BPLA [Dahlöf B. et al., 2005] и VALUE [Julius S. et al., 2014]. Также продемонстрировано снижение смертности от всех причин на 15% в группе ускоренного достижения целевых уровней АД (в течение 1 месяца) по сравнению с больными, достигшими контроля в традиционных временных рамках (в течение 3 месяцев) [Martín-Fernández M. et al., 2019]. Учитывая ориентированность современной медицинской науки на индивидуализированный подход в диагностике и лечении различных патологий,

представляется перспективным поиск предикторов неэффективности двойной антигипертензивной терапии, а также разработка прогностических моделей прогнозирования вероятности достижения целевых уровней АД пациентами, получающими двойную медикаментозную комбинацию.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на простоту диагностических критериев АГ, доступность, широкий выбор и высокую эффективность антигипертензивных препаратов, в популяции сохраняется низкий уровень контроля АД. Стандартизированный подход в назначении гипотензивной терапии первого шага в виде двойной комбинации лекарственных препаратов приводит к достижению целевых уровней АД у малого числа больных. С одной стороны, использование данной стратегии приводит к увеличению сроков достижения контроля АГ, с другой стороны – длительная титрация доз и большое количество препаратов снижает приверженность больных назначенному лечению. В настоящее время отсутствуют утвержденные алгоритмы прогнозирования вероятности достижения контроля АГ при применении двойной комбинации. Результаты исследований по выявлению предикторов неэффективности медикаментозной терапии АГ носят противоречивый характер. При этом назначение тройной схемы при инициации лечения не рекомендуется.

Изучение возможности назначения многокомпонентной антигипертензивной терапии как первой ступени в лечении больных АГ представляется перспективным направлением современной кардиологии. И если за рубежом такие исследования уже начинают проводиться, то в отечественной литературе таких данных обнаружить не удалось. Стоит отметить, что для российской популяции этот вопрос особенно актуален с учетом более высокой распространенности АГ, низкого охвата лечением и неудовлетворительного контроля АД на фоне проводимой терапии. Оценка эффективности и безопасности использования стартовой тройной антигипертензивной комбинации, сроков достижения целевых уровней АД, а также динамики показателей качества жизни (КЖ) пациентов на фоне экспериментального

назначения многокомпонентных схем антигипертензивного лечения в российской популяции ранее не проводилась.

Цель исследования:

Повышение эффективности лечения артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска на основании патогенетического обоснования выбора антигипертензивной терапии первого шага.

Задачи исследования:

1. Провести анализ эффективности контроля артериального давления при использовании двойной антигипертензивной терапии в качестве терапии первого шага у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

2. Установить предикторы отсутствия эффективного контроля артериального давления у пациентов, получающих стандартную двухкомпонентную антигипертензивную терапию в качестве стратегии первого шага.

3. Разработать прогностическую модель неэффективности двойной антигипертензивной терапии.

4. Оценить эффективность контроля артериального давления при использовании стратегии назначения тройной антигипертензивной терапии в качестве рестартовой антигипертензивной. Оценить переносимость и безопасность данной стратегии.

5. Обосновать целесообразность использования тактики исходного назначения тройной лекарственной комбинации у пациентов, имеющих предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии.

6. Оценить динамику показателей качества жизни пациентов, страдающих артериальной гипертензией, на фоне различных режимов антигипертензивной терапии.

Научная новизна исследования

У пациентов с АГ, получающих двойную антигипертензивную терапию в качестве первого шага, выделены маркеры, влияющие на эффективность назначенного лечения.

В работе показано, что при линейных параметрах толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) более 1,3 см, редификации микрососудистого русла в виде снижения линейной плотности капиллярной сети (ЛПКС) менее 7 капилляров/мм и площадной плотности капиллярной сети (ППКС) менее 35 капилляров/мм², уменьшении диаметров артериального отдела (АО) капилляра менее 7,5 мкм, а переходного отдела (ПО) – менее 11 мкм, SDNNi менее 30 мс вероятность неэффективности стартовой двойной комбинации достигала 80%. При величине интегрального коэффициента ремоделирования микроциркуляторного русла более 1,45 – 90%. А при ширине периваскулярной зоны (ПВЗ) более 130 мкм и приближении среднесуточных и средних ночных показателей систолического артериального давления (САД) к значению в 160 мм рт. ст. – почти 100%. Двойная антигипертензивная терапия была неэффективной у всех больных, имевших сочетание трех и более факторов. Таким образом, прогностическими маркерами являлись признаки бессимптомного поражения органов-мишеней (ПОМ), данные суточного мониторинга АД и электрокардиограммы (ЭКГ), показатели капилляроскопии ногтевого ложа.

На основе полученных предикторов разработана прогностическая модель неэффективности двойной антигипертензивной терапии у пациентов высокого и очень ССР.

Проведена оценка эффективности и безопасности стратегии исходной тройной антигипертензивной терапии у пациентов высокого и очень высокого ССР. Проведен сравнительный анализ тройной терапии в различных режимах (традиционном и рестартовом), рассчитана вероятность достижения целевых уровней АД через 1 и 3 месяца лечения. Обоснована возможность использования тройной антигипертензивной терапии в качестве первой ступени лечения у ряда пациентов, имеющих предикторы неэффективного контроля АД при

использовании двойной лекарственной комбинации. Обоснована возможность сокращения сроков первого шага с ранним переходом на тройную антигипертензивную комбинацию с целью достижения эффективного контроля артериального давления в кратчайшее время.

Проведен сравнительный анализ динамики показателей качества жизни пациентов на фоне различных режимов антигипертензивного лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен анализ эффективности двойной антигипертензивной терапии в качестве начальной стратегии лечения пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Проведенная работа позволила создать алгоритм для выявления пациентов, имеющих низкие шансы достижения целевых уровней АД при применении стандартной двойной антигипертензивной терапии в качестве первой ступени в лечении АГ. Продемонстрирована эффективность и безопасность рестартовой тройной лекарственной комбинации. Обоснована методика отбора больных, претендующих на назначение трех гипотензивных лекарственных препаратов при инициации лечения больных высокого и очень высокого ССР. Показана целесообразность использования метода компьютерной капилляроскопии для оценки состояния микроциркуляции у пациентов с АГ с целью выявления отрицательных прогностических маркеров, влияющих на вероятность достижения целевых уровней АД у пациентов на двойной антигипертензивной комбинации.

Таким образом, практическая значимость работы состоит в разработке индивидуализированного, патогенетически обоснованного подхода к выбору антигипертензивной терапии первого шага у пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, одобрено независимым комитетом по вопросам этики при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский

федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол №3 от 19.03.2019. Все испытуемые включались в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия, набор пациентов протоколировался согласно стандартам Этического комитета Российской Федерации.

Наряду со стандартными методиками (общеклинические анализы, инструментальные методы) пациенты проходили дополнительные обследования. Среди них: определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) крови, суточный мониторинг ЭКГ с определением частотных и спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма, СМАД, респираторная полиграфия сна (РПС), компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа, оценка уровня дневной сонливости по шкале Эпфорт и показателей качества жизни с помощью опросника SF-36. Использование указанных методов, прошедших апробацию и широко применяющихся в клинической практике, позволило получить достоверные результаты. Анализ данных проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У пациентов с достаточным ответом на назначение двойной антигипертензивной терапии и больных, нуждающиеся в добавлении третьего лекарственного препарата, отмечаются различия в результатах клинико-инструментальных обследований, что необходимо учитывать при выборе первичной стратегии антигипертензивной терапии в целях повышения ее эффективности.
2. Предложен дифференцированный алгоритм прогнозирования результатов двойной антигипертензивной терапии, основанный на определении предикторов ее неэффективности у пациентов высокого и очень высокого ССР.
3. Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа может использоваться у пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР для оценки состояния микрососудистого русла и выявления ранних нарушений микроциркуляции

как один из методов, используемых для индивидуализированного подбора исходной антигипертензивной комбинации.

4. Использование рестартовой тройной антигипертензивной терапии позволяет достичь эффективного контроля АД у 70,2% больных через 1 месяц терапии при сопоставимой с традиционной пошаговой схемой назначения гипотензивного лечения частоте нежелательных лекарственных реакций.
5. Достижение целевых уровней АД вне зависимости от используемой стратегии антигипертензивной терапии приводит к значимому улучшению показателей вариабельности АД и ЭКГ, а также улучшению КЖ пациентов с АГ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

На основании достаточного объема выборки, корректного дизайна исследования, применения методов и принципов, лежащих в основе доказательной медицины, стратификационных критериев, используемых методов рандомизации и статистической обработки полученных данных, можно судить о достоверности результатов исследования. Исследования проводились на сертифицированном оборудовании, а методы статистической обработки полученных результатов соответствуют поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации к дальнейшему применению результатов исследования научно-обоснованы и являются логическим завершением диссертационной работы. Апробация научной работы состоялась на заседании проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Основные положения диссертации были представлены на: 91-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (г. Симферополь, 2019 г.); IV научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни

науки в КФУ им. В. И. Вернадского» (г. Симферополь, 2018 г.); XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» (г. Душанбе, 2019 г.); LXXX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2019» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2019 г.); VIII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); VII международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); XVI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (г. Ярославль, 2020 г.); XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2021 г.).

Основные результаты исследования внедрены в практическую работу кардиологического и поликлинического отделений ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7», ГБУЗ РК «Керченская больница №1 имени Н.И. Пирогова», ГБУЗ РК «Керченская городская больница №3», ООО «Медицинский центр «Салюс» (г. Керчь). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке ординаторов, а также при повышении квалификации терапевтов, кардиологов и врачей общей врачебной практики (семейной медицины) на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет им. В. И. Вернадского».

Основные результаты, выводы и рекомендации представлены в 16 публикациях. Из них 6 статей опубликовано в журналах, входящих в перечень

ведущих рецензируемых научных изданий, утвержденных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (1 статья посвящена литературному обзору, 5 – результатам проведенного исследования). 10 трудов опубликовано в сборниках научно-практических конференций, в том числе 1 тезисы в отечественном научном издании, цитируемом в базах Scopus. Опубликованные автором работы целиком отражают содержание проведенного диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы определена актуальность и степень разработанности проблемы, проведен патентно-информационный поиск, сформулированы цель и задачи исследования, определена его методология, проведен литературный обзор зарубежных и отечественных источников по теме исследования. Автором самостоятельно проведен набор и обследование пациентов, осуществлен статистический анализ, проведена интерпретация полученных статистических данных, сформулированы основные положения работы, выводы и практические рекомендации, подготовлен материал к публикации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 252 страницах компьютерного текста, состоит из введения, пяти глав, из которых три посвящены результатам собственных исследований, заключения. В список литературы включены 288 источников (66 кириллицей и 222 латиницей). Диссертационная работа иллюстрирована 24 рисунками и 46 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Артериальная гипертензия в структуре заболеваемости и смертности. Контроль артериального давления как основная стратегия улучшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важнейший и наиболее распространенный модифицируемый фактор риска ССЗ [45, 47, 52, 150]. По результатам недавнего крупного популяционного исследования «Артериальная гипертензия: мировые тенденции 1990-2019 год, NCD Risk Factor Collaboration», охватившего население 200 стран, распространенность АГ среди взрослого населения 30-79 лет составляет 34% в мужской и 32% в женской популяции [208]. В Российской Федерации уровень распространенности АГ выше: по данным крупного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), проводившегося в 13 регионах страны в 2012-2014 годах, среди населения в возрасте 25-65 лет заболевание выявляется у 47% мужчин и 40% женщин [5, 6, 47]. Схожие данные получены в исследовании ЭССЕ-РФ-2 в 2017 году, согласно которому, общая распространенность АГ составила 45,2% [45]. Также АГ вносит наибольший вклад в заболеваемость и смертность в российской популяции (35%), в то время как экономический ежегодный ущерб для страны составляет 869,9 млрд руб. – 1,01% ВВП [24]. В январе 2020 года Министерством здравоохранения РФ инициировано третье многоцентровое наблюдательное исследование ЭССЕ-РФ-3, направленное, в том числе, на оценку эпидемиологии АГ и оценку факторов риска ССЗ [24, 66].

В литературе приводятся общемировые данные, согласно которым, высокое артериальное давление (АД) ежегодно приводит к 8,5 миллионам смертей ИБС,

ОНМК и сосудистых заболеваний других локализаций [150, 160]. При этом 40% смертей от ССЗ и 70-80% ОНМК происходит по причине отсутствия или недостаточного контроля АД [1, 47, 150]. Таким образом, вклад АГ и ее последствий в структуру причин смертности и инвалидизации населения диктует необходимость эффективного контроля над заболеванием. Однако, несмотря на изученность проблемы и наличие стандартизированных подходов в диагностике и лечении, существует ряд открытых вопросов и нерешенных проблем, в частности, недостаточного контроля АД [119]. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на существование доступных, безопасных и эффективных антигипертензивных препаратов, достичь контроля АД у пациентов, страдающих АГ, удастся лишь в малом проценте случаев [150].

Низкий уровень контроля АД при использовании в качестве первого шага двойной комбинации антигипертензивных препаратов продемонстрирован в ряде клинических исследований, в большинстве которых достичь контроля над заболеванием удалось в среднем лишь у половины больных. В частности, в исследовании SHEP достичь целевых уровней АД удалось у 45% пациентов [252], у 62% участников ALLHAT [84]. В то же время в Соединенных Штатах Америки (США) 46,5% страдающих АГ пациентов контролируют АД (по результатам исследования NHANES) [249]. А проведенное в 2008 г. многоцентровое клиническое исследование BP-CARE по оценке контроля АД у пациентов с АГ, охватившее ряд стран из Центральной и Восточной Европы, среди которых Республика Беларусь, Украина, Республика Албания, Босния и Герцеговина, Чешская Республика, Латвийская Республика, Румыния, Республика Сербия и Словацкая Республика, выявило низкий контроль АД на уровне 27,1%. Примечательно, что большинство пациентов (70%) имели высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), при этом 87% испытуемых была назначена двойная антигипертензивная терапия [95]. Кроме этого, очевидной проблемой является более низкое качество контроля АД на амбулаторном этапе лечения, о чем свидетельствуют данные регистра РЕКВАЗА (Регистр кардиоваскулярных заболеваний): лишь 30% пациентов, страдающих АГ, достигают целевых уровней

АД при оказании медицинской помощи амбулаторно, тогда как на стационарном этапе этот показатель гораздо выше, и составляет 90% [48]. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества 2022 года, ссылаясь на результаты исследования «Артериальная гипертензия: мировые тенденции 1990-2019 год, NCD Risk Factor Collaboration», приводят следующие цифры: в России среди мужчин с АГ, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, достигают контроля 14,1% (95% ДИ 6,6-24,5), среди женщин – 21,4% (95% ДИ 10,6-35,2%) [52, 208]. Мировая статистика при этом выглядит следующим образом: 18% уровень эффективного контроля АД в мужской популяции и 23% – в женской популяции больных АГ [208].

Несомненно, эффективный контроль АГ с достижением целевых уровней АД, в т. ч. у пациентов высокого и очень высокого ССР, приводит к снижению смертности и сердечно-сосудистых осложнений, о чем свидетельствуют результаты доказательной медицины [52, 150]. Кроме этого, важна и степень контроля, поскольку она коррелирует с отдаленными исходами заболевания [136, 287]. В свою очередь, отсутствие адекватного снижения АД при назначении антигипертензивной терапии приводит к возникновению сердечно-сосудистых осложнений, и является, по мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), главной причиной смертности во всем мире [30, 284]. Таким образом, существует взаимосвязь между неконтролируемым течением АГ и повышенным риском возникновения ИБС, ОНМК, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, хронической почечной недостаточности (ХПН) и сердечно-сосудистой смерти [78, 249]. Адекватный контроль заболевания достоверно снижает частоту смертности от ИБС на 20-25%, а ОНМК – на 35-40% [1, 52, 22, 150]. Следовательно, целью назначения медикаментозной антигипертензивной терапии необходимо считать обязательное достижение целевых уровней АД при строгом поддержании его в дальнейшем в пределах целевого диапазона.

Тем не менее, существует дискуссия относительно целевого уровня АД. С одной стороны, Европейские рекомендации 2018 года по ведению АГ, ссылаясь

на результаты крупного мета-анализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) [98], отстаивают точку зрения о необходимости достижения САД <140 мм рт. ст., при этом оговаривается возможность более жесткого контроля (<130 мм рт. ст.) у большинства больных при наличии удовлетворительной переносимости лечения [150]. Это связано, в первую очередь, с тем, что существует ассоциативная зависимость между уровнем АД и риском возникновения ССЗ. Установлено, что эта связь возникает еще при относительно благоприятных низких значениях САД и ДАД (110-115 мм рт. ст. и 70-75 мм рт. ст. соответственно) [150].

О пользе более низкого уровня целевого АД говорят и данные исследований: снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. (при исходном 130-139 мм рт. ст.) результирует в уменьшении риска возникновения ОНМК на 27%, ХНС – на 25%, ИБС – на 12%, основных сердечно-сосудистых событий – на 13% и общей смертности – на 11% [98]. Несколько другой подход рекомендует Американская коллегия кардиологов (ACC) и Американская кардиологическая ассоциация (AHA), а именно – снижение САД ниже 130/80 мм рт. ст. для всех больных [69]. В основе такого более жесткого контроля лежат результаты исследования SPRINT, согласно которым, снижение САД <120/80 мм рт. ст. имеет ряд преимуществ, что проявляется в снижении риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), ОНМК и смерти у пациентов высокого ССР [136, 287]. Впрочем, в основе обеих стратегий лежит ужесточение целевых уровней АД, что приводит к мысли о необходимости назначения в качестве начальной терапии двойной [150], а, возможно, у ряда больных, и многокомпонентной схемы лечения.

Целесообразным представляется более подробно рассмотреть возможные причины отсутствия достижения контроля АД при назначении медикаментозной антигипертензивной терапии. Суммируя данные литературы, выделяем следующие основные факторы, воздействие которых на процесс лечения может привести к неудовлетворительному контролю над заболеванием:

1. нерациональный выбор антигипертензивных лекарственных препаратов, их комбинаций, дозы и режима приема;

2. низкая приверженность проводимой терапии;
3. терапевтическая инерция лечащего врача и низкий уровень сотрудничества врача и больного [69, 103, 126, 150, 210].

Кроме этого, акцентируется внимание на том, что низкий уровень знаний врача, отсутствие доступа к инновационным антигипертензивным препаратам [23, 69, 95], коморбидность и неудовлетворительное качество первичной диагностики [50, 69, 95] также влияют на достижение контроля АД. Так, L. Degli-Esposti (2002) выделяет ряд предикторов отсутствия достижения контроля АД, среди которых фигурирует пожилой возраст врача, влияющий на выбор антигипертензивных препаратов. Так, автор считает, что в данной ситуации врач ориентируется скорее на накопленный опыт, чем на достижения современной доказательной медицины и международные рекомендации [75].

Тем не менее, мнения ведущих организаций в области изучения АГ сходятся в одном: приверженность лечению является ключевым фактором, влияющим на достижение контроля АД [84, 150, 210], а повышение комплаенса позволит улучшить результаты антигипертензивной терапии, что и было озвучено на европейском конгрессе по изучению АГ в 2018 году [150]. О низком уровне мотивированности и приверженности лечению свидетельствуют данные ряда исследований. L. Degli-Esposti (2002) приводит результаты исследования, в котором 64,9% пациентов в течение первого года самостоятельно прекратили прием антигипертензивных препаратов, 8,2% изменили схему лечения, при этом высокую приверженность терапии продемонстрировали лишь 26,9% испытуемых [75]. Так, J. Garg (2005) сообщает о том, что в 16% случаев резистентная АГ является результатом отсутствия приверженности антигипертензивной терапии [245]. В систематическом обзоре, охватившем 13 688 пациентов, страдающих АГ, показан низкий уровень приверженности, а именно: 42,5% больных изолированной АГ и 31,2% с коморбидной патологией не соблюдали рекомендации лечащих врачей по лечению повышенного АД [210]. Более того, имеются данные о том, что приверженность зависит от уровня образования и доходов пациентов. Данный факт подтверждается результатами исследования

PURE, показавшими, что данный параметр отличается в странах с различным уровнем дохода: в странах с высоким показателем ВВП на душу населения 70-80% больных соблюдали рекомендации врачей по лечению АГ, со средним – 20-40%, а в странах с низким уровнем дохода – 5-10% больных ССЗ были привержены терапии [281]. Вероятно, с высокой приверженностью связан и высокая степень контроля АГ в странах с высоким уровнем дохода. Так, по данным на 2019 год, наилучшие результаты контроля продемонстрированы в Южной Корее, Канаде и Исландии (более 70% больных получали медикаментозную терапию, более 50% пролеченных пациентов достигли целевых уровней АД), а также США, Коста-Рике, Германии, Португалии и Тайване. Напротив, минимальный уровень контроля установлен в Непале, Индонезии и некоторых странах Африки к югу от Сахары и Океании (20% получали лечение, 10% достигли целевых уровней АД) [208].

На комплаентность лечения влияет множество факторов, среди которых возникновение нежелательных лекарственных реакций, возраст пациента, кратность и режим приема медикаментов. Возникновение побочных эффектов от приема гипотензивных лекарственных препаратов является частой причиной отказа от лечения, поскольку они возникают примерно у 1/3 пациентов [150]. Определенные трудности в достижении комплаенса возникают при лечении пожилых больных. Ряд авторов считают, что пациенты старше 60 лет более чем в 2 раза более склонны к отмене или изменению назначенной схемы лечения АГ, что особенно выражено у пожилых людей, проживающих в одиночестве [200, 245]. При всем сказанном, ужесточение критериев контроля АД приводит к увеличению количества и кратности приема антигипертензивных препаратов, что также снижает приверженность лечению. Исследование L. Osterberg (2005) показало, что увеличение количества назначенных препаратов приводит к существенному снижению комплаентности, более выраженному у молодых пациентов. В литературе приводятся следующие данные статистики: переход с однократного приема лекарств на четырехкратный в течение суток приводит к снижению уровня приверженности с 80 до 50% [217]. Следовательно, с

наибольшей вероятностью низкий комплаенс будет наблюдаться у тех больных, кто вынужден принимать большое количество антигипертензивных препаратов с большой кратностью. Таким образом, представляется обоснованным использование алгоритмов подбора антигипертензивной терапии при инициации лечения больных АГ, а, возможно, и назначение тройной комбинации в качестве первого шага, что позволит уменьшить время подбора дозы и использовать фиксированные комбинации лекарственных препаратов, приведя к повышению приверженности и лучшему контролю АД. Это подтверждается данными о повышении комплаенса на 10% при переводе пациентов с двух- на однократный прием гипотензивных препаратов [241], что свидетельствует о преимуществах использования стратегии «полипилла» вместо приема свободной комбинации лекарственных средств [28, 63, 139, 150, 158, 224, 225, 236].

Таким образом, повышение приверженности пациентов антигипертензивной терапии является ключевым звеном в повышении уровня контроля АД. На этом настаивают Европейские рекомендации по ведению АГ 2018 года, акцентирующие внимание на необходимости оценки уровня приверженности на всех этапах наблюдения за пациентом [150]. Тем не менее, остается открытым вопрос о способах ее оценки, поскольку иностранные опросники имеют не установленную валидность, в то время как отечественные валидные разработки и вовсе отсутствуют [2].

Стоит уделить внимание и проблеме «скрытой неконтролируемой АГ», которая определяется как скрытое патологическое повышение АД у лиц, получающих гипотензивную терапию. Нужно отметить, что риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц со скрытой неконтролируемой АГ в 2 раза выше, чем у пациентов с адекватным контролем АД, и сопоставим с полной неэффективностью лечения [150]. По данным домашнего контроля АД, данное состояние встречается у 23%, и по данным суточного мониторинга АД (СМАД) – у 31% пациентов, демонстрирующих адекватный контроль АД на очном приеме у врача [51]. Так, исследование Г. Е. Ройтберга (2014) показало, что более чем у трети пациентов, достигших целевых уровней АД по данным офисного

измерения, сохранялась АГ при контроле с помощью СМАД [51]. Схожие данные получены и в более крупном исследовании J. R. Vanegas (2011), охватившем 14 840 больных, в котором число больных с ночными подъемами АД превышало количество пациентов со скрытым дневным повышением в 2 раза (24,3% против 12,9% соответственно, $p < 0,001$) [79]. Необходимо обозначить, что с точки зрения неблагоприятной прогностической значимости ночное АД превосходит дневное, при этом суточная вариабельность АД (диппинг) является прогностическим признаком [37, 60]. Это подтверждается тем фактом, что ночное снижение АД менее чем на 10 % у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, может указывать на недостаточный эффект лечения и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на достижение целевого уровня АД по данным офисных измерений [51].

Ряд авторов выделяют предикторы возникновения скрытой неконтролируемой АГ: принадлежность к мужскому полу, пограничные значения при измерении офисного АД (130–139/80–89 мм рт. ст.), высокий ССР (положительный статус курения, нарушения углеводного обмена, наличие ПОМ) [150, 165]. Данные, полученные Г. Е. Ройтбергом (2014), свидетельствуют о высокой частоте скрытой неконтролируемой АГ у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и гипертрофией миокарда левого желудочка [51]. В исследовании G. Youssef (2018), включавшем 199 пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР, по данным суточного амбулаторного мониторинга скрытая неконтролируемая АГ встречалась у 33,2% испытуемых, и проявлялась преимущественно у мужчин (60,6%) в виде отсутствия контроля АД в ночное время суток (57,3% против дневного – 27,1%, $p < 0,001$). Установленные предикторы развития скрытой неконтролируемой АГ были представлены курением, наличием сахарного диабета и отягощенным семейным анамнезом по нарушениям углеводного обмена [198]. Аналогичные результаты получены в исследовании N. Naser (2016), показавшем, что, несмотря на комбинированное лечение, большинство пациентов не достигает контроля АД (78%), при этом частота скрытой неконтролируемой АГ составила 32,1%. А ее предикторами были

мужской пол и высокий ССР (именно, положительный статус курения, ожирение и сахарный диабет), а главную роль в неэффективном контроле сыграло ночное повышение АД (у 22,3% против дневного у 10,1% пациентов, $p=0,001$) [97]. При этом, однако, в литературе остается дискуссионным вопрос касательно влияния возраста и массы тела на достижение целевых уровней АД. Таким образом, поиск предикторов неэффективности медикаментозной антигипертензивной терапии продолжается и требует дальнейшего изучения.

1.2. Возможные предикторы отсутствия эффективного контроля артериального давления при назначении двойной антигипертензивной терапии

В настоящее время первым шагом в лечении пациентов высокого и очень высокого ССР является двойная антигипертензивная терапия [1, 52, 150]. Как показывает клинический опыт, большинству пациентов недостаточно двух активных молекул для эффективного контроля АД, это влечет за собой назначение третьего лекарственного препарата, что сопровождается длительной титрацией доз, приемом большого количества монопрепаратов, отсрочкой в назначении комбинированных лекарственных форм, что в итоге приводит к снижению приверженности терапии. При этом снижение комплаенса является одной из основных проблем в лечении АГ [1, 44, 52, 150]. Уменьшить сроки достижения целевых уровней АД могло бы использование тройной схемы лечения как альтернативной стратегии при инициации антигипертензивной терапии, однако, на сегодняшний день это не рекомендуется [1, 52, 150]. В медицинской литературе последних лет масса публикаций посвящена поиску прогностических маркеров неудовлетворительного контроля АГ [20, 23, 26, 27, 64, 128, 209, 228], предприняты попытки разработать математические модели прогнозирования результатов лечения [11, 199]. Так, предикторами плохого контроля АД в исследовании PRESCOT являлись сахарный диабет (ОР 6,37; 95% ДИ 5,51-7,37), ХБП (ОР 2,77; 95% ДИ 2,16-3,55), алкоголизм (ОР 1,41; 95% ДИ

1,27-1,56), гиподинамия (ОР 1,35; 95% ДИ 1,23-1,47), ГЛЖ (ОР 1,23; 95% ДИ 1,06-1,42) [94]. А в исследовании ALLHAT сочетание таких факторов, как пожилой возраст, сахарный диабет 2 типа, исходно высокое АД, ИМТ более 30 кг/м², предшествующая антигипертензивная терапия, креатинин более 1,5 мг/дл, ЭКГ-критерии ГЛЖ также ассоциировалось с низкой эффективностью антигипертензивной терапии [259]. Авторами отмечается, что при наличии данных факторов необходимо рассматривать возможность стартового использования двойных антигипертензивных комбинаций с максимальными дозами лекарственных препаратов [94, 259].

Однако, единого утвержденного алгоритма прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии на сегодняшний день не существует, что делает актуальным поиск возможных отрицательных предикторов достижения целевых уровней АД при использовании двойной комбинации гипотензивных лекарственных препаратов.

1.2.1 Бессимптомная гиперурикемия

Бессимптомная гиперурикемия представляет собой состояние, при котором уровень мочевой кислоты (МК) превышает 360 мкмоль/л (6 мг/дл) в сыворотке крови у женщин и 420 мкмоль/л (6,8 мг/дл) у мужчин при отсутствии симптомов, характерных для подагры [4, 52, 71, 150, 264]. А согласно опубликованному в 2022 году Консенсусу по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, высоким стоит считать уровень уратов крови >6 мг/дл (360 мкмоль/л) без учета гендерных различий [32]. Согласно результатам исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016), бессимптомная гиперурикемия является частым явлением и встречается у 20,2% мужчин и 20% женщин в популяции США [120, 155]. При этом литературные данные свидетельствуют о том, что распространенность бессимптомной гиперурикемии имеет тенденцию к постоянному росту [68]. Уровень МК в российской популяции изучен в исследовании ЭССЕ-РФ и

оценивался по двум различным методикам: по общепринятым параметрам, учитывающим гендерные различия и по унифицированному критерию (уровень уратов крови выше 416,5 мкмоль/л). Так, в первом случае гиперурикемия была выявлена у 16,8% популяции, во втором – у 9,8% при среднем уровне мочевой кислоты крови $298,0 \pm 0,7$ мкмоль/л [12]. Что касается половозрастной составляющей, то гиперурикемия встречается чаще у мужчин (по общепринятому критерию – в два раза чаще, по унифицированному – в пять раз), а ее распространенность увеличивается с возрастом [12, 35].

Стоит отметить, что данное состояние в последние годы пристально изучается, и существует большая доказательная база о связи бессимптомной гиперурикемии с АГ [150, 170]. Более того, на сегодняшний день гиперурикемия рассматривается в качестве одной из важнейших составляющих ССЗ, наряду с классическими факторами, такими как курение, нарушение липидного обмена, избыточная масса тела и ожирение, возраст и отягощенная наследственность [32]. Так, она выявляется у 10-15% пациентов, имеющих неконтролируемую АГ, а также у 22-25% с неконтролируемым АД при наличии минимум одного и у 34-37% – двух и более дополнительных факторов риска ССЗ. Статистически это проявляется в увеличении совокупного относительного риска выявления гиперурикемии до 4,5 среди больных с неконтролируемой АГ по сравнению с пациентами, имеющими адекватный контроль АД [120]. Распространенность бессимптомной гиперурикемии в исследовании Busselton Health Study, охватившем 4173 человека составила 10,7% [91].

Известно, что повышение уровня МК обнаруживается у пациентов не только с АГ, но гиперурикемия играет роль в патогенезе и других ССЗ, являясь независимым сердечно-сосудистым фактором риска [32, 150]. Так, она сопровождает сахарный диабет (СД) 2 типа, метаболический синдром, дислипидемию, хроническую болезнь почек (ХБП). Кроме этого, повышение уровня МК имеет место при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС), хронических воспалительных процессах (параллельно с повышением

высококочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ)), эндотелиальной дисфункции [138, 183, 219, 243].

При этом до сих пор остается открытым вопрос о том, является ли уровень МК сыворотки крови фактором, способствующим развитию гипертонии, или же просто маркером АГ [32]. В связи с этим в литературе предлагается несколько вариантов участия МК в патогенезе повышения АД. С одной стороны, повышение уровня уратов выше пороговых значений приводит к отложению кристаллов МК или моноурата натрия в стенках кровеносных сосудов, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), угнетению высвобождения оксида углерода, усилению воспалительной реакции, вазоконстрикции, а в результате – гиперплазии соединительнотканых компонентов и стойкой [187]. Стоит отметить, что возникающие при этом дисфункция эндотелия и системная воспалительная реакция считаются ключевыми звеньями патогенеза АГ [148, 169, 279, 288]. Последние данные свидетельствуют о наличии и другого, кристалл-независимого механизма повреждения сосудистой стенки, что было продемонстрировано в экспериментах по моделированию умеренной гиперурикемии на крысах, при этом был показан профилактический эффект в отношении развития АГ в ответ на назначение ингибиторов ксантинооксидазы и урикозурических препаратов [171].

Вторым механизмом, описывающим патогенез АГ с участием МК, является возникновение интратенальной ишемии, приводящей к повышению уровня лактата крови. Последний стимулирует канальцевую реабсорбцию и угнетает секрецию уратов в почках. А изменения в приводящих артериолах проявляются в виде увеличения чувствительности к поваренной соли на начальных этапах АГ [187]. Кроме этого, эксперименты М. Mazzali на крысах выявили возникновение спазма гладких миоцитов афферентной артериолы в ответ на повышение уровня сывороточной МК, что, даже при отсутствии гипертонии, приводит к структурным изменениям почечной микроциркуляции [171].

Несмотря на имеющиеся вопросы о патогенетической взаимосвязи между гиперурикемией и повышением АД, результаты проведенных исследований

свидетельствуют о том, что уровень МК вносит существенный вклад в ССР, а бессимптомная гиперурикемия повышает риск развития и прогрессирования АГ [32]. Так, N. Ali сообщает о наличии корреляционной зависимости между повышением уровня МК и значениями АД среди взрослого населения Бангладеш [242]. Другое исследование, проведенное в японской популяции, установило, что относительный риск развития гипертензии увеличивается на 1,2 по мере повышения уровня сывороточной МК на 1 мг/дл [243]. Схожий результат продемонстрировало исследование Y. Taniguchi, охватившее 6356 здоровых мужчин в Японии, согласно которому после исключения традиционных факторов риска развития ССЗ, уровень МК тесно коррелировал с увеличением риска развития АГ [250]. А исследование PAMELA установило следующую зависимость: увеличение уровня уратов крови на 1 мг/дл ассоциировано со значительным увеличением риска развития АГ по результатам самомониторинга АД (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,06; 1,7; $p=0,015$) и СМАД (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,05; 1,57; $p=0,014$) [234]. Мета-анализ 18 когортных исследований с участием 55607 человек без АГ, с периодом наблюдения от 3 до 21 года, выявил взаимосвязь между гиперурикемией и повышением риска развития АГ на 13% при приросте уровня сывороточной МК на 1 мг/дл, а результаты Фремингемского исследования говорят о том, что повышение МК является предиктором развития АГ [170].

Представляет интерес исследование A. Sidoti, в котором уровень МК в крови исследуемых подростков оказался более важным показателем в определении уровня САД, чем масса тела. А коэффициент бивариативной корреляции Пирсона составил 0,64 ($p<0,01$) [101]. Приводятся данные, что связь между гиперурикемией и предгипертензией более очевидна у детей и молодых людей, нежели у взрослых [91]. Тем не менее, существуют и противоречащие общепринятой концепции данные. К примеру, результаты исследования китайской популяции ($n=409$), направленного на выявление взаимосвязи между уровнем сывороточной МК и компонентами метаболического синдрома. Было установлено, что, несмотря на высокую частоту гиперурикемии у исследуемой

группы пациентов (57%), отсутствовала значимая связь между уровнем МК и повышенным АД [186].

Тем не менее, многие исследователи сходятся во мнении, что МК является повреждающим фактором сосудистой стенки и может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, преимущественно за счет угнетения выработки оксида азота [138, 183]. А спектральный анализ показателей динамики микроциркуляции у пациентов с АГ выявляет взаимосвязь с уровнем сывороточной МК [36]. Повреждение сосудов приводит к повышению сосудистой жесткости, о чем свидетельствуют данные ряда опубликованных работ [61, 141, 167, 248]. Так, С.Ф. Куо сообщает о выявленной ассоциации между гиперурикемией и повышением сосудистой жесткости (согласно показателям лодыжечно-плечевого индекса) и ГЛЖ. Таким образом, автор приходит к выводу, что повышенный уровень МК, наряду с другими факторами риска ССЗ, тесно связан с развитием атеросклероза и играет роль в развитии ГЛЖ путем повышения сосудистой жесткости [248]. Кроме этого, показана взаимосвязь ГУ с суточным профилем АД, а именно средними значениями САД и ДАД, пульсовым давлением, индексом нагрузки давлением, показателями суточного ритма, вариабельностью АД, величинами утреннего подъема [207].

Заслуживает отдельного внимания выявление поражения почек при АГ, а также взаимосвязь гиперурикемии с основными показателями почечной функции. Сообщается, что микроальбуминурия (МАУ) является ранним маркером эндотелиальной дисфункции, причиной которой может служить ГУ [93, 201, 240]. Действительно, связь между повышенным уровнем МК и МАУ прослеживается во многих популяциях [93, 201]. К примеру, продольное исследование, включавшее 1981 жителя Китая с АГ, в результате четырехлетнего наблюдения показало, что альбумин-креатининовое соотношение частично опосредовало взаимосвязь уровня МК с САД и ДАД [201]. Другое исследование выявило наличие отрицательной корреляционной зависимости между уровнем сывороточной МК и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у подростков с АГ ($r = -0,35$, $p < 0,01$) [101]. Тем не менее, сохраняются дискуссии относительно

того, является ли ГУ причиной или просто сопутствующим проявлением МАУ, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Несмотря на установленную положительную ассоциативную зависимость между повышением уровня уратов крови и риском возникновения АГ, проведенное в 2017 году рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование, охватившее 549 здоровых участников, показало, что снижение уровня урата не может снизить риск развития АГ по сравнению с группой плацебо, при этом назначение аллопуринола и пробенецида хотя и приводило к снижению уровней МК, однако не улучшило показатели эндотелиально-зависимой вазодилатации [138]. Акцентируя внимание, что бессимптомная гиперурикемия не приравнивается к подагре, Ассоциация ревматологов России сообщает, что в настоящее время отсутствуют данные, доказывающие необходимость назначения лекарственной терапии для снижения уровней МК у бессимптомных больных [4]. И если здоровые люди с бессимптомной гиперурикемией не получают преимуществ от назначения уратснижающей терапии, то пациенты с сердечно-сосудистой патологией напротив. Так, исследователи Busselton Health Study пришли к заключению, что снижение уровня МК может быть полезным у больных подагрой, имеющих сопутствующие кардиоваскулярные заболевания [91].

На сегодняшний день достоверно установлено положительное влияние назначения антиподагрических препаратов на АД пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР при наличии бессимптомной ГУ [82, 141, 222]. Более того, нормализация уровней МК может улучшить контроль АД независимо от почечной функции [32]. К примеру, дополнительное назначение аллопуринола в перекрестном исследовании у подростков с АГ привело к статистически значимому снижению АД. Так, через 6 недель лечения 200 мг аллопуринола при двукратном приеме в сутки удалось достичь более выраженного гипотензивного эффекта: САД в экспериментальной группе снизилось на 6,9 мм рт. ст. по сравнению с 2,0 мм рт. ст. в группе плацебо ($p=0,009$), ДАД на 5,1 мм рт. ст. по сравнению с 2,4 мм рт. ст. ($p=0,05$) [85]. Более того, помимо влияния на уровень

АД, назначение уратснижающей терапии способно уменьшить общее периферическое сосудистое сопротивление у пациентов с АГ [257].

Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким ССР 2022 года не только озвучивает безопасный уровень МК для пациентов с АГ (6 мг/дл или 360 мкмоль/л и менее), но и определяет пошаговый алгоритм диагностики и лечения бессимптомной гиперурикемии у пациентов высокого ССР, регламентирует дозы лекарственных препаратов и сроки контроля эффективности лекарственной терапии. Отмечается, что предпочтительнее является целевой уровень уратов <5 мг/дл, что позволяет снизить риск фатальных и нефатальных событий у пациентов с АГ [32].

Европейские рекомендации по ведению АГ 2018 года наряду с другими традиционными фактора риска включили МК в перечень лабораторных маркеров, определяющих ССР у пациентов с АГ [150]. Российское кардиологическое общество поддержало эту инициативу в Рекомендациях по ведению АГ у взрослых 2020 и 2022 года [1, 52]. Тем не менее, уровень МК остается за пределами шкал, применяемых для оценки ССР у пациентов с АГ, в том числе SCORE и SCORE 2. Имеются публикации, посвященные возможности реклассификации Фремингемской шкалы оценки риска с учетом показателей МК, авторы считают, что включение уровня уратов в базовые модели Кокса обеспечивает повышение всех показателей прогностической точности шкалы [246].

Учитывая существующую проблему низкого контроля АД при назначении антигипертензивной терапии, представляет интерес изучение гиперурикемии как возможного предиктора отсутствия достижения целевых уровней АД. Доступны данные некоторых исследований, посвященных изучению данной проблемы. Р. Zhu (2012) исследовал вопрос влияния гиперурикемии на эффективность медикаментозной антигипертензивной терапии. Ретроспективное исследование включало данные 1648 пожилых пациентов с эссенциальной неконтролируемой АГ, поступивших на стационарное лечение. Полученные результаты свидетельствовали о том, что пациенты с гиперурикемией имели больше

метаболических нарушений ($p < 0,05$), более высокое исходное ДАД ($p < 0,05$), более высокий показатель интенсивности антигипертензивной терапии на момент госпитализации и при выписке ($p < 0,01$), более частое использование диуретиков ($p < 0,01$) и меньшее снижение САД в ответ на антигипертензивное лечение ($p < 0,01$). С помощью множественной линейной регрессии установлено, что гиперурикемия была связана с уменьшением антигипертензивного эффекта в отношении САД на 5,3 мм рт. ст. (95% ДИ: 3,1-7,4 мм рт. ст., $p < 0,01$) у мужчин и 2,6 мм рт. ст. (95% ДИ: 0,5-4,6 мм рт. ст., $p < 0,02$) у женщин. А анализ взаимосвязи между уровнями МК и количеством антигипертензивных препаратов при выписке показал, что количество последних увеличивалось по мере роста уровня МК [134].

Аналогичные результаты были получены в исследовании Brisighella Heart Study (2016). Использовались данные 146 пациентов с впервые выявленной и 394 пациентов с неконтролируемой леченной АГ, имеющих повышенный уровень сывороточной МК. Гемодинамические характеристики и уровень МК испытуемых сравнивались с показателями больных с контролируемой АГ ($n=470$) и здоровых субъектов ($n=324$). Установлено, что уровни МК были значительно выше у нелеченых пациентов и у больных без адекватного контроля АД. При этом ухудшение контроля заболевания было связано с уровнем уратов, скоростью пульсовой волны и индексом аугментации. Авторы объясняют последние находки тем, что гиперурикемия приводит к повышению сосудистой ригидности, что также ухудшает контроль АД [167]. Что интересно, более позднее исследование R. Zuro (2019) показало противоположные результаты: исходный низкий уровень МК служил предиктором недостаточного ночного снижения АД ($p=0,05$) у пациентов с метаболическим синдромом, что, по мнению авторов, демонстрирует положительное влияние МК на АД за счет ее антиоксидантных свойств и иммуностимулирующего действия [279].

1.2.2 Хроническое неспецифическое воспаление

На современном этапе изучения патогенеза ССЗ все большее внимание уделяется хроническому неспецифическому воспалению. В особенности, указывается на наличие причинно-следственных связей между последним и возникновением, а также прогрессированием эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, ремоделирования сосудов и повышения АД [197, 205, 283]. В рекомендациях Российского кардиологического общества по ведению АГ у взрослых низкоинтенсивное неспецифическое воспаление рассматривается как одно из наиболее важных патогенетических звеньев формирования и прогрессирования эссенциальной АГ [1, 52]. Таким образом, С-реактивный белок (СРБ), как индикатор хронического неспецифического воспаления, на сегодняшний день рассматривается не только как маркер, но и как непосредственный участник патогенеза ССЗ. Существуют следующие градации повышения вч-СРБ: $\leq 1,0$ мг/л – низкий риск, 1,0-3,0 мг/л – средний риск и ≥ 3 мг/л – высокий риск сердечно-сосудистых событий [69]. Установлено, что повышение высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) более 3 мг/л является прогностическим маркером развития сердечно-сосудистой патологии [72, 105, 182].

В российской популяции первым исследованием, продемонстрировавшим независимый вклад повышения уровня вч-СРБ в развитие сердечно-сосудистой патологии, стало проспективное эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и возрастом, САД, величиной индекса массы тела (ИМТ), уровнем триглицеридов, глюкозы крови ($p < 0,0001$), наличием антигипертензивной лекарственной терапии ($p < 0,006$). При этом вч-СРБ обратно коррелировал с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,0001$) [46]. Установлен оптимальный прогностический уровень вч-СРБ в плане влияния на возникновение ССЗ в российской популяции: 1,54 мг/дл для мужчин и 1,89 мг/дл для женщин, что находится в зоне умеренного ССР [55].

Использование данного показателя в качестве критерия ССР на сегодняшний день все еще обсуждается. О преимуществах использования вч-СРБ для уточнения кардиоваскулярного риска свидетельствуют результаты крупного многонационального европейского исследования EURICA, установившего, что большинство кардиологических больных с умеренным ССР имеют повышенный уровень СРБ (38,2% имели СРБ ≥ 3 мг/л и 54,1% ≥ 2 мг/л) [124]. Рекомендации АСС/АНА одобрили определение уровня вч-СРБ у бессимптомных взрослых мужчин в возрасте старше 50 лет и женщин старше 60 лет (класс Па, уровень доказательности В) и у лиц более молодого возраста со средним риском (класс Пб, уровень доказательности В) для оценки ССР и отбора пациентов для назначения статинов [69]. Кроме этого, Канадское общество по изучению ССЗ также рекомендует использовать определение уровня вч-СРБ у пациентов с дислипидемией [72]. Во многом данные рекомендации основаны на результатах многоцентрового рандомизированного исследования JUPITER, посвященного изучению розувастатина и доказавшего преимущества терапии статинами у пациентов с повышенным уровнем вч-СРБ при отсутствии других показаний к лечению. Действительно, статинотерапия, независимо от уровня общего холестерина, способна снижать риск развития сердечно-сосудистых событий путем снижения уровня провоспалительных маркеров (вч-СРБ) [182]. Однако использование данного воспалительного маркера для уточнения ССР применимо к пациентам с АГ остается под вопросом.

Проводятся исследования с целью установления взаимосвязи между уровнем вч-СРБ и АД, однако, их данные носят противоречивый характер. Так S. Tangvarasittichai сообщает, что уровень вч-СРБ значительно коррелирует с САД и ДАД у пациентов с АГ [261]. Исследование Z. Wang проводилось с участием 2589 жителей Китая и изучало взаимосвязь между сывороточной концентрацией вч-СРБ и риском АГ. Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем изучаемого воспалительного маркера и риском возникновения АГ. Средние уровни вч-СРБ были значительно выше у пациентов с повышенным АД по сравнению с нормотензивными участниками (7,5 против 5,4 мг/л; $p < 0,001$)

[129]. Авторы другого исследования сообщают о положительной ассоциативной зависимости между уровнями вч-СРБ и эхокардиографическими параметрами у пациентов с АГ (толщина стенок левого желудочка и размеры левого предсердия) [59].

Проведенное L. Pan (2019) перекрестное исследование с участием 2916 жителей префектуры Сычуань в возрасте 20-80 лет установило, что распространенность уровня вч-СРБ ≥ 3 мг/л в изучаемой популяции составляет 23,3%. Тем не менее, ученым не удалось выявить статистически значимую взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и риском развития прегипертонии и АГ после корректировки на традиционные факторы риска [262]. Результаты CARDIA с участием женщин в перименопаузальный и постменопаузальный периоды также не выявило значительной связи между уровнем воспалительных маркеров и уровнем АД [263]. Схожие данные были получены и в японской популяции, где не удалось установить корреляционную взаимосвязь между повышением уровня вч-СРБ и развитием АГ у представителей обоих полов [267].

Недавний мета-анализ когортных исследований подтвердил взаимосвязь между высоким уровнем вч-СРБ и риском возникновения АГ [174]. При этом сложность в сопоставлении результатов исследований различных популяций состоит в том, что на уровень вч-СРБ влияет расовая принадлежность испытуемых. В частности, мета-анализ когортных исследований показал, что вч-СРБ является более сильным предиктором риска развития АГ в США, чем в странах Азии (отношение рисков: 1,73 против 1,03) [174]. M. Abufarha считает, что этническая принадлежность является решающим фактором уровня экспрессии вч-СРБ и играет ведущую роль в определении сердечно-сосудистого риска [76]. Выдвинуто предположение, что генетические изменения в гене, кодирующем выработку вч-СРБ, могут влиять на возникновение АГ [76, 174] и затрагивать некоторые звенья врожденного и приобретенного иммунитета [104, 211]. Ряд авторов считает, что в основе возникновения солечувствительной гипертензии лежит неадекватная иммунная активация, что приводит к хроническому

неспецифическому воспалению [212, 283]. С этой точки зрения представляется обоснованным определение уровня вч-СРБ у пациентов с АГ.

Кроме этого, не до конца изучены патогенетические механизмы возникновения хронического неспецифического воспаления при АГ. Мнения большинства авторов сводятся к существованию двусторонней причинно-следственной связи: как эндотелиальная дисфункция и сосудистое воспаление могут способствовать повышению АД, так и АГ вызывает функциональные и органические нарушения сосудов, повышение сосудистой жесткости, а также возникновение эндотелиальной дисфункции и воспаления [69, 169, 188, 190, 191]. При этом известно, что медикаментозная антигипертензивная терапия с использованием блокаторов РААС способствует снижению эндотелиальной дисфункции и нормализации уровней воспалительных биомаркеров [253]. Однако исследований, оценивающих влияние препаратов на уровни вч-СРБ, мало, и они носят противоречивый характер [197]. К примеру, перекрестное исследование V. Buda продемонстрировало, что лечение кандесартаном по сравнению с другими классами лекарственных препаратов (ББ, БКК и диуретиками) способствует снижению уровней пентраксина-3 и вч-СРБ у 365 пациентов с эссенциальной АГ [268]. Также сообщается о снижении уровней маркеров воспаления (вч-СРБ) и эндотелиальной дисфункции (сосудистый эндокан) у пациентов с недавно диагностированной АГ на фоне применения амлодипина и валсартана [143]. Схожие результаты получены С. De Ciuceis, оценивавшим эффект лерканидипина в отношении уровней интерлейкина (IL)-18, белка-1 хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1) и вч-СРБ [132]. Напротив, в проспективном популяционном исследовании, проведенном в Швейцарии, использование БРА не было связано со снижением уровней маркеров воспаления, в частности, вч-СРБ [195].

Особый интерес представляет изучение уровней вч-СРБ у пациентов с неконтролируемым АД. Примечательно, что существует небольшое количество исследований, посвященных оценке хронического неспецифического воспаления у пациентов с резистентной АГ. С одной стороны, очевидно обнаружение более высоких уровней указанного воспалительного биомаркера у больных с

резистентностью к терапии [72, 233]. С другой стороны, многие проведенные исследования изучали связь вч-СРБ с АГ в различных популяциях азиатов, у представителей которых уровень вч-СРБ в среднем значительно ниже, чем в западных популяциях [174]. Стоит уделить внимание результатам недавних исследований, посвященных данной проблеме. Так, N. R. Barbaro изучал связь уровня воспалительных биомаркеров с повышенной сосудистой ригидностью. Дизайн данного исследования включал три группы испытуемых: 32 пациента с резистентной АГ, 20 пациентов с 1 и 2 степенью АГ, а также 20 нормотензивных добровольцев. Согласно полученным данным, уровень вч-СРБ был значительно выше у пациентов с повышенным давлением ($3,58 \pm 4,26$ мг/л и $3,55 \pm 2,69$ мг/л в первой и второй группах против $1,42 \pm 2,2$ мг/л у здоровых людей; $p < 0,001$). Однако при изучении сосудистой жесткости у пациентов, страдающих АГ, оказалось, что вч-СРБ коррелировал со скоростью пульсовой волны в обеих группах ($p < 0,001$) [172].

В проспективном исследовании A. F. Cortez участвовали 476 пациентов с резистентной АГ. Период наблюдения за испытуемыми составил 9 лет, оценивалась совокупность основных смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности. Медианное значение вч-СРБ на момент включения в исследование составило 3,8 мг/л (межквартильный интервал: 2,0-7,2 мг/л). Установлено, что пациенты с уровнями вч-СРБ выше среднего значения имели вдвое превышающий риск серьезных сердечно-сосудистых событий (95% ДИ: 1,29-3,06; $p = 0,002$) и на 86% более высокий риск сердечно-сосудистой смерти (95% ДИ: 1,07-3,25; $p = 0,029$). Кроме этого, было показано, что молодые пациенты с ожирением чаще не имели должного ночного снижения АД, что было связано с наличием СОАС [233].

D. Erdogan сообщает о том, что у пациентов с неконтролируемым АД отсутствие ночного снижения АД может быть связано с повышенной активностью тромбоцитов и наличием хронического неспецифического воспаления [244]. Схожие результаты получены в исследовании M. G. Кауа, показавшем, что нон-дипперы чаще демонстрируют признаки хронического неспецифического

воспаления по сравнению со здоровыми людьми (уровень вч-СРБ $4,9 \pm 1,7$ мг / л против $2,7 \pm 0,8$ мг / л соответственно, $p < 0,05$) [223].

Таким образом, видим, что хроническое неспецифическое воспаление играет важную роль в контроле, суточном профиле АД и сердечно-сосудистом прогнозе, и часто связано с наличием резистентной АГ. На основе вышесказанного, представляется перспективным использование вч-СРБ в качестве метода, позволяющего предсказать вероятность контроля АД у пациентов с АГ.

1.2.3 Синдром обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) определяется как гетерогенное парасомническое заболевание, возникающее в результате рецидивирующего глоточного коллапса во время сна на фоне сохраняющихся дыхательных усилий, что сопровождается дыхательными паузами, эпизодами фрагментации сна и десатурации, а также дневной симптоматикой [17, 112, 255]. Общепринятой является классификация тяжести СОАС в соответствии с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ): легкая (ИАГ 5-15 в час), среднетяжелая (ИАГ 15-30 в час) и тяжелая степень (ИАГ более 30 в час) [14, 17].

Нужно отметить, что данная патология широко распространена: по результатам крупного эпидемиологического исследования (Wisconsin Sleep Cohort study) распространенность СОАС колеблется в пределах 15-30% в мужской и 10-15% в женской популяции [102]. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по АГ по диагностике и лечению резистентной АГ сообщает, что сонное апноэ встречается у 26% мужчин и 28% женщин [33]. При этом отмечается значительная географическая вариабельность распространенности синдрома: от 7,8% в Сянгане до 77,2% в Малайзии (легкая степень) и от 4,8% в Ирландии и Израиле до 36,6% в Швейцарии (средняя и тяжелая степень) [152]. При этом распространенность СОАС в российской популяции до сих пор не изучена, поскольку не проводилось крупных эпидемиологических исследований,

посвященных данной проблеме [18]. В исследовании ЭССЕ-РФ оценена частота встречаемости храпа как одного из основных симптомов синдрома сонного апноэ, и он встречался у 58% мужчин и 52% женщин [19]. Среди отечественных работ стоит отметить результаты исследования The ARKHsleep (г. Архангельск), включавшем 38 000 человек в возрасте 30-70 лет, что составило 20% популяции города в данной возрастной категории. Согласно полученным данным, общая распространенность синдрома составила 48,9% (95% ДИ: 45,8-51,9), тогда как СОАС средней степени тяжести выявлен у 18,1% (95% ДИ: 15,9-20,6), тяжелая – у 4,5% (95% ДИ: 3,2-5,8) [180]. В исследовании Р. В. Бузунова (2015) изучали распространенность сонного апноэ среди больных, находящихся на санаторно-курортном лечении. С этой целью обследовано 5224 человека, СОАС умеренной и тяжелой степени выявлен у 7,9% участников исследования [25]. Виден значительный разброс при сравнении результатов распространенности СОАС в указанных публикациях, что еще раз подчеркивает необходимость проведения крупных эпидемиологических исследований для уточнения частоты встречаемости обструктивного апноэ сна в российской популяции.

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости СОАС в связи с ростом распространенности ожирения. Данный факт отмечен М. Badran, сообщающим, что в 1998 году от данного нарушения дыхания во сне страдали лишь 9% мужчин и 4% женщин [149]. А результаты последних исследований сообщают, что частота встречаемости сонного апноэ среди лиц с избыточной массой тела достигает 30%, тогда как при ожирении – более 50% [14].

Установлено, как минимум половина пациентов с СОАС имеет сопутствующую патологию [18, 177], в то время как среди пациентов с ССЗ распространенность нарушений дыхания во сне может достигать 70–80% [226]. При этом существует доказанная связь между СОАС и АГ [52, 150, 213]. Так, Объединенный национальный комитет по выявлению, оценке и лечению АГ США характеризует СОАС как установленную причину развития АГ [275], а Европейские рекомендации по ведению АГ 2018 года акцентируют внимание на

необходимости скринингового обследования пациентов с признаками дневной сонливости [150]. Имеются данные, что ночное апноэ встречается у 30-50% популяции больных АГ, 64-83% случаев резистентности которой связано именно с СОАС [166], в то время как более 90% случаев рефрактерного течения ассоциировано с наличием сонного апноэ [38]. Однако, несмотря на высокую распространенность СОАС в популяции и среди больных АГ, данное заболевание, как правило, мало диагностируется. Данный факт хорошо иллюстрируется следующим примером: в исследовании D.A. Johnson 94% испытуемых с АГ, имевших СОАС, не знали о своем заболевании [89]. В первую очередь это объясняется отсутствием типичных симптомов сонного апноэ у большинства пациентов с АГ [130].

Доступны результаты крупных перекрестных исследований, изучавших связь АГ и СОАС. Так, когортное исследование сна в штате Висконсин показало, что увеличение ИАГ на единицу было связано с увеличением риска АГ на 3,7% [102]. Наблюдение за 2677 пациентами в Больнице Святого Михаила (Торонто, Канада) продемонстрировало следующие результаты: распространенность АГ в группе пациентов с ИАГ ≤ 10 событий/час (контроль) составила 22,8%, тогда как в группе с ИАГ > 50 событий/час – 53,6%. Дальнейшее использование метода множественной логистической регрессии установило следующую закономерность: увеличение ИАГ на 1 событие/час ассоциировалось с увеличением риска АГ на 1% [184].

И наконец, крупное перекрестное исследование с участием 6132 человек, проведенное Национальным институтом здоровья США, сравнило отношение шансов возникновения АГ у пациентов с СОАС в зависимости от степени тяжести. Сравнение групп пациентов с ИАГ ≥ 30 /час и $< 1,5$ /час выявило, что отношение шансов составляет 1,37 (95% ДИ: 1,03-1,83; $p=0,005$) [90]. Схожие результаты получены в Йельском центре медицины сна группой ученых под руководством V. Mohsenin. А именно, сравнение двух групп пациентов, имеющих АГ в сочетании с СОАС и без него, показало увеличение риска обнаружения заболевания на 1,10 (95% ДИ: 1,04-1,15; $p<0,001$) [269].

Известно, что храп часто сопутствует нарушениям дыхания во сне [19, 192, 196]. На основании этого факта, в США было проведено крупное исследование (n=73231), установившее, что наличие храпа повышает риск возникновения АГ с отношением шансов 1,55, независимо от других факторов риска (в частности, возраста, курения, ИМТ, окружности талии и физической активности) [112].

Стоит отметить тот факт, что пациенты с АГ и СОАС демонстрируют пониженную вариабельность сердечного ритма и повышенную вариабельность АД [14, 99]. Это представляет особый интерес, поскольку известно, что снижение вариабельности сердечного ритма ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, что подтверждается, в частности, результатами Framingham Heart Study [239]. Также показано, на фоне СОАС не происходит должного ночного снижения АД, что также обладает отрицательным прогностическим эффектом. Так, в исследовании J. S. Loreda 84% пациентов с нелеченым СОАС имели недостаточное ночное снижение АД (non-dipping) [189]. Считается, что такой суточный профиль давления связан с увеличением ночной симпатической активности [14, 89]. Более того, доступны результаты ряда исследований «случай-контроль», свидетельствующие об отрицательном влиянии повторяющихся эпизодов гипоксии не только на ночной, но и на длительный сердечно-сосудистый гомеостаз. В частности, пациенты с СОАС демонстрируют прессорный ответ на эукапническую гипоксию, ослабленный спонтанный артериальный барорефлекс и сниженную эндотелий-зависимую вазодилатацию [272].

Антигипертензивная терапия у таких пациентов во многом не эффективна, поскольку СОАС является независимым предиктором неконтролируемого АД [18, 194]. Некоторые авторы наряду с низкой приверженностью антигипертензивной терапии, выделяют СОАС как вторую основную причину отсутствия достижения целевого АД [163, 227]. Здесь нужно отметить и тот факт, что в указанной группе также широко распространены и другие неблагоприятные факторы достижения контроля над АГ, такие как, абдоминальное ожирение и сахарный диабет.

Об ассоциации СОАС и неконтролируемой АГ неоднократно сообщалось в публикациях [9, 130, 133, 135, 163, 166]. Р. Delsart, акцентируя внимание на изученности проблемы АГ, подчеркивает, что на сегодняшний день имеется недостаточно данных о предикторах контроля АД, в том числе в отношении СОАС. А проведенное им проспективное исследование, включавшее 69 пациентов, получавших СРАР-терапию параллельно с антигипертензивными лекарственными препаратами в течение 6 месяцев, выявило низкий уровень контроля АД, даже с учетом проводимой специфической терапии апноэ. Согласно полученным результатам, 63% пациентов не достигли контроля АД, а тяжесть СОАС (согласно ИАГ) и постоянная дневная сонливость служили предикторами отсутствия достижения контроля над АГ ($p = 0,01$) [153].

В исследовании L. Grote нарушение дыхания во сне у пациентов с АГ оценивалось с помощью индекса респираторных нарушений (ИРН), который представляет собой суммарное количество эпизодов апноэ, гипопноэ и RERA в течение часа [17]. При этом за RERA принимается эпизод пробуждения, связанный с дыхательным усилием, и не соответствующий критериям апноэ и гипопноэ [163]. Согласно результатам проведенного исследования, ИРН был значительно выше у пациентов с неконтролируемой АГ (САД >160 мм рт. ст. и / или ДАД >95 мм рт. ст.), чем у пациентов, достигших контроля АД ($p < 0,01$). Примечательно, что единственным предиктором отсутствия достижения целевых уровней АД во всей выборке был ИМТ ($p = 0,006$). Тем не менее, групповой анализ показал, что в возрастной группе менее 50 лет ИРН наряду с возрастом имел неблагоприятное прогностическое значение. При этом вероятность АГ возрастала на 2% при увеличении ИРН на единицу [163].

Золотым стандартом лечения СОАС является СРАР-терапия [17, 226, 255, 272]. В экспериментальных условиях было показано, что ее применение способно подавить симпатическую активность во время сна, а также уменьшить АД [178, 274]. Тем не менее, начатые интервенционные исследования по длительному воздействию положительного давления в конце выдоха на контроль АГ, показали довольно скромные результаты [156, 274]. В частности, крупный мета-анализ 51

рандомизированного клинического исследования, показал, что СРАР-терапия в среднем снижает САД на 2,5 мм рт. ст., а ДАД – на 2 мм рт. ст. [123]. Несколько больше гипотензивный эффект у пациентов с резистентной АГ, у которых наблюдается снижение САД в среднем на 5 мм рт. ст. [121]. В то же время результаты другого мета-анализа свидетельствуют о снижении артериальной ригидности в ответ на применение СРАР-терапии [133]. Но что действительно важно, ряд исследований свидетельствует о неэффективности данной терапии в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью СОАС [122].

Таким образом, СРАР-терапия в чистом виде не способна контролировать АД у пациентов с СОАС, что создает необходимость изучения возможных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения данной категории больных. Поиск наиболее эффективных препаратов для лечения повышенного АД у пациентов с ночным апноэ продолжается, имеются положительные результаты, свидетельствующие о преимуществе в использовании бета-блокаторов, что может быть связано с подавлением избыточной активности симпатической нервной системы [137]. Что касается диуретической терапии, казалось бы, она должна уменьшать объем внеклеточной жидкости, а вследствие этого – и ее перераспределение в ростральной части тела [135]. Тем не менее, во многих исследованиях не обнаружено преимуществ в использовании данного класса антигипертензивных препаратов, что может быть связано преобладанием у пациентов с СОАС других факторов, таких как ожирение [130, 135].

Завершая рассмотрение проблемы контроля АД у пациентов с СОАС, нужно подчеркнуть, что на сегодняшний день не существует однозначного решения данного вопроса. Это объясняется тем, что ни СРАР-терапия, ни медикаментозное антигипертензивное лечение, ни в виде монотерапии, ни в комбинации, не способны эффективно контролировать АД у большинства пациентов. Таким образом, оправдано выявление СОАС на этапе обследования больных с АГ, что позволит предсказать эффективность назначаемой терапии, однако вопрос о выборе единой тактики ведения остается открытым.

1.2.4 Поражение микроциркуляторного русла

Поражение микроциркуляторного русла играет важную роль в патогенезе АГ и прогрессировании ПОМ [58, 107, 203, 254], а признаки нарушения микроциркуляции обнаруживаются уже на ранних стадиях заболевания [154]. При этом ряд исследователей сообщает о снижении плотности дермальных, капилляров сетчатки и почек у нормотензивных людей с семейным анамнезом АГ, а также у лиц с предгипертензией сосудов [77, 204, 260]. А в исследовании Т. F. Antonios микрососудистое разрежение, обнаруженное на 27-32-й неделе беременности, служило прогностическим маркером развития преэклампсии [204]. Полученные данные позволяют предположить, что ремоделирование микрососудов происходит не просто при высоких нормальных цифрах АД, а за несколько лет до дебюта АГ у женщин с преэклампсией и нормализацией давления в послеродовом периоде.

Предполагается, что существует двусторонняя причинно-следственная связь между АД и поражением капилляров, в связи с чем существует несколько теорий патогенеза микрососудистого разрежения при АГ. Так, первичное разрежение является органическим и представляет собой проявление нарушенного ангиогенеза [86], тогда как вторичное снижение капиллярной плотности считается функциональным и возникает в результате хронического воздействия повышенного АД [107]. Примечательно, что имеются данные о преимущественно первичном характере микрососудистого разрежения при эссенциальной АГ. Нужно отметить, что хроническое неспецифическое воспаление, возникающее на фоне повышения АД, также играет важную роль в нарушении микроциркуляции, вызывая окислительное повреждение тканей [108].

Установлена положительная связь между микро- и макрососудистыми органными поражениями и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [77, 260], что диктует необходимость раннего выявления нарушений микроциркуляции при АГ и поиска путей их коррекции. Наиболее частыми нарушениями, обнаруживаемыми при различных формах АГ, являются

уменьшение плотности капилляров, усиление образования петель, увеличение отношения толщина стенки/просвет сосуда [107, 140, 202]. Так, в исследовании А. Triantafyllou разрежение капилляров обнаруживалось у 40,9% пациентов с нелеченой гипертонической болезнью по сравнению с 27% испытуемых с нормальным АД ($p < 0,05$) [77]. О важности определения капиллярной плотности также свидетельствуют результаты исследования R. J. Martens, согласно которым, более низкая плотность капилляров ассоциируется с альбинурией независимо от наличия нарушений углеводного обмена, традиционных факторов риска ССЗ, показателей среднесуточного АД и маркеров воспаления [108]. Более того, существуют свидетельства о связи качества и продолжительности сна с микрососудистой дисфункцией независимо от установленных факторов риска ССЗ [256], что представляет особый интерес в связи с возрастающей ролью СОАС в патогенезе АГ. Тем не менее, ряд авторов [81, 247] считает нецелесообразным использование капиллярного разрежения в качестве прогностического маркера у пациентов с АГ.

На сегодняшний день для изучения состояния микроциркуляции наиболее широко используется метод капилляроскопии ногтевого ложа, поскольку известно, что состояние дермальных сосудов отражает состояние микроциркуляции в целом при АГ [88, 92]. Среди преимуществ метода: мгновенная визуализация, неинвазивность, возможность изучения сосудов, как в состоянии покоя, так и после провокационных проб, относительно низкая стоимость [106, 107, 109]. Однако имеется и ряд недостатков, что связано, в первую очередь, с низкой воспроизводимостью результатов, отсутствием стандартизированных методик оценки капиллярной плотности и выбора полей зрения. Таким образом, остается открытым вопрос о возможности использования капилляроскопии для оценки состояния микроциркуляции у пациентов с АГ [107].

Представляет интерес применение метода оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА) для изучения микроциркуляции в сетчатке [111, 116]. Имеются доказательства, что данная методика обеспечивает более

специфическую и чувствительную оценку диабетической ретинопатии [107, 254]. Что касается АГ, хотя известно, что капиллярный дефицит глазной сосудистой сети является ранним маркером АГ, имеется мало данных о разрежении капилляров сетчатки у пациентов с повышенным АД. Недавнее исследование J. Liang преследовало цель сопоставить эффективность применения капилляроскопии ногтевого ложа и ОКТА в обнаружении признаков микроваскулярной дисфункции у пациентов с недавно возникшей АГ. Проведенный анализ позволил заключить, что для выявления ранних признаков нарушения капиллярного кровотока возможно применение обоих методов. При этом результаты ОКТА лучше коррелировали с уровнем АД, чем показатели капилляроскопии ногтевого ложа [260]. Стоит напомнить, что на сегодняшний день «золотым стандартом» в оценке микроциркуляции остается изучение биопсийного материала [150, 154]. Однако широкое применение методики ограничено инвазивностью, что стимулирует научный мир к поиску новых надежных методов неинвазивной оценки микроциркуляции.

Доступны результаты исследований, изучавших состояние капилляров у пациентов с АГ. Так, С. Cheng проанализировал взаимосвязь разрежения капилляров с эндотелиальной дисфункцией. В исследовании принимали участие пациенты с нелеченной АГ, больные, получающие медикаментозную антигипертензивную терапию, и нормотензивные добровольцы. Согласно полученным данным, отсутствовали статистически значимые различия в структурном разрежении капилляров. Однако после пробы с реактивной гиперемией показатели функционального разрежения оказались значительно ниже у пациентов с АГ (группы 1 и 2) по сравнению со здоровыми людьми [110].

В отечественных публикациях находим результаты исследования М.Л. Сасонко, сравнивавшего состояние микроциркуляции у пациентов с предгипертензивным расстройством (n=32, САД 120-139 мм рт. ст.) со здоровыми нормотензивными добровольцами (n=35). Установлено, что у пациентов с предгипертензией в сравнении со здоровыми участниками наравне со скоростью пульсовой волны статистически значимо был повышен коэффициент

ремоделирования, представляющий собой расчетный показатель микроциркуляции. На основании полученных данных исследователи выдвинули предположение о том, что верхняя граница САД 129 мм рт. ст., рекомендуемая кардиологическими ассоциациями [1, 52, 150], несколько завышена, и по мнению авторов не должна превышать уровень в 124 мм рт. ст., что с большой долей вероятности может оказаться правдой, особенно учитывая результаты недавнего исследования SPRINT, согласно которым, снижение САД <120/80 мм рт. ст. имеет ряд преимуществ, что проявляется в снижении риска развития инфаркта миокарда, ОНМК и смерти у пациентов высокого ССР [287]. Таким образом, изучение микроциркуляции в данном исследовании позволило не только установить наличие патологического ремоделирование микроциркуляторного русла у пациентов с предгипертензией, но и обосновать более низкие цифры САД (125-139 мм рт. ст.) в определении понятия «высокое нормальное АД» [53].

С. L. С. Junqueira оценил взаимосвязь сывороточных маркеров воспаления с показателями капиллярного кровотока у больных с повышением АД разных степеней. Установлено, что у пациентов с резистентной АГ и неконтролируемым АД имелась более выраженная микроциркуляторная дисфункция, а также более высокие уровни провоспалительных цитокинов, в частности, вч-СРБ и эндотелина-1 [202], также отмечена связь СОАС с ремоделированием микроциркуляторного русла у пациентов с АГ [13]. Согласно результатам другого исследования, у пациентов с повышенным АД такие показатели микроциркуляции, как скорость капиллярного кровотока, извитость капиллярной сети и наличие эритроцитарных агрегатов («сладжей») коррелирует с микрореологическими параметрами крови [7, 57].

Блок исследований посвящен анализу капиллярного кровотока в зависимости от жесткости магистральных артерий. В частности, сообщается о наличии корреляционной взаимосвязи между показателями жесткости крупных артерий (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс САVI, скорость распространения пульсовой волны) и снижением дилататорного ответа кожных капилляров на воздействие нейропептидов системы ноцицепции у пациентов с АГ

1-2 степени [21]. В недавнем исследовании В. И. Подзолкова (2019) изучалась связь жесткости сосудов и капилляроскопических параметров у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ. Согласно полученным данным, показатели микроциркуляции при наличии адекватного контроля АД были статистически значимо выше, чем при отсутствии такового ($p < 0,05$). Однако, несмотря на более выраженные изменения микроциркуляции, отсутствовали различия в скорости пульсовой волны в исследуемых группах, что привело автора к выводу о более медленном влиянии антигипертензивного лечения на процессы ремоделирования крупных сосудов. Эти данные позволяют предположить, что изучение характеристик капиллярного кровотока в процессе лечения может быть более информативным, чем оценка жесткости магистральных артерий [58].

Что касается влияния антигипертензивного лечения на состояние микроциркуляции, то результаты проведенных исследований носят противоречивый характер. Имеются данные о значительном увеличении плотности капилляров после назначения метопролола и олмесартана курсом на 6 месяцев [87], а также периндоприла и индапамид [127]. Представляет интерес исследование Е. А. Zheleznykh, оценивавшего эффект от применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид в полных дозах (10/2,5 мг) на эндотелиальную и когнитивную функцию. Результаты исследования, включавшего 30 пациентов с неконтролируемой АГ 1-3 степени, свидетельствуют об улучшении функции эндотелия, а также структурных и функциональных параметров микроциркуляции спустя 12 месяцев антигипертензивного лечения. Так, автор сообщает, что плотность капиллярной сети в покое увеличилась с 44,8 до 52 кап/мм² ($p < 0,00007$), а после теста венозной окклюзии – с 55 до 61 кап / мм² ($p < 0,006$) [113]. В то же время С. De Ciuceis сообщает о преимуществах назначения комбинации лерканидипин/эналаприл в отношении увеличения капиллярной плотности у пациентов с АГ [118].

Существует мнение, что ИАПФ и БКК могут оказывать значительный эффект на микроциркуляцию благодаря их антиоксидантному эффекту [132]. В

частности, показано, что блокаторы РААС способны повышать плотность капилляров за счет усиления ангиогенеза и уменьшать отношение толщина стенки/просвет сосуда; последнее свойственно и БКК. Напротив, тиазидные диуретики способствуют усилению оксидативного стресса, в том числе, и за счет повышения уровня МК [118, 203]. Тем не менее, J. M. Wijnands, пытавшемуся выявить связь между гиперурикемией и микрососудистой дисфункцией, не удалось установить статистически значимой корреляции между данными состояниями [280].

Существует мнение, что оценка микрососудистых изменений может представлять собой клинически значимую информацию с точки зрения лучшей стратификации сердечно-сосудистого риска [81]. К примеру, R. G. IJzerman сообщает о наличии обратной корреляционной взаимосвязи между плотностью капилляров после 4-минутной артериальной окклюзии и риском развития ИБС [173]. А А. Triantafyllou полагает, что «капиллярное разрежение может служить предиктором общего сердечно-сосудистого риска человека» [107]. В связи с этим, представляет интерес разработанный Ю. И. Гурфинкелем интегральный индекс состояния сердечно-сосудистой системы, основанный на оценке параметров макро- и микроциркуляции. Проводилась комплексная оценка состояния капиллярного кровотока у 188 больных АГ (32 больных с АД 120–139 мм рт. ст., 36— с АГ 1–2 степени и 85 пациентов, достигших целевых уровней АД на фоне антигипертензивной терапии) и 35 здоровых добровольцев. Разработанный индекс рассчитывается индивидуально с учетом коэффициента ремоделирования, ширины ПВЗ, диаметров АО, ПО и ВО капилляров, а также ряда других характеристик (скорости распространения пульсовой волны, функции эндотелия, САД, ДАД и ЧСС). Автор полагает, что «его можно будет использовать как универсальный индекс риска, позволяющий количественно оценить степень вероятности сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ» [40].

Проведенный литературный анализ показывает, что на сегодняшний день значительно возрос интерес к изучению параметров микроциркуляции при АГ, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований, посвященных

данной проблеме. Тем не менее, остается ряд нерешенных вопросов, среди которых – возможность использования параметров капиллярного кровотока в качестве предикторов достижения контроля АД при использовании различных схем лечения АГ.

1.3 Многокомпонентная антигипертензивная терапия: состояние проблемы и возможные перспективы

Подходы к инициации медикаментозной терапии АГ в историческом аспекте демонстрируют изменение стратегии ведения пациентов с АГ. Так, если первоначально в качестве терапии первого шага применение рекомендовалось одного гипотензивного агента, а добавление второго препарата рассматривалось как усиление первоначальной терапии, то дальнейшие исследования показали неэффективность данной стратегии у подавляющего числа больных. На современном этапе ведущие мировые организации по изучению АГ признали необходимость применения у большинства пациентов в качестве первого шага двухкомпонентной терапии. Однако большинство исследований показывают, что у многих пациентов в дальнейшем необходимо добавление третьего препарата. В связи с чем, возникает вопрос целесообразности у отдельных категорий пациентов инициации лечения АГ с применением трехкомпонентной терапии. Однако в настоящее время не установлены предикторы достижения эффективного контроля АД при применении двойной стартовой антигипертензивной терапии, что обосновывает актуальность изучения данной проблемы.

Возможность назначения у пациентов с впервые выявленной АГ двойной антигипертензивной терапии рассматривалось давно. Так, еще в 2003 году в отчете JNC-7 рекомендовалось рассмотреть возможность назначения двух гипотензивных препаратов при исходном превышении целевого уровня АД более чем на 20/10 мм рт. ст. [275]. Опубликованные в 2013 году рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH / ESC) настаивали на монотерапии у большинства пациентов, тогда как

двойная антигипертензивная комбинация рассматривалась в качестве следующей ступени после неудачной титрации дозы первого препарата [114, 151, 150, 277]. Данная стратегия привела к низкому уровню контроля АД. Так, по данным J. Redon, менее 20% больных во всем мире и почти 40% в Европе достигают целевого АД [285]. Это соответствует результатам крупного многоцентрового исследования с участием 153 996 пациентов, в котором адекватного контроля над АД удалось достичь лишь у 32,5% пациентов, получающих антигипертензивное лечение [229]. В свою очередь, неконтролируемая АД служит причиной трети смертей от ССЗ [265].

В дальнейшем было проведено большое количество исследований для сравнения эффективности моно- и двойной антигипертензивной терапии. В частности, о преимуществах назначения двух препаратов против одного свидетельствовали результаты EX-STAND [146], TALENT [96], ACCELERATE [83], PATHWAY-1 [206]. Неоднократно поднимался вопрос о целевых уровнях АД, для решения которого было проведено исследование SPRINT. Полученные результаты свидетельствовали о снижении частоты смертельных и несмертельных основных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин у пациентов высокого ССР в группе интенсивного лечения (целевое САД менее 120 мм рт. ст.) [136, 287]. Несмотря на ряд ограничений, в частности, использование метода измерения АД без присмотра медицинского персонала [131], полученные данные повлияли на принципы антигипертензивной терапии. Как следствие, опубликованные в 2017 году рекомендации Американского колледжа кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (AHA), дали новое определение АД, в котором пороговые значения были снижены до 130/80 мм рт. ст. Более того, двойная антигипертензивная терапия стала терапией первой линии у пациентов со 2 стадией АД и средним АД, превышающим целевой уровень на 20/10 мм рт. ст. [67, 69]. Европейские рекомендации 2018 года по ведению АД хотя и не снизили уровень целевого АД для всех пациентов, но акцентировали внимание на его предпочтительном снижении ниже 130/80 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости. Также они закрепили положение о

первоначальном назначении двойной антигипертензивной терапии у большинства больных, требующих медикаментозного лечения [150]. Согласно результатам РКИ, комбинированная терапия двумя антигипертензивными препаратами позволяет достичь целевых уровней АД примерно у 50-75% пациентов [266], тремя – у 90% [74]. На сегодняшний день существуют убедительные данные о значительном уменьшении риска серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин при снижении САД на каждые 10 мм рт. ст. при исходном АД 130-139 мм рт. ст. В частности, сообщается о снижении риска инсульта на 27%, застойной сердечной недостаточности - на 25%, основных сердечно-сосудистых событий – на 13%, ИБС – на 12%, смерти от всех причин – на 11% [98].

Нельзя не заметить, что для достижения уровня АД ниже 130/80 мм рт. ст. многим пациентам, принимающим антигипертензивные препараты, необходима более интенсивная стратегия снижения АД. Данный вопрос стоит особенно остро, учитывая, что в назначении третьего антигипертензивного агента для достижения целевого АД нуждаются около 25% пациентов [265]. Примечателен тот факт, что 40-60% пациентов с резистентной АГ [258] не достигают контроля даже при назначении четырех препаратов, что диктует необходимость применения более агрессивной стратегии терапии на ранних стадиях болезни, прежде чем резистентный фенотип станет очевидным [232]. При этом считается, что клиническое решение об использовании стартового комбинированного лечения может иметь важное значение для эффективного контроля АГ [161]. Тем не менее, на сегодняшний день многокомпонентная антигипертензивная терапия с использованием трех и более лекарственных препаратов представляет собой терапевтический инструмент по усилению первоначальной лечебной стратегии [10, 67, 162].

Основным преимуществом использования начальной многокомпонентной комбинации служит быстрое достижение целевого АД у большинства больных [10, 131, 162, 181, 231]. Стоит обратить внимание на то, что время, затраченное на снижение АД, является важным прогностическим фактором, а рекомендации

ESH/ESC констатируют тот факт, что время, необходимое для достижения контроля, является важной детерминантой, особенно у пациентов высокого и очень высокого ССР [151]. Так, исследование VALUE установило, что достижение быстрого контроля АД, а именно, преимущество в снижении на 3,8 мм рт. ст. в группе валсартана, ассоциировалось с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий, более того, больные группы высокого ССР, достигшие более раннего контроля над заболеванием (в течение 6 месяцев или даже в течение 1 месяца), демонстрировали более низкий риск неблагоприятных исходов, чем те, у кого контроль АД был достигнут позже [218]. Аналогичным образом, результаты ASCOT-BPLA показали, что раннее интенсивное снижение АД было связано со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений [230]. В крупном (n=18721) продольном ретроспективном популяционном исследовании (2007-2015 гг.) продемонстрировано снижение смертности от всех причин на 15% в группе ускоренного достижения целевых уровней АД (в течение 1 месяца) по сравнению с больными, достигшими контроля в традиционных временных рамках (в течение 3 месяцев) [273]. Это подтверждается и результатами недавних наблюдательных исследований [175, 216]. Так, согласно данным когортного исследования А. Н. Gradman, охватившего 1762 пациента из Канады и США, быстрое достижение целевого АД при назначении начальной двойной антигипертензивной терапии ассоциировалось с более низкой частотой сердечно-сосудистых осложнений [175].

Кроме этого, использование антигипертензивных агентов с различными механизмами действия способствует воздействию сразу на несколько звеньев патогенеза, усиливая антигипертензивный ответ и часто уравнивая эффекты каждого из препаратов [80, 131]. Согласно данным мета-анализа 42 исследований с участием почти 11 000 человек, добавление нового препарата было в пять раз более эффективно с точки зрения снижения АД по сравнению с удвоением исходной дозы при монотерапии. А именно, назначение второго действующего вещества было связано со снижением САД в среднем на 13,9-18,9 мм рт. ст., тогда как при увеличении дозировки – лишь на 7,3-9,3 мм рт. ст. [115]. Отмечается, что

данное правило распространяется на все классы антигипертензивных препаратов и подтверждает аддитивный эффект всех разумных комбинированных методов лечения [185]. Доступны результаты ряда исследований, сравнивающих эффективность двойной и тройной антигипертензивной терапии. К примеру, крупное двойное слепое рандомизированное исследование с параллельным дизайном и участием 2271 больных показало, что назначение тройной комбинации амлодипин 10 мг + валсартан 320 мг + гидрохлортиазид 25 мг привело к снижению уровня САД на 39,7 мм рт. ст. по сравнению с 31,5-33,5 мм рт. ст. при назначении трех вариантов двойных комбинаций указанных препаратов. При этом эффективный контроль АД через 2 месяца терапии был достигнут у 70,8% пациентов в группе амлодипин + валсартан + гидрохлортиазид, тогда как у пациентов, получавших двойную терапию, достичь целевого АД удалось лишь в 48,3% случаев [142]. Аналогичные результаты продемонстрировало исследование TRINITY, в котором контроль АД был значительно выше (69,9%) при назначении трех антигипертензивных препаратов, чем при использовании различных двойных антигипертензивных комбинаций (52,9, 53,4 и 41,1%) [214]. Три крупных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования также показали, что тройные комбинации валсартан + амлодипин + гидрохлортиазид, олмесартан + амлодипин + гидрохлортиазид и периндоприл + индапамид + амлодипин позволяют достичь контроля в 70-80% случаев, превосходя эффект от назначения двух препаратов [100]. А систематический обзор и мета-анализ 11 исследований, включавших 7563 пациента, показал, что тройные схемы на основе БКК, БРА и гидрохлортиазида в любой дозе обеспечивают больший контроль АД, чем двойные комбинации тех же препаратов ($p < 0,0001$) [270].

Заслуживает внимания и то, что назначение тройной терапии на сегодняшний день возможно с использованием фиксированных комбинаций [150, 276], что позволяет уменьшить количество принимаемых пациентом таблеток [139]. Это представляет особый интерес, поскольку недавний мета-анализ выявил линейную зависимость между количеством вводимых лекарств и риском

прекращением лечения [276]. Стоит подчеркнуть еще и то обстоятельство, что современная кардиология больше не ограничена потерей гибкости дозирования при использовании фиксированных комбинаций [131]. При этом ESC/ESH наряду с другими международными и региональными организациями по изучению АГ рекомендуют использование фиксированных комбинаций для повышения приверженности антигипертензивной терапии [69, 72, 150, 158, 225, 271, 282]. Кроме этого, их назначение связано с уменьшением ресурсов здравоохранения по сравнению со свободными комбинациями [117, 139]. А ряд авторов отмечают, что низкодозовые комбинации сводят к минимуму число нежелательных побочных реакций [157, 159, 235]. Противоречивые данные получены в недавнем исследовании X. Wang (2019), целью которого было сравнить показатели приверженности лечению среди пациентов, получавших фиксированную комбинацию трех препаратов, свободную тройную и двойную фиксированную комбинацию в сочетании с третьим агентом. Для определения приверженности лечению использовались два определения: строгое, требующее применения всех антигипертензивных средств во время наблюдения, и более мягкое, характеризующееся применением, по крайней мере, одного гипотензивного средства во время наблюдения. Примечательно, что при использовании строгого определения приверженности, не было выявлено существенных различий между тройной комбинированной терапией в фиксированной комбинации и свободном виде. Дальнейший анализ показал различия при использовании менее строгой формулировки приверженности [200].

Таким образом, тройная антигипертензивная терапия имеет ряд преимуществ перед двойной, однако рекомендуется в качестве первой ступени в лечении АГ. В связи с этим отсутствуют рандомизированные клинические исследования, сравнивающие частоту основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ при назначении стартовой моно- или многокомпонентной гипотензивной терапии [150]. Доступны результаты нескольких исследований, в которых многокомпонентная схема лечения назначалась в качестве терапии первого шага. В поисках более эффективной стратегии снижения АД

предприняты попытки назначения трех- и даже четырехкомпонентной низкодозовой терапии в качестве начальной схемы лечения [144, 157, 193, 224, 235, 278].

А. Mahmud сообщает о назначении четырех антигипертензивных препаратов 110 ранее не леченным пациентам с АГ. В исследовании использовалась комбинация амлодипин/ ателолол/ бендрофлюметиазид/ каптоприл в дозе 1,25/12,5/0,625/50 мг. Результаты исследования говорят о большем снижении АД при назначении квадротерапии, чем при использовании каждого компонента схемы по отдельности [193].

Интерес представляет недавнее двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестным дизайном С. К. Chow (2017), в котором участвовали 55 пациентов в четырех медицинских центрах западного Сиднея, Новый Южный Уэльс, Австралия. Ранее не леченные пациенты с АГ 1 степени (среднее АД 154 / 90 мм рт. ст. и 140 / 87 мм рт. ст. в двух группах) получали фиксированную комбинацию четырех антигипертензивных препаратов. В состав полипилла входили следующие компоненты: ирбесартан 37,5 мг, амлодипин 1,25 мг, гидрохлоротиазид 6,25 мг и ателолол 12,5 мг. Согласно полученным данным, 100% больных в группе, получавшей препарат, достигли целевого АД (<140/90 мм рт. ст.), спустя 4 недели лечения. При этом снижение 24-часового САД составило 19 мм рт. ст. (95% ДИ: 14-23), а офисное АД было снижено на 22/13 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Стоит отметить, что целью данного исследования была оценка эффективности начальной низкодозовой многокомпонентной терапии по сравнению с плацебо. При этом авторы исследования предполагают, что аддитивный эффект от назначения четырех активных молекул способен достичь целевых показателей АД без многократных этапов титрования [235].

Исследование R. Webster (2018) было открытым рандомизированным и сравнивало гипотензивный эффект от назначения низкодозовой тройной терапии в качестве первой степени лечения больных АГ. Набор пациентов проводился в 11 городских больницах в Шри-Ланке с февраля 2016 года по май 2017 года.

Пациенты разделены на две группы: ранее не получавшим терапию ($n = 349$) была назначена фиксированная тройная комбинация, вторую группу ($n = 351$) составили пациенты, не достигшие контроля АД с использованием одного антигипертензивного препарата, и переведенные на фиксированную низкодозовую тройную комбинацию. В состав полипилла входили: телмисартан 20 мг, амлодипин 2,5 мг, хлорталидон 12,5 мг. По результатам исследования, среднее САД/ДАД через 6 месяцев составило 125/76 мм рт. ст. для терапии тройной комбинированной таблеткой по сравнению с 134/81 мм рт. ст. для второй группы ($p < 0,001$), а контроль АД был значительно выше в первой группе (69,5% против 55,3%, $p < 0,001$). Авторы акцентируют внимание, что начальное многокомпонентное лечение или повышение уровня монотерапии до фиксированной низкодозовой тройной комбинации значительно улучшило достижение целей АД через 6 месяцев по сравнению с обычным лечением двумя препаратами. Более того, улучшение в контроле АД стало очевидным уже при первом посещении через 6 недель, что говорит о быстром достижении целевых уровней АД [157].

Крупнейшим стало многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование QUARTET (NCT03640312 США; ASTRN12616001144404 Австралия и Новая Зеландия), продемонстрировавшее эффективность, удовлетворительную переносимость и простоту стратегии, основанной на квадропилюлях [144, 224, 278]. В 2023 опубликован мета-анализ результатов 18 клинических испытаний начальной низкодозовой многокомпонентной терапии, подтверждающий преимущества последней перед монотерапией в полной дозировке [168]. Одним из основных достоинств использования исходной агрессивной тактики лечения пациентов с неконтролируемой АГ считается быстрое достижение целевых уровней АД при сопоставимом с традиционной схемой числом нежелательных побочных реакций [144, 157, 193, 224, 235, 278]. Это согласуется с рекомендациями ESH/ ESC о том, что время, необходимое для достижения контроля АД, является важной детерминантой, особенно у пациентов высокого и очень высокого ССР [150].

Подтверждают данное положение и результаты проведенных ранее исследований, согласно которым ранее интенсивное снижение АД связано со снижением частоты сердечно-сосудистых событий [287]. В отличие от зарубежных источников, в отечественных публикациях нами не обнаружены исследования об использовании трех антигипертензивных лекарственных средств в качестве терапии первой линии у пациентов с нелеченной АГ.

В большинстве исследований, оценивавших эффективность стартовых низкодозовых трех- и четырехкомпонентных комбинаций в качестве первичной конечной точки рассматривался уровень снижения АД через 12 недель лечения. При этом, как правило, в группе контроля назначалась монотерапия. Так, в исследовании QUARTET (США) сравнивалась комбинация (кандесартан 2 мг + амлодипин 1,25 мг + индапамид 0,625 мг + бисопролол 2,5 мг) и монотерапия кандесартаном в дозировке 8 мг [144]. А в QUARTET (Австралия и Новая Зеландия) проводился сравнительный анализ комбинации (ирбесартан 37,5 мг + амлодипин 1,25 мг + индапамид 0,625 мг + бисопролол 2,5 мг) и полной дозы ирбесартана 150 мг [171, 269]. В европейских рекомендациях по ведению АГ 2023 года стратегия использования многокомпонентных комбинаций низких или даже сверхмалых доз рекомендуемых антигипертензивных препаратов рассматривается в качестве инновационного терапевтического подхода к повышению контроля АГ при одновременном улучшении переносимости лечения [278]. Как видно, имеется мало данных относительно возможности назначения многокомпонентной антигипертензивной терапии, а результаты исследований носят разрозненный характер. Тем не менее, учитывая низкий уровень контроля АД при назначении двойной терапии, скорость достижения гипотензивного эффекта, уровень приверженности лечению, а также экономические затраты в связи с частыми обращениями к врачу по поводу титрации дозы и возникающих осложнений, многокомпонентная антигипертензивная терапия представляет собой перспективный вариант терапии первого шага. Ввиду небольшого количества исследований и ограниченного числа публикаций по рассматриваемой теме, представляется актуальным разработка обоснования назначения

многокомпонентной схемы у пациентов высокого и очень высокого ССР в качестве стартовой стратегии лечения.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Набор пациентов и первый (стационарный) этап обследования проводился на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7». Перед началом любых вмешательств все претенденты на включение получали информационные листки с подробной информацией о проводимом исследовании. После ознакомления с предоставленной информацией от каждого испытуемого было получено письменное добровольное согласие на участие и использование результатов в написании диссертационной работы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

В ходе отбора испытуемых руководствовались следующими критериями включения:

- АГ высокого и очень высокого ССР;
- отсутствие контроля АД;
- отсутствие в анамнезе данных о регулярном приеме антигипертензивных препаратов.

С целью достижения поставленных задач обследовано 204 пациента (99 мужчин, 105 женщин), страдающих АГ 2-3 степени и относящихся к категории высокого и очень высокого ССР. Блок-схема дизайна исследования приведена на рисунке 2.1.

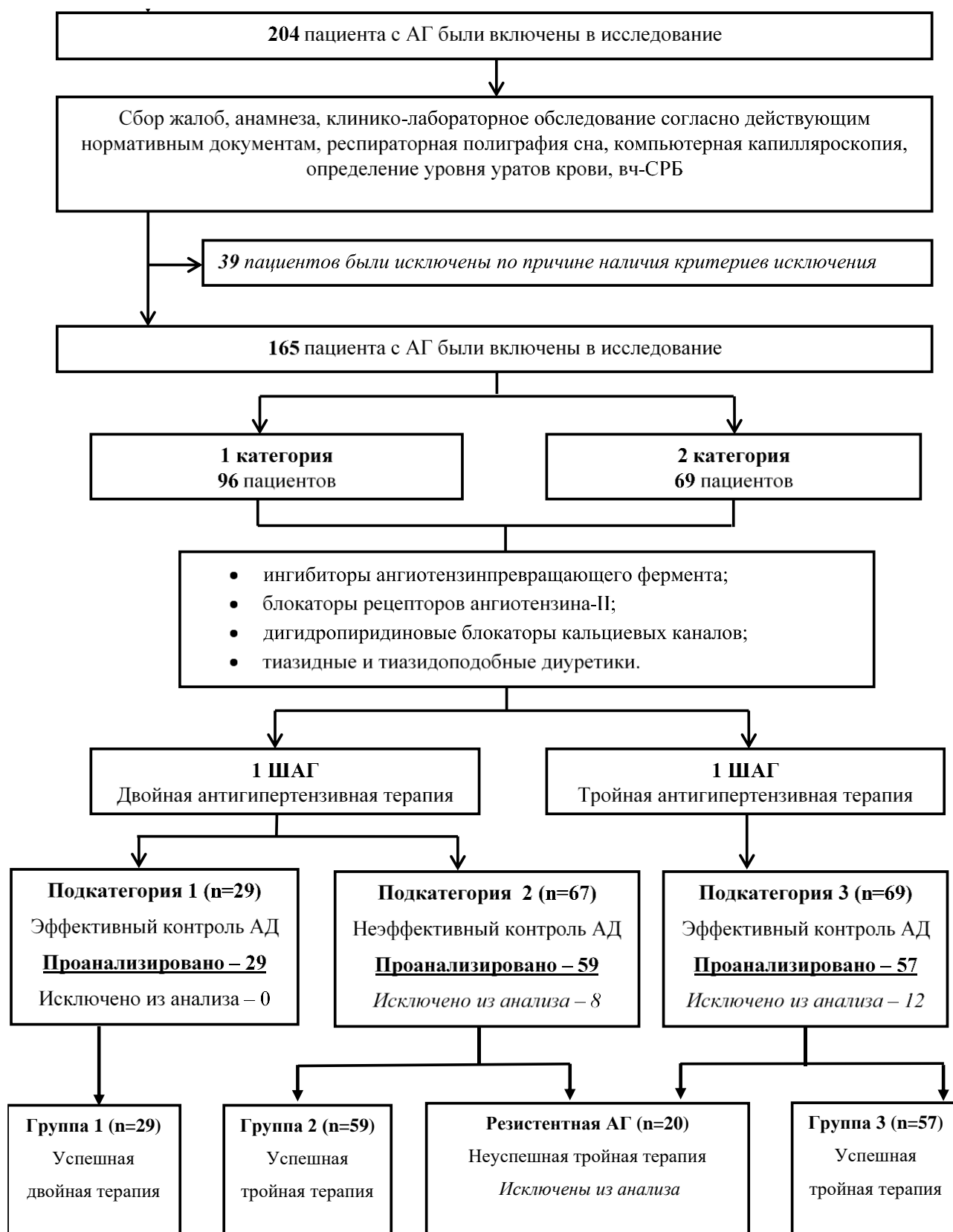


Рисунок 2.1 – Блок-схема дизайна исследования

У всех пациентов, включенных в исследование, АД не контролировалось, антигипертензивная терапия использовалась не регулярно. На основании

следующих критериев исключения из дальнейшего исследования исключены 39 больных:

- ИБС, в том числе, перенесенный острый инфаркт миокарда;
- предтестовая вероятность ИБС >15%;
- сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA (1984);
- клинические ситуации, требующие контроля ЧСС путем назначения бета-блокаторов;
- клинически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости;
- гемодинамически значимые пороки сердца (в том числе пролапс митрального клапана, сопровождающийся митральной регургитацией);
- некоронарогенные заболевания миокарда;
- клинические ситуации, требующие назначения антигипертензивных препаратов из группы резерва;
- злокачественный опухолевый процесс любой локализации;
- алкогольная и наркотическая зависимость;
- беременность или период лактации;
- хроническая дыхательная недостаточность;
- заболевания печени, сопровождающиеся нарушением функции;
- острые и обострения хронических воспалительных заболеваний;
- подагра;
- болезни крови (за исключением легкой степени железодефицитной анемии);
- симптоматические артериальные гипертензии.

В последующих этапах участвовали 165 пациентов, которые были разделены на две категории, сопоставимые по возрасту и полу. В первую категорию вошли 96 человек (46 мужчин, 50 женщин, средний возраст $62,12 \pm 1,36$ лет), у которых двухкомпонентная терапия АГ ранее не использовалась. Им при госпитализации согласно действующим рекомендациям [1, 150] в качестве терапии первого шага была назначена двойная антигипертензивная комбинация, включающая препараты из четырех классов первой линии: ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (БКК), диуретики. Всем пациентам 1 категории на момент включения в исследование назначены антигипертензивные препараты в дозах, адекватных уровню АД. Через 2-4 недели в зависимости от клинической ситуации проводилась коррекция исходной терапии и повышение дозы используемых антигипертензивных лекарственных средств. При отсутствии возможности повышения дозировки в случае, если пациенту изначально была назначена двойная комбинация в максимально допустимых дозах, проводилось добавление третьего антигипертензивного агента. Дальнейший шаг титрации составлял 2-4 недели. В ходе исследования спустя 3 месяца от начала лечения оценивалась эффективность контроля АД (целевой уровень <140/90 мм рт. ст.) [1, 150].

Согласно данному критерию, пациенты первой категории разделены на две подкатегории:

1 подкатегория – 29 человек (30,2%), достигшие эффективного контроля АД путем назначения двойной антигипертензивной терапии. В дальнейшем анализе данную когорту именуем «1 группа» (n=29).

2 подкатегория – 67 пациентов (69,8%), не достигшие контроля АД с использованием двух гипотензивных агентов и нуждающиеся в усилении схемы лечения путем добавления третьего агента. У 8 пациентов в указанной когорте, приверженных проводимой терапии, в процессе подбора антигипертензивного лечения выявлена резистентная АГ, характеризующаяся отсутствием возможности достичь целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.) при назначении трех антигипертензивных препаратов (в т. ч. диуретика) в оптимальных или максимально переносимых дозировках. У пациентов исключены вторичные причины АГ, а отсутствие контроля АД подтверждалось результатами СМАД вне медицинского учреждения, что соответствует критериям резистентной АГ согласно действующим клиническим рекомендациям [1]. Данные пациенты исключались из дальнейшего анализа, как соответствующие критериям исключения. Таким образом, тройная антигипертензивная терапия

привела к контролю АД у 59 больных, которые в дальнейшем именуется «2 группа» (n=59).

Дополнительными критериями включения для второй категории служили:

– анамнестическое указание на отсутствие контроля АД при применении ранее двухкомпонентной терапии, включающих блокатор РААС в сочетании с БКК или диуретиком;

– отсутствие регулярного приема антигипертензивной терапии не менее 1 месяца на момент включения в исследование.

Так, во вторую категорию включены 69 пациентов (37 мужчин, 32 женщины, средний возраст $60,70 \pm 1,28$ лет), которым при поступлении на стационарное лечение были назначены три гипотензивных препарата из вышеуказанных групп в дозах, адекватных степени АГ. У всех больных данной когорты в ходе проведенного сбора анамнестических данных был выявлен факт неэффективного применения двух антигипертензивных препаратов в прошлом (учитывался анамнез назначения блокаторов РААС в сочетании с БКК, или ТД в дозах адекватных степени АГ). Уточнялся период отсутствия регулярной антигипертензивной терапии до поступления на госпитализацию, и у всех больных, включенных в данную группу, он составил не менее 1 месяца. Шаг титрации лекарственных препаратов составлял 2-4 недели в зависимости от клинической ситуации. 12 больных из указанной когорты не смогли достичь целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.) и нуждались в назначении четвертого лекарственного агента. Эти пациенты исключались из дальнейшего анализа, поскольку классифицировались как имеющие резистентную АГ. Таким образом, тройная антигипертензивная терапия как стратегия первого шага была эффективна у 57 больных, которые участвовали в дальнейшем анализе и именуется «3 группа» (n=57). Распределение пациентов представлено на рисунке 2.2.

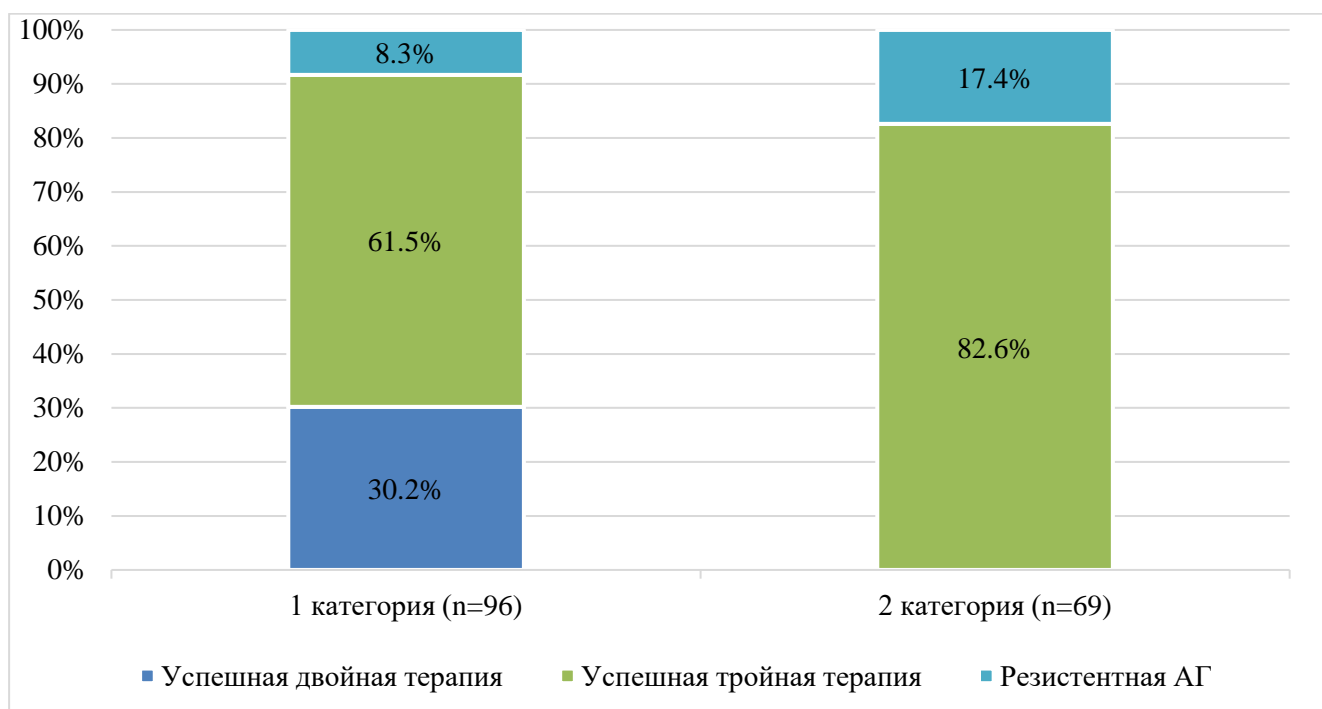


Рисунок 2.2 – Достижение целевых уровней АД при использовании различных стратегий антигипертензивной терапии первого шага

Суммируя вышесказанное, отметим, что дальнейшей статистической обработке подлежали данные обследования 145 больных:

- 1 группа – успешная двойная антигипертензивная терапия (n=29);
- 2 группа – успешная тройная антигипертензивная терапия (традиционная пошаговая схема лечения) (n=59);
- 3 группа – успешная тройная антигипертензивная терапия (экспериментальная рестартовая схема лечения) (n=57).

Диагноз АГ и уровень ССР устанавливались в соответствии с диагностическими критериями, приведенными в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества 2020 года [1] и Европейского общества по изучению АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) 2018 года [150]. Сопутствующий диагноз СД и степень ХБП устанавливалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению указанных категорий больных [31, 54].

После окончания стационарного лечения пациенты наблюдались амбулаторно. У всех пациентов, независимо от возраста и степени риска, в

качестве первого целевого уровня было принято снижение АД <140/90 мм рт. ст. В качестве второй цели у пациентов в возрасте моложе 65 лет и без ХБП стремились к снижению САД до значений 120-129 мм рт. ст.; у пациентов старше 65 лет или страдающих ХБП до значений 130-139 мм рт. ст. У всех пациентов вне зависимости от уровня риска и наличия сопутствующей патологии – к ДАД 70-79 мм. рт. ст. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, анализировался процент пациентов, достигших целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. и менее 130/80 мм рт. ст. через 3 месяца лечения [1], сравнивался уровень контроля с использованием различных схем антигипертензивной терапии.

| | |
|------------|--|
| 1 день | <ul style="list-style-type: none"> • Сбор жалоб и анамнеза, оценка ФР и ПОМ • Полное объективное обследование • Комплекс лабораторных обследований (ОАК, ОАМ, коагулограмма, биохимический анализ крови, липидограмма, ионограмма, вч-СРБ, мочевая кислота) • Определение уровня креатинина крови и расчет СКФ • Комплекс инструментальных обследований (ФГ ОГК, ЭКГ, эхоКГ, компьютерная капилляроскопия, РПС, СМАД, ХМ-ЭКГ) • Осмотр офтальмолога и смежных специалистов • Опросники (SF-36 и шкала Эпфорт) |
| 1 месяц | Объективное обследование (аускультативная картина, измерение АД, пульса, ЧСС) |
| 3 месяца | <ul style="list-style-type: none"> • Сбор жалоб • Объективное обследование (аускультативная картина, измерение АД, пульса, ЧСС) • Повторное инструментальное обследование (СМАД, ХМ-ЭКГ) • Опросники в динамике (SF-36) |
| 12 месяцев | Оценка отдаленных результатов (приверженность терапии, оценка числа госпитализаций по поводу АГ, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий за 12 месяцев наблюдения) |

Рисунок 2.3 – Схема обследования пациентов

Обследование пациентов проводилось по утвержденному исследователем алгоритму (Рисунок 2.3) и включало комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методик. Так, при первичном осмотре проводился сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценка ФР ССЗ, проводилось комплексное физикальное обследование для выявления бессимптомного ПОМ. Лабораторно-инструментальная диагностика включала в себя общеклинические анализы (ОАК, ОАМ, коагулограмма, ионограмма, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, креатинина, общего билирубина, АЛТ, АСТ, липидограмма с определением уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП), определение уровня мочевой кислоты и вч-СРБ, рентгенографическое исследование органов грудной клетки (ОГК), ЭКГ, эхоКГ, компьютерную капилляроскопию, респираторную полиграфию сна, суточный мониторинг ЭКГ и АД. Также с помощью опросников определялся уровень дневной сонливости (шкала Эпфорт) и уровень качества жизни (опросник SF-36). С целью определения состояния глазного дна врачом офтальмологом проводилась фундоскопия. При наличии у пациента сопутствующей патологии привлекались врачи смежных специальностей (оториноларинголог, гастроэнтеролог, инфекционист, пульмонолог, нефролог, уролог, офтальмолог).

Через 1 месяц проводился повторный объективный осмотр всех участников исследования, осуществлялось измерение офисного АД и подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС). Через 3 месяца повторно проводился сбор жалоб, физическое обследование, измерение офисного АД и ЧСС, суточный мониторинг ЭКГ и АД, оценивалось качество жизни пациентов с помощью опросника SF-36. Учитывая шаг титрации доз лекарственных препаратов (2-4 недели), некоторые пациенты подвергались более частым осмотрам, однако в исследовании в качестве усредненных временных интервалов принято рассматривать две точки: 1 месяц и 3 месяца.

Отдаленные результаты лечения оценивались через 12 месяцев от начала исследования и включали оценку приверженности терапии, необходимости коррекции схемы лечения. Кроме этого, проводилась оценка числа

госпитализаций по поводу АГ, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. С этой целью проводился опрос пациентов, а также поиск по региональной информационно-аналитической медицинской системе (РИАМС) «ПроМед».

2.2 Методы клинического обследования

В ходе опроса и физикального обследования оценивали наличие факторов риска (ФР), поражения, в том числе и доклинического, органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний (АКС).

Проводился подробный расспрос пациентов относительно имеющихся жалоб, характерных для АГ. Во время сбора анамнеза жизни уделялось внимание выявлению ФР, таких как, отягощенный семейный и индивидуальный анамнез АГ, ССЗ, инсультов, заболеваний почек, ассоциированных факторов риска (семейной гиперхолестеринемия), курение, злоупотребление поваренной солью, употребление алкоголя, низкая физическая активность, храп, эпизоды ночного апноэ, наличие эректильной дисфункции, АГ во время беременности, ранняя менопауза (<45 лет). Уточнялось наличие в анамнезе признаков бессимптомного ПОМ, ССЗ, ЦВЗ, ХБП, вторичных форм АГ, СД.

Анамнез заболевания предполагал сбор информации относительно давности, характере протекания заболевания, уровнях АД, предшествующем лечении, приверженности антигипертензивной терапии и переносимости препаратов. Уделялось внимание данным о предшествующих обследованиях, госпитализациях, сопутствующих заболеваниях и приеме любых других лекарственных препаратов, в том числе и гормональной заместительной терапии.

Все больные подвергались физикальному обследованию. На основании полученных данных о росте и массе тела пациента рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела [кг]}}{\text{рост[м}^2\text{]}}.$$

Критерием ожирения являлись значения ИМТ ≥ 30 кг/м². Стратификация проводилась согласно критериям ВОЗ (1995):

- дефицит массы тела ($< 18,50$ кг/м²);
- нормальная масса тела (18,50-24,9 кг/м²);
- избыточная масса тела (25,00-29,9 кг/м²);
- ожирение 1 степени (30,00-34,9 кг/м²);
- ожирение 2 степени (35,00-39,9 кг/м²);
- ожирение 3 степени ($\geq 40,00$ кг/м²) [221].

Наличие абдоминального ожирения оценивали с учетом показателя окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин; определяли ЧСС в покое [1, 150].

С целью выявления ПОМ проводилась пальпация и аускультация сердца, сонных и почечных артерий, пальпация периферических артерий, определение уровня АД. Для выявления гипертонической ретинопатии врачом-офтальмологом проводилась фундоскопия. В ходе физикального обследования устанавливалось наличие симптомов, характерных для вторичных форм АГ.

Степень, стадия АГ и уровень ССР устанавливались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества по ведению АГ у взрослых 2020 года [1]. Так, степень АГ определялась исходя из уровня АД по результатам трехкратного его измерения в положении пациента сидя спустя 5 минут отдыха. Измерения проводились аускультативным методом с интервалом в 1-2 минуты, регистрировался уровень АД, являющийся средним от двух последних измерений. При первичном осмотре измерение проводилось на обеих верхних конечностях, в дальнейшем – на той руке, на которой определяются более высокие значения АД.

Определение стадии заболевания основывалось на наличии ПОМ, АКС, СД и ХБП. Таким образом, 1 стадия предполагала отсутствие ПОМ, 2 – наличие ПОМ, ХБП 3 стадии или СД без поражения органов, 3 – наличие установленного ССЗ, ХБП ≥ 4 стадии или СД с поражением органов. Стратификация ССР

проводилась с учетом уровня АД, наличия факторов риска, ПОМ, АКС, ХБП 3-5 стадий, СД.

Наличие СН с определением стадии, варианта и ФК устанавливалось на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESH) по ведению пациентов с острой и хронической СН 2021 года [73], клинических рекомендаций Российского кардиологического общества 2018 года [62]. Сопутствующий диагноз СД и степень ХБП устанавливалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению указанных категорий больных [31, 54].

2.3 Лабораторные методы

Обследование пациентов проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по ведению пациентов с АГ 2020 года [150]. Так, всем больным с целью исключения вторичной АГ и острого воспалительного процесса проводился клинический анализ крови. Определение уровня глюкозы венозной крови позволяло выявить нарушения углеводного обмена. В качестве скринингового метода для выявления нарушений функции почек всем пациентам проводился общий анализ мочи с микроскопическим исследованием мочевого осадка. На основании данных об уровне креатинина сыворотки крови проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology (СКД-ЕPI) (мл/мин/1,73м²) с использованием рекомендованных калькуляторов. Для стратификации риска и выявления нарушений липидного обмена всем пациентам определялся уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Кроме этого, оценивался уровень электролитов крови (калий, натрий, кальций) и мочевой кислоты [150]. В качестве дополнительного лабораторного метода использовали определение вч-СРБ.

2.3.1 Методика забора материала для исследования сыворотки крови

Забор биологического материала для исследования сыворотки крови проводился согласно действующим методическим рекомендациям [15, 41] на 1-2 сутки госпитализации. Утром (8:00-9:00) натощак путем венепункции из локтевой вены осуществлялся забор крови. Взятие образцов проводилось при соблюдении следующих условий:

- отсутствие клинических признаков острой респираторной вирусной инфекции;
- нормальная температура тела (36,0-37,0 °С);
- исключение приема алкоголя и пищи, курения непосредственно перед процедурой взятия крови.

После 15-минутного периода отдыха в сидячем положении, у пациентов проводился забор образцов венозной крови. Для достижения поставленной цели использовались пластиковые пробирки с клот-активатором и разделительным гелем Improvacuter (Jiangxi Hongda) объемом 5 мл, двусторонние иглы для вакуумного забора крови с визуальной камерой (Jiangxi Hongda), стандартные пластиковые переходники-держатели с резьбой для двусторонних игл (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd.). После получения образца крови, согласно инструкции по работе с вакуумными пробирками [41], проводилось аккуратное (5-8-кратное) переворачивание пробирки и отстаивание при комнатной температуре в течение 30 минут до образования кровяного сгустка.

Для получения сыворотки крови проводилось центрифугирование полученных образцов в течение 15 минут на скорости минимум 3000 оборотов в минуту (на оборудовании – центрифуга лабораторная (ОПн-3)). Затем с помощью механического дозатора пипеточного одноканального Thermo Scientific серии «Лайт» полученная сыворотка помещалась в пластиковые конические неградуированные микропробирки Эппендорф объемом 0,5 мл. В дальнейшем образцы сыворотки крови замораживались и хранились при постоянной

температуре $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (для анализа на вч-СРБ не более 6 месяцев, для определения уровня МК не более 1 месяца).

Дальнейший анализ полученных образцов сыворотки крови проводился в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология и генетика» Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского») (заведующий лабораторией – ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, д. м. н. А. И. Гордиенко).

2.3.2 Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови

Уровень вч-СРБ определялся путем проведения твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный», А-9002 (РУ № РЗН 2016/3872), производитель Акционерное общество «Вектор-Бест» (Россия). Чувствительность метода: 0,05 МЕ/л, диапазон измерений: 0-10 МЕ/л.

Исследование проводилось на анализаторе иммунологическом Multiskan FC. Для определения содержания вч-СРБ в одном образце требовалось 10 мкл сыворотки крови. Для этого предварительно проводилось размораживание образцов и разведение 1:100 с использованием раствора для разведения сывороток. Разбавленные образцы подвергались анализу в течение часа после разведения. Приготовление промывочного раствора проводилось путем разведения входящего в набор концентрата фосфатно-солевого буферного раствора с твином в соотношении 1:25. Кроме этого, были готовы к использованию и не нуждались в дополнительном разведении 6 калибровочных образцов, контрольный образец, конъюгат, раствор тетраметилбензидина плюс и стоп-реагент.

Дальнейший анализ проводился согласно инструкции к тест-системе по следующему алгоритму:

- внесение в лунки планшета калибровочных и контрольного образцов в объеме 10 мкл, в соответствующие разметке лунки – исследуемых образцов разведенной сыворотки крови в объеме 10 мкл;
- внесение в лунки планшета 100 мкл конъюгата, тщательное перемешивание с использованием термошейкера для иммунопланшетов PST-60HL;
- заклеивание планшета пленкой и инкубирование в условиях термостата при температуре 37 °С в течение 45 минут;
- 5-кратное промывание планшета промывочным раствором (внесение минимум 350 мкл жидкости в каждую лунку в процессе каждой промывки) с использованием промывателя микропланшетного для ИФА W600;
- внесение в каждую лунку планшета 100 мкл раствора тетраметилбензидина плюс;
- заклеивание планшета пленкой и инкубирование в темном месте при температуре 18-25 °С на протяжении 25 минут;
- внесение в каждую лунку планшета 100 мкл стоп-реагента;
- измерение оптической плотности спустя 2 минуты после внесения стоп-реагента с использованием планшетного фотометра Multiskan FC в двухволновом режиме: основной фильтр – 450 нм, референс-фильтр – в диапазоне 620-655 нм.

2.3.3 Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови

Уровень МК в сыворотке крови определялся ферментативным колориметрическим методом с помощью набора реагентов «Мочевая кислота-Ново (жидкая форма) (200)» для определения концентрации МК в сыворотке, плазме крови и моче ферментативным методом, В-8098 (РУ № РЗН 2017/6071), производитель Акционерное общество «Вектор-Бест» (Россия). Набор состоял из раствора реагента и калибратора, готовых к использованию и не требующих

разведения. Исследование проводилось с использованием спектрофотометра UV/VIS NanoPhotometer™ P 360. Для проведения одного определения уровня МК требовалось 25 мкл сыворотки крови.

При проведении анализа использовался следующий алгоритм действий:

- доведение температуры рабочего реагента до температуры анализа (37°C);
- приготовление калибровочной пробы из расчета 1000 мкл реагента и 25 мкл калибратора;
- приготовление опытных проб из расчета 1000 мкл реагента и 25 мкл сыворотки крови;
- перемешивание и инкубация проб при температуре 37°C в течение 5 минут, учитывать, что окраска стабильна в течение 30 минут;
- измерение оптической плотности опытных (E) и калибровочной (E_k) проб против рабочего реагента с использованием спектрофотометра UV/VIS NanoPhotometer™ P 360 при длине волны – 520 нм;
- расчет концентрации МК (C) в анализируемом образце в мкмоль/л по формуле:

$$C = \frac{E}{E_k} \times 500,$$

где C – концентрация МК, мкмоль/л;

E – оптическая плотность опытных образцов, Б;

E_k – оптическая плотность калибровочной пробы, Б;

500 – концентрация МК в калибраторе, мкмоль/л.

За референсные значения, согласно прилагаемой к набору реагентов инструкции, были приняты следующие показатели уровня МК:

- женщины 140-310 мкмоль/л;
- мужчины 200-420 мкмоль/л.

2.4 Инструментальные методы исследования

2.4.1 Электрокардиография

С целью оценки ЧСС, водителя ритма, выявления нарушений ритма и проводимости, признаков гипертрофии миокарда, ишемических и рубцовых изменений всем пациентам при поступлении на стационарное лечение проводилась стандартная ЭКГ в 12 отведениях. Исследование проводилось на аппарате ESOATE P80 (Италия).

2.4.2 Эхокардиография

Всем испытуемым в условиях стационарного лечения проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Samsung Medison SonoAce R7 (Samsung Medison Co., Ltd., Республика Корея) в М и В режимах, с использованием импульсно-волновой и постоянно-волновой доплерографии. Методика проведения процедуры была общепринятой, эхоКГ проводилась в стандартных эхокардиографических доступах, определялись следующие морфометрические параметры: диаметр аорты, левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщина МЖП. Визуализация структур сердца и морфометрия проводилась в 2-мерном режиме в течение нескольких сердечных циклов. Объем ЛП рассчитывался с помощью метода «площадь–длина», а также на основании модифицированного метода Симпсона и индексировался по площади поверхности тела ($\text{мл}/\text{м}^2$); нормальная величина индексированного объема ЛП не превышала $34 \text{ мл}/\text{м}^2$ [164].

Систолическая функция ЛЖ оценивалась путем использования бипланового метода дисков (по модифицированному правилу Симпсона из апикальных четырех- и двухкамерной позиций) [49].

Для оценки диастолической функции левого желудочка, ввиду отсутствия режима тканевой доплерографии, использовались показатели трансмитрального кровотока (максимальная скорость раннего наполнения – пик E, максимальная скорость позднего предсердного наполнения – пик A, соотношение максимальных скоростей E/A, время замедления пика E (DT) и время изоволюмического расслабления [49, 237].

Стратификация E/A проводилась согласно следующему алгоритму:

- «супернормальная» диастолическая функция ($E/A > 2$) у молодых пациентов при условии нормальной структуры сердца;
- границы нормальной диастолической функции классифицированы по возрастным группам согласно модифицированному определению S. Nagueh для E/A: 16-20 лет ($< 0,98, > 2,78$), 21-40 лет ($< 0,73, > 2,33$), 41-60 лет ($< 0,78, > 1,78$), старше 60 лет ($< 0,78, > 1,78$) [238];
- диастолическая дисфункция 1 степени (нарушенное расслабление ЛЖ; давление наполнения ЛЖ нормальное или незначительно повышено) ($E \leq A$);
- диастолическая дисфункция 2 степени (псевдонормальный тип; структурные изменения сердца (ГЛЖ, дилатация ЛЖ, увеличение объема ЛП), снижении ФВ, либо у пациентов старше 65 лет, когда $E > A$ и DT менее 200 мс);
- диастолическая дисфункция 3 степени (рестриктивный тип) ($E/A > 2$).

В проведенном исследовании у пациентов выявлены нормальный тип диастолической функции, 1 и 2 степени диастолической дисфункции. В дальнейшем анализе больные классифицированы на две группы: имеющие нормальную диастолическую функцию сердца и диастолическую дисфункцию (суммарно 1 и 2 степеней).

Проводился расчет индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по формуле, предложенной American Society of Echocardiography (ASE) [49] и рекомендованной действующими руководствами по диагностике АГ [1, 150]:

$$\text{ИММЛЖ} = 0,8 \times 1,04 \times \left[(\text{МЖП}_d + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ}_d)^3 - \text{КДР}^3 \right] + 0,6,$$

где МЖП_d – толщина МЖП в конце диастолы, мм;

КДР – КДР ЛЖ, мм,

ТЗСЛЖ_д – толщина ЗСЛЖ (нижне-латеральной стенки ЛЖ) в конце диастолы, мм.

Интерпретация полученных данных о наличии ГЛЖ проводилась в соответствии с действующими рекомендациями [49, 237]:

- мужчины >115 г/м²,
- женщины >95 г/м².

2.4.3 Суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы

Суточное мониторирование АД и ЭКГ с оценкой вариабельности АД и сердечного ритма проводилось как на стационарном этапе обследования, так и однократно повторно – на амбулаторном. Использовался комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Медиком-комби» МД-01М (ООО «Медиком», Россия). Запись и анализ ЭКГ производился в трёх модифицированных отведениях (V1, V5, III) с использованием 5-ти электродного кабеля. Размер манжеты подбирался в соответствии с окружностью плеча пациента. С помощью радиоинтерфейса Bluetooth дистанционно проводились программирование аппарата, контроль качества наложения электродов, записи ЭКГ и показателей АД. Исследование не требовало специальной подготовки и проводилось в течение 24 часов, в течение которых испытуемым предлагалось вести привычный образ жизни. Кроме этого, рекомендовалось вести дневник наблюдения, в котором пациент регистрировал время начала и окончания физических нагрузок, эпизодов эмоционального перенапряжения, отдыха, приемов пищи, сна, возникновения жалоб.

Анализ полученных данных проводился с помощью прилагаемого программного обеспечения. Так, обработка данных суточного мониторирования ЭКГ состояла в определении ЧСС, водителя ритма, идентификации нарушений

ритма и проводимости, выявлении эпизодов бради- и тахикардии, смещений сегмента ST ишемического генеза.

Анализ ВРС включал оценку временных и спектральных характеристик. Среди временных показателей:

- стандартное отклонение RR интервалов (оценивает полный массив кардиоинтервалов и отражает суммарную ВРС) – SDNN (мс);

- стандартное отклонение средних интервалов RR на всех 5-минутных сегментах записи ЭКГ (характеризует ВРС с большей длительностью циклов) – SDNNi (мс);

- среднеквадратическое отклонение разницы последовательных интервалов RR (отражает ВРС с малой длительностью циклов и характеризует тонус парасимпатической нервной системы) – rMSSD (мс);

- процент смежных интервалов RR, разница между которыми составляет больше 50 мс (отражает ВРС с малой длительностью циклов и характеризует тонус парасимпатической нервной системы) – pNN50 (%).

Спектральные параметры включали:

- суммарную мощность спектра (измеряется в частотном диапазоне 0,4 Гц и отражает общую активность ВРС) – TP (мс²);

- мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц, отражает симпатический тонус вегетативной нервной системы и активность гуморальных воздействий) – ОчНЧ (мс²);

- мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц, отражает симпатический тонус вегетативной нервной системы) – НЧ (мс²);

- мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц, отражает парасимпатический тонус вегетативной нервной системы) – ВЧ (мс²);

- соотношение мощностей спектра на низких и высоких частотах (отражает баланс вегетативной нервной системы: симпатический / парасимпатический) – НЧ/ВЧ (ус. е.).

Суточный мониторинг АД предполагал автоматическую регистрацию показателей каждые 15 минут в дневное (7:00-22:00) и каждые 30 минут в ночное

время суток (22:00-7:00). Пациенту сообщалось о необходимых действиях при нагнетании воздуха в манжету, а именно: остановиться при ходьбе или выполнении какой-либо работы на период измерения, и расслабить руку, на которой установлена манжета. Анализировались следующие параметры:

- средний уровень САД (Ср САД) и ДАД (Ср ДАД) в течение суток, в ночные и дневные часы;
- вариабельность показателей САД и ДАД в дневное и ночное время суток, рассчитываемая как среднеквадратическое отклонение средних величин САД и ДАД в указанные периоды времени;
- степень ночного снижения АД (СНС АД) (показатель рассчитывался отдельно для САД и ДАД). Формула расчета:

$$\text{СНС АД} = \frac{\text{Ср АД днем} - \text{Ср АД ночью}}{\text{Ср АД днем}} \times 100\%$$

В зависимости от СНС АД, согласно действующим рекомендациям [37], пациенты разделялись на группы по суточному профилю АД:

- dipper – достаточное (физиологическое) снижение АД в ночные часы (СНС АД 10-20%);
- non-dipper – недостаточная СНС АД в ночные часы (0-10%);
- over-dipper – избыточное снижение АД в ночные часы (>20%);
- night-reacker – подъем АД в ночные часы (<0%).

2.4.4. Респираторная полиграфия сна

Портативное диагностическое регистрирующее устройство Alice PDx RESPIRONICS (Respironics Inc., США) использовалось для респираторной полиграфии сна [17, 112]. Исследование проводилось в ночные часы (22:00-8:00) в стационарных условиях на 2-3 сутки госпитализации. При исследовании учитывались следующие противопоказания:

- психические расстройства;

– невозможность носового дыхания (заложенность носа в результате ОРВИ, аллергический ринит, искривление носовой перегородки).

Перед исследованием исключалось применение пациентом ряда лекарственных препаратов: антидепрессантов, снотворных, антигистаминных, транквилизаторов, нейролептиков. Ограничивалось употребление алкоголя, кофеин-содержащих продуктов (крепкий чай, кофе, шоколад и др.), курение. Пациенты предупреждались о необходимости очистить ногтевые пластины от лака. Перед проведением исследования выполнялся тщательный сбор анамнеза, оценка дневной сонливости по шкале Epworth, расчет ИМТ.

Для выявления дыхательных расстройств во время сна с помощью специальных датчиков непрерывно оценивались следующие параметры:

- частота дыхания и храп (датчик орального термистора);
- назальный поток воздуха (датчик назальной канюли);
- сатурация и пульс (датчик пульсовой оксиметрии);
- торакальные движения (с помощью ремня, закрепленного на грудной клетке, и датчика дыхательных усилий);
- абдоминальные движения (с помощью ремня, закрепленного на животе и датчика дыхательных усилий);

1. положения тела пациента во сне (датчик актиграфии).

Первичная обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Sleepwar. Полученные результаты интерпретировались на основании действующих рекомендаций [17, 112, 272]. Дифференциальная диагностика между СОАС и центральным апноэ проводилась на основании данных о респираторных усилиях дыхательной мускулатуры во время эпизодов апноэ и гипопноэ. Так, согласно рекомендациям American Academy of Sleep Medicine (AASM), следующим образом классифицировались выявленные дыхательные нарушения:

Индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ) – характеризует частоту эпизодов апноэ и гипопноэ в час анализируемой записи, свободной от артефактов

Апноэ – отсутствие воздушного потока, регистрируемого датчиком назальной канюли, на период более 10 секунд.

Гипопноэ – снижение скорости назального потока менее 50-70% от базального уровня продолжительностью 10 и более секунд с последующим эпизодом десатурации на 4% и более от текущего значения.

Индекс десатурации – среднее число эпизодов апноэ в течение 1 часа сна, сопровождающегося снижением уровня оксигенации артериальной крови на 4% и более от текущего значения [112].

В зависимости от ИАГ, устанавливалась степень СОАС. А именно:

- легкая степень – ИАГ 5-15 эпизодов/ час;
- средняя степень – ИАГ 15-30 эпизодов/ час;
- тяжелая степень – более 30 эпизодов/ час [112].

2.4.5 Компьютерная капилляроскопия

Оценка состояния микроциркуляторного русла проводилась с использованием компьютерного капилляроскопа для неинвазивного исследования микроциркуляции для оценки параметров капилляров, кровотока и агрегатов форменных элементов крови КК4-01-«ЦАВ», производитель Акционерное общество Центр «АНАЛИЗ ВЕЩЕСТВ», Россия.

Температура воздуха в помещении, где проводилась процедура, составляла 20-25°C, относительная влажность – до 80%. Исследование проводилось в утреннее время (8:00-10:00), натощак, при соблюдении ряда условий. Среди них:

- исключение употребления избыточного количества жидкости, курения, приема алкоголя и кофеин-содержащих напитков перед исследованием;
- исключение травматизации кожи пальцев (маникюр, воздействие бензина, ацетона, стирального порошка, соды, лака и прочих едких и абразивных веществ).

Процедура проводилась после 15-минутного периода отдыха пациента в положении сидя. Перед исследованием на область ногтевого валика безымянного пальца правой кисти на 5 минут помещался ватный тампон, смоченный 96%

раствором этилового спирта, что позволяло повысить оптическую прозрачность надкапиллярной зоны. Во время капилляроскопии испытуемый находился в удобной позе в сидячем положении, исследуемая рука освобождалась от колец, браслетов и стесняющей одежды. Непосредственно перед исследованием на эпонихий безымянного пальца правой кисти наносилось несколько капель иммерсионного масла (кедрового) для выравнивания оптических свойств. Ладонь помещается на соответствующую опору капилляроскопа, а выбранный для исследования палец – в ложе под объектив прибора.

Обзорное исследование проводилось под 200-кратным увеличением, детализированное – под 400-кратным, записывались 15-секундные видеоролики. Обработка первичной информации проводилась с помощью прилагаемого программного обеспечения. Оценка параметров микроциркуляции проводилась согласно следующему алгоритму:

1. Под увеличением $\times 200$ в режиме «стоп-кадр» оценивались следующие характеристики:

- ЛПКС – не менее чем в 5 п.з.;
- площадная плотность капиллярной сети (ППКС) – не менее чем в 3 п.з.;
- ширина периваскулярной зоны (ПВЗ) – не менее чем в 5-7 капиллярах;
- предварительная оценка морфологических параметров капилляров.

2. Под 400-кратным увеличением выбирались зоны с достаточной визуализацией и оценивались:

- в режиме «стоп-кадр» - процентное соотношение типов капилляров (в 3-5 п.з., но не менее чем в 50 капиллярах);
- в режимах «стоп-кадр» и «просмотр» диаметры отделов и линейная скорость кровотока в артериальном (АО) и венозном отделах (ВО);
- наличие агрегатов эритроцитов.

Нормативные параметры микроциркуляции в сосудах кисти приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Основные нормативные параметры микроциркуляции кисти, определяемые с помощью компьютерного капилляроскопа

| Показатели капилляроскопии | Мужчины | Женщины |
|--|-----------------|---------|
| 1. ЛПКС, на 1 мм | 7-11 (до 14) | |
| 2. ППКС | 30-50 | |
| 3. Ширина ПВЗ, мкм | 80-100 (до 120) | |
| 4. Диаметры капилляра по отделам: | | |
| • АО, мкм; | 8-10 | |
| • переходный (ПО), мкм; | 11-15 | |
| • ВО, мкм. | 11-14 | |
| 5. Линейная скорость капиллярного кровотока по отделам | | |
| • АО, мкм/с; | 600-800 | 500-700 |
| • ВО, мкм/с. | 500-700 | 400-600 |
| 6. Наличие агрегатов, %. | 0-5 | 5-10 |
| 7. Процентное соотношение типов капилляров, % | | |
| • шпильки | 85-100 | |
| • извитые | 0-15 | |
| • клубочки | 0 | |
| • другие | 0-1 | |

2.5 Шкалы и опросники

2.5.1 Шкала сонливости Эпфорт

Использование опросника шкалы сонливости Эпфорта рекомендовано последними руководствами по изучению АГ в качестве скринингового метода выявления одной из распространенных причин симптоматической АГ – СОАС. В частности, данная методика должна использоваться у пациентов с избыточной массой тела, жалующихся на прерывистый ночной храп, эпизоды остановки

дыхания во сне, никтурию, повышенную дневную сонливость и головные боли, возникающие в утренние часы [1, 150].

Пациентам предлагалось представить себя в восьми ситуациях и, используя 3-бальную шкалу оценивания, максимально точно охарактеризовать возникающее в указанных условиях чувство сонливости:

- 0 баллов – никогда бы не заснул;
- 1 балл – очень небольшая вероятность того, что я засну;
- 2 балла – вероятно, я засну или задремлю;
- 3 балла – большая вероятность того, что я засну.

В проведенном исследовании тестирование с использованием данной шкалы проводилось однократно перед процедурой респираторной полиграфии сна. Интерпретация набранных баллов проводилась следующим образом:

- 0-6: нормальный сон, нормальная дневная сонливость;
- 7-8: умеренная дневная сонливость;
- 9-24: патологическая дневная сонливость [179].

2.5.2 Опросник качества жизни SF-36

Данный опросник использовался для оценки качества жизни пациентов с АГ и для сравнения влияния различных стратегий антигипертензивной терапии на субъективную оценку физического и психологического здоровья. Пациенты, включенные в исследование, тестировались дважды: при поступлении на стационарное лечение (до назначения регулярной антигипертензивной терапии) и амбулаторно спустя 3 месяца на фоне достижения контроля АД.

Опросник включает 36 вопросов, сгруппированных в восемь блоков (шкал):

Физический компонент здоровья:

1. PF (Physical Functioning) – физическое функционирование;
2. RP (Role-Physical Functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;

3. BP (Bodily pain) – интенсивность боли;
4. GH (General Health) – общее состояние здоровья;
Психологический компонент здоровья:
5. VT (Vitality) – жизненная активность;
6. SF (Social Functioning) – социальное функционирование;
7. RE (Role-Emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
8. MH (Mental Health) – психическое здоровье.

Максимальное количество баллов для всех шкал при отсутствии нарушений здоровья составляет 100 баллов. Качество жизни пациента тем выше, чем больше баллов набрано по каждой шкале. Анализ полученных ответов состоял в первоначальной перекодировке ответов и суммации баллов по шкалам с дальнейшей интерпретацией согласно имеющемуся алгоритму [251].

2.6 Методы лечения

Лечение назначалась согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по диагностике и лечению АГ [1]. Со всеми пациентами проводились беседы о необходимости модификации образа жизни, способствующей большему снижению АД, уменьшению потребности в медикаментозной терапии и улучшающей контроль над заболеванием. Так, всем пациентам рекомендовалось:

- ограничить употребление поваренной соли <5 г в сутки, с осторожностью употреблять в продукты с высоким содержанием «скрытой соли»;
- ограничить употребление алкоголя мужчинам до 14 единиц в неделю, женщинам – до 8 (1 единица = 125 мл вина / 250 мл пива);
- соблюдать правила сбалансированного питания (диета с высоким содержанием овощей, бобовых, свежих фруктов, нежирных молочных продуктов, цельнозерновых продуктов, рыбы и ненасыщенных жирных кислот, в частности, оливкового масла);

– контролировать массу тела с целью предотвращения развития ожирения (поддержание ИМТ в пределах 20-25 кг/м² у людей <60 лет; выше у пожилых пациентов; окружности талии <94 см для мужчин и <80 см для женщин);

– соблюдать оптимальный режим физической активности (не менее 30 минут динамических аэробных физических упражнений средней интенсивности (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде или плавание) ежедневно 5-7 дней в неделю);

– отказаться от курения [1, 150].

Медикаментозное лечение включало назначения антигипертензивных препаратов из следующих лекарственных групп: блокаторы РААС (ИАФР или БРА), БКК, тиазидные/тиазидоподобные диуретики. Пациенты распределены на 2 категории: 1 категории (n=96) была назначена двойная антигипертензивная терапия в качестве первой ступени лечения, 2 категории (n=69) – экспериментальная тройная схема лечения в качестве терапии первого шага. Пациентам назначались рациональные рекомендованные комбинации лекарственных препаратов [1, 150].

В лечении 1 категории использовались следующие двойные комбинации: ИАПФ + БКК, ИАПФ + диуретик, БРА + БКК, БРА + диуретик, БКК+ диуретик. Антигипертензивные препараты назначались в дозах, адекватных уровню АД. Через 2-4 недели в зависимости от клинической ситуации проводилась коррекция исходной терапии и повышение дозы используемых антигипертензивных лекарственных средств. При отсутствии возможности повышения дозировки в случае, если пациенту изначально была назначена двойная комбинация в максимально допустимых дозах, проводилось добавление третьего антигипертензивного агента. Дальнейший шаг титрации составлял 2-4 недели.

В группе экспериментального назначения рестартовой тройной гипотензивной терапии применяли следующие сочетания лекарственных средств: ИАПФ + БКК + диуретик, БРА + БКК + диуретик. У всех больных данной когорты в ходе проведенного сбора анамнестических данных был выявлен факт неэффективного применения двух антигипертензивных препаратов в прошлом

(учитывался анамнез назначения блокаторов РААС в сочетании с БКК, или ТД в дозах адекватных степени АГ). Уточнялся период отсутствия специфического медикаментозного лечения до начала исследования, и у всех больных, включенных в данную группу, он составил не менее 1 месяца. Шаг титрации лекарственных препаратов также составлял 2-4 недели.

Выбор режима комбинированной антигипертензивной терапии зависел от конкретной клинической ситуации, особенностей течения основного заболевания, сопутствующей патологии, индивидуальной переносимости, профиля нежелательных лекарственных реакций, а также предпочтений больного, связанных с его личным положительным или отрицательным опытом применения того или иного лекарственного препарата, что способствовало повышению приверженности лечению. Данная стратегия полностью соответствует актуальным клиническим рекомендациям по ведению взрослых пациентов с АГ [1]. Максимальные суточные дозы лекарственных препаратов не превышали рекомендуемые для лечения АГ:

1. ИАПФ: периндоприл (5-10 мг), лизиноприл (5-20 мг), эналаприл (5-40 мг);
2. БРА: валсартан (80-320 мг), лозартан (25-100 мг), азилсартан (40-80 мг);
3. Тиазидные/тиазидоподобные диуретики: индапамид пролонгированного действия (1,5 мг), гидрохлортиазид (12,5-25 мг), хлорталидон (12,5-25 мг);
4. БКК: амлодипин (5-10 мг), лерканидипин (10-20 мг).

Все препараты назначались в свободной комбинации, чтобы повысить доступность для пациента в целях улучшения приверженности терапии. Эффективность вмешательства в обеих группах оценивалась по динамике АД, измеряемого медицинским персоналом в стационарных условиях минимум дважды в сутки (утром и вечером), показателям самомониторинга АД и СМАД в амбулаторных условиях. В ходе исследования спустя 3 месяца от начала лечения оценивалось достижение контроля АД (целевой уровень <140/90 мм рт. ст.) [1, 150]. Также учитывалось число пациентов, достигших показателей АД <130/80 мм рт. ст.

При необходимости усиления тройной антигипертензивной схемы к лечению добавлялся спиронолктон (12,5-25 мг), а при его непереносимости – препарат из группы бета-блокаторов (бисопролол 5-10 мг, карведилол 25-100 мг) или центрального механизма действия (моксонидин 0,2-0,6 мг) [1].

Всем пациентам проводилась коррекция сопутствующих факторов ССР. Назначалась статинотерапия препаратами аторвастатина (20-80 мг) или розувастатина (10-40 мг) в зависимости от исходных показателей липидограммы. Низкодозовая аспирилотерапия (75-100 мг) использовалась с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Так, во 2 группе 2 (3,4%) больных имели в анамнезе указание на перенесенное ОНМК, в 3 группе – 10 (17,5%). В группе рестартовой тройной антигипертензивной терапии у 3 (5,3%) испытуемых ранее было диагностировано заболевание периферических артерий. При наличии сопутствующего сахарного диабета лечение назначалось в соответствии с действующими рекомендациями [54, 70]. Лечение сопутствующей патологии проводилось на основании консультативных заключений смежных специалистов.

2.7 Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel MSO (16.0.12026.20312), MedStatv.5.2., Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США), MedCalc 20.218. Все цифровые данные выражались в единицах международной системы измерений (СИ).

В целях проверки цифровых данных на нормальность применялся критерии Шапиро-Уилка, Хи-квадрат, при значении $p < 0,05$ гипотезу о нормальности распределения отвергали. В качестве описательных статистик в случае нормального распределения данных применялись среднее арифметическое (M), стандартная ошибка среднего (m). В случае альтернативного, а также формального соответствия данных нормальному распределению, использовались

следующие описательные статистики: медиана (Me), квартили (QI – 25% и QIII – 75%).

Для данных с нормальным распределением для оценки уровня различий в уровне признака в двух независимых выборках применялся t-критерий Стьюдента, при наличии альтернативного распределения с целью оценки различий в выраженности центральных тенденций в двух независимых выборках использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных данных трех групп использовался критерий ANOVA Крускала-Уоллиса (p_{mg}). За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p_{mg} < 0,05$.

Для выявления внутригрупповых различий и оценки сдвига в двух зависимых выборках при условии нормального распределения данных применялся критерий Стьюдента. Для данных, характеризующихся распределением, отличным от нормального с этой целью использовался критерий Вилкоксона.

В случаях анализа качественных данных, когда признак имел лишь два значения, для оценки частоты признака и наличия статистически значимых различий использовали критерий «угловое преобразование Фишера» (с учетом поправки Йейтса) и критерий Хи-квадрат соответственно. Для сравнения долей выраженности признака в двух связанных выборках применяли критерий Мак-Немара (с учетом поправки Йейтса). Для оценки эффективности медицинского вмешательства производился расчет отношения шансов с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

В случае, когда необходимо было оценить наличие корреляционной взаимосвязи между рядом параметров, использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r) при нормальном распределении данных, ранговой корреляции Спирмена (ρ) при альтернативном. Для интерпретации уровня выявленных корреляционных связей использовали классификацию Э. В. Ивантер и А. В. Коросова (1992):

- $|R| \geq 0,70$ – тесная;

- $0,70 > |R| \geq 0,50$ – средняя;
- $0,50 > |R| \geq 0,30$ – умеренная;
- $0,30 > |R| \geq 0,20$ – слабая;
- $|R| < 0,20$ – очень слабая [16].

Первичный поиск предикторов неэффективности стартовой двойной антигипертензивной терапии проводился с помощью метода бинарной логистической регрессии. Для предотвращения избыточности модели и улучшения ее качества проводилась проверка предикторов на мультиколлинеарность. С этой целью оценивалась величина ранговой корреляции Спирмена (ρ): при ее величине более 0,70, факторы исключались из исследования. Итоговая модель логистической регрессии построена путем пошагового включения переменных, статистическая значимость модели оценивалась на основании критерия χ^2 Вальда. Для оценки диагностической значимости бинарного классификатора применялся метод анализа ROC-кривых. Для расчета стандартной ошибки площади под кривой использовали метод DeLong, определялся точный биномиальный доверительный интервал для области под кривой. Разделяющее значение количественного признака (вероятности исхода) в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

ГЛАВА 3

ПЕРВИЧНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1 Клиническая характеристика пациентов

Проведен анализ клинического течения АГ у пациентов, включенных в исследование. Категория стартовой двойной антигипертензивной терапии состояла из 96 больных, средний возраст составил $62,12 \pm 1,36$ лет. Гендерный состав испытуемых был следующим: 46 (47,9%) мужчин, 50 (52,1%) женщин. В ходе исследования оценивалась эффективность контроля АД (достижение целевого уровня $<140/90$ мм рт. ст.), что позволило разделить пациентов на стартовой двойной комбинации на следующие подкатегории:

1 подкатегория – 29 (30,2%) человек, достигшие эффективного контроля АД путем назначения двойной антигипертензивной терапии. В дальнейшем анализе данную когорту именуем «1 группа» ($n=29$).

2 подкатегория – 67 (69,8%) пациентов, не достигшие контроля с использованием двух гипотензивных агентов и нуждающиеся в усилении схемы лечения путем добавления третьего агента. У 8 пациентов в указанной когорте, приверженных проводимой терапии, в процессе подбора антигипертензивного лечения выявлена резистентная АГ, характеризующаяся отсутствием возможности достичь целевых уровней АД (менее $140/90$ мм рт. ст.) при назначении трех антигипертензивных препаратов (в т. ч. диуретика) в оптимальных или максимально переносимых дозировках. У пациентов исключены вторичные причины АГ, а отсутствие контроля АД подтверждалось результатами СМАД вне медицинского учреждения, что соответствует критериям резистентной АГ согласно действующим клиническим рекомендациям [1]. Данные пациенты исключались из дальнейшего анализа, как соответствующие критериям исключения. Таким образом, тройная антигипертензивная терапия

привела к контролю АД у 59 больных, которые в дальнейшем именуется «2 группа» (n=59).

Средний возраст пациентов в категории рестартовой тройной антигипертензивной терапии (n=69) составил $58,00 \pm 1,52$ лет, она включала 37 мужчин (53,6%) и 32 женщин (46,4%). При сравнении категорий как по возрасту, так и по полу статистически значимых различий не выявлено ($p=0,059$ и $p=0,589$ соответственно). Медиана продолжительности заболевания для категории двойной терапии на момент госпитализации составила 10 (8; 11) лет, для экспериментальной тройной терапии – $10,25 \pm 0,24$ года ($p=0,281$). У всех больных 2 категории в ходе проведенного сбора анамнестических данных был выявлен факт неэффективного применения двух антигипертензивных препаратов в прошлом (учитывался анамнез назначения блокаторов РААС в сочетании с БКК, или ТД в дозах адекватных степени АГ). Уточнялся период отсутствия специфического медикаментозного лечения до поступления на госпитализацию, и у всех больных, включенных в данную группу, он составил не менее 1 месяца. Шаг титрации лекарственных препаратов составлял 2-4 недели в зависимости от клинической ситуации. 12 больных из указанной когорты не смогли достичь целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.) и нуждались в назначении четвертого лекарственного агента. Эти пациенты исключались из дальнейшего анализа, поскольку классифицировались как имеющие резистентную АГ. Таким образом, тройная антигипертензивная терапия как стратегия первого шага была эффективна у 57 больных, которые участвовали в дальнейшем анализе и именуется «3 группа» (n=57).

Следовательно, резистентная АГ выявлена у 20 пациентов в проведенном исследовании (12,1%), что в целом соответствует данным, отраженным в отечественных клинических рекомендациях по ведению больных с АГ, согласно которым истинная резистентность к антигипертензивной терапии встречается примерно у 10% больных [1, 52]. Пациенты с резистентной АГ исключались из дальнейшего анализа, как соответствующие критериям исключения.

Таким образом, полностью соответствовали критериям включения 145 больных, распределившиеся по группам следующим образом:

1 группа – успешная двойная антигипертензивная терапия (n=29);

2 группа – успешная тройная антигипертензивная терапия (традиционная пошаговая схема лечения) (n=59);

3 группа – успешная тройная антигипертензивная терапия (экспериментальная рестартовая схема лечения) (n=57).

Проведен анализ факторов, влияющих на уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, их распределение представлено в Таблице 3.1.

Так, в группе неответчиков на стартовую двойную комбинацию достоверно чаще встречались такие факторы ССР, как возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), избыточная масса тела и ожирение, гиперурикемия ($p<0,05$). По тем же параметрам отличалась и группа рестартовой тройной антигипертензивной терапии. Дополнительными факторами риска для 3 группы являлись курение, нарушение углеводного обмена (гипергликемия натощак или НТГ) ($p<0,05$). Межгрупповой анализ среди пациентов, получавших тройную антигипертензивную терапию (традиционная схема и экспериментальное лечение) не выявил достоверных различий по частоте встречаемости факторов ССР ($p>0,05$).

Отдельное внимание стоит уделить величине ИМТ, который составил в 1 группе 28,4 (26,7; 29,4) кг/м², во 2 группе 30,05±0,74 кг/м². Так несмотря на то, что пациентов с ожирением во 2 группе было значительно больше, чем в группе эффективного контроля АД, выборки были статистически однородны по величине ИМТ. При этом в группе начальной тройной терапии средняя величина ИМТ равнялась 30,88±0,66 кг/м², что достоверно выше, чем в группе эффективной двойной терапии ($p=0,010$) и сопоставимо с традиционной тройной комбинацией ($p=0,403$). Данные представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.1 – Частота встречаемости факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск, абсолютное число (%)

| Факторы риска | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Мужской пол | 14 (48,3) | 27 (45,8) $p_1=0,997$ | 30 (52,6) $p_2=0,879, p_3=0,580$ |
| | $p_{mg}=0,758$ | | |
| Возраст | 8 (27,6) | 32 (54,2) $p_1=0,033$ | 33 (57,9) $p_2=0,015, p_3=0,835$ |
| | $p_{mg}=0,022$ | | |
| Курение | 9 (31,0) | 22 (37,3) $p_1=0,735$ | 32 (56,1) $p_2=0,048, p_3=0,065$ |
| | $p_{mg}=0,039$ | | |
| Дислипидемия | 26 (89,7) | 52 (88,1) $p_1=0,885$ | 55 (96,5) $p_2=0,428, p_3=0,182$ |
| | $p_{mg}=0,238$ | | |
| Нарушение углеводного обмена | 6 (20,7) | 25 (42,4) $p_1=0,078$ | 30 (52,6) $p_2=0,009, p_3=0,358$ |
| | $p_{mg}=0,018$ | | |
| Избыточная масса тела | 23 (79,3) | 21 (35,6) $p_1<0,001$ | 24 (42,1) $p_2=0,002, p_3=0,598$ |
| | $p_{mg}<0,001$ | | |
| Ожирение 1 степени | 4 (13,8) | 17 (28,8) $p_1=0,198$ | 21 (36,8) $p_2=0,048, p_3=0,470$ |
| | $p_{mg}=0,084$ | | |
| Ожирение 2 степени | 1 (3,4) | 9 (15,3) $p_1=0,200$ | 6 (10,5) $p_2=0,474, p_3=0,631$ |
| | $p_{mg}=0,248$ | | |
| Ожирение 3 степени | 0 (0,0) | 3 (5,1) $p_1=0,542$ | 2 (3,5) $p_2=0,793, p_3=0,970$ |

| | | | |
|------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------------------|
| | $p_{mg}=0,470$ | | |
| Ожирение (сумма) | 5 (17,2) | 29 (49,2) $p_1=0,008$ | 29 (50,9) $p_2=0,005, p_3=1,000$ |
| | $p_{mg}=0,006$ | | |
| Абдоминальное ожирение | 21 (72,4) | 41 (69,5) $p_1=0,974$ | 42 (73,7) $p_2=0,896, p_3=0,796$ |
| | $p_{mg}=0,878$ | | |
| Семейный анамнез | 13 (44,8) | 33 (55,9) $p_1=0,452$ | 36 (63,2), $p_2=0,164, p_3=0,547$ |
| | $p_{mg}=0,267$ | | |
| Гиперурикемия | 15 (51,7) | 45 (76,3) $p_1=0,038$ | 43 (75,4) $p_2=0,048, p_3=0,912$ |
| | $p_{mg}=0,037$ | | |
| Ранняя АГ в семье | 10 (34,5) | 23 (39,0) $p_1=0,862$ | 17 (29,8) $p_2=0,847, p_3=0,107$ |
| | $p_{mg}=0,584$ | | |
| Ранняя менопауза | 5 (33,3) | 13 (40,6) $p_1=0,876$ | 10 (37,0) $p_2=0,925, p_3=0,991$ |
| | $p_{mg}=0,886$ | | |
| Гиподинамия | 15 (51,7) | 26 (44,1) $p_1=0,654$ | 28 (49,1) $p_2=1,000, p_3=0,720$ |
| | $p_{mg}=0,761$ | | |
| ЧСС выше 80 уд/мин | 9 (31,0) | 17 (28,8) $p_1=0,974$ | 25 (43,9) $p_2=0,360, p_3=0,136$ |
| | $p_{mg}=0,207$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Таблица 3.2 – Анализ величины индекса массы тела у пациентов с артериальной гипертензией¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------------------|------------------------|-------------------------------------|--|
| ИМТ, кг/м ² | 28,4 (26,7; 29,4) | 30,05±0,74 p ₁ =0,267 | 30,88±0,66 p ₂ =0,010, p ₃ =0,403 |
| | p _{mg} =0,069 | | |

Примечания:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
2. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
3. p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
4. p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
5. p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

По частоте встречаемости жалоб группы испытуемых были однородны ($p > 0,05$). Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на головокружение, головную боль диффузного, давящего характера, локализирующуюся преимущественно в затылочной области, общую слабость и повышенную утомляемость. Больше половины больных отмечали наличие тошноты, ощущение шума в голове и звона в ушах, одышки при физической нагрузке, отечность нижних конечностей, в той или иной степени, усиливающуюся к вечеру и уменьшающуюся при пробуждении после ночного сна. Наиболее редкими жалобами выступали ощущение покраснения, чувство жара и прилива крови к лицу, ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца, нелокализованные колюще-режущие боли в области сердца без четкой связи с физической нагрузкой, расстройства сна различного характера (повышенная сонливость, бессонница, раннее утреннее пробуждение). Анализ частоты встречаемости жалоб у пациентов с АГ представлен в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Анализ частоты встречаемости жалоб у пациентов с артериальной гипертензией, абсолютное число (%)

| Жалобы | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|---------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Тошнота | 15 (51,7) | 35 (59,3) $p_1=0,655$ | 24 (42,1) $p_2=0,537, p_3=0,095$ |
| | $p_{mg}=0,179$ | | |
| Покраснение лица и чувство жара | 6 (20,7) | 13 (22,0) $p_1=0,897$ | 13 (22,8) $p_2=0,960, p_3=0,903$ |
| | $p_{mg}=0,975$ | | |
| Головная боль | 27 (93,1) | 55 (93,2) $p_1=0,668$ | 51 (89,5) $p_2=0,878, p_3=0,699$ |
| | $p_{mg}=0,731$ | | |
| Головокружение | 29 (100,0) | 55 (93,2) $p_1=0,374$ | 54 (94,7) $p_2=0,525, p_3=0,964$ |
| | $p_{mg}=0,371$ | | |
| Шум в голове, звон ушах | 18 (62,1) | 46 (78,0) $p_1=0,187$ | 44 (77,2) $p_2=0,221, p_3=0,903$ |
| | $p_{mg}=0,229$ | | |
| Мелькание мушек перед глазами | 10 (34,5) | 30 (50,8) $p_1=0,222$ | 21 (36,8) $p_2=0,984, p_3=0,183$ |
| | $p_{mg}=0,203$ | | |
| Сердцебиение | 9 (31,0) | 18 (30,5) $p_1=0,846$ | 17 (29,8) $p_2=0,896, p_3=0,904$ |
| | $p_{mg}=0,993$ | | |
| Кардиалгия | 4 (13,8) | 3 (5,1) $p_1=0,318$ | 4 (7,0) $p_2=0,529, p_3=0,964$ |
| | $p_{mg}=0,342$ | | |
| Одышка | 15 (51,7) | 37 (62,7) $p_1=0,451$ | 35 (61,4) $p_2=0,530, p_3=0,964$ |

| | | | |
|---------------------------------|-----------|--------------------------|-------------------------------------|
| | | $p_{mg}=0,590$ | |
| Диссомния | 8 (27,6) | 22 (37,3) $p_1=0,508$ | 27 (47,4) $p_2=0,125, p_3=0,363$ |
| | | $p_{mg}=0,190$ | |
| Общая слабость, утомляемость | 27 (93,1) | 57 (96,6) $p_1=0,844$ | 54 (94,7) $p_2=0,857, p_3=0,970$ |
| | | $p_{mg}=0,756$ | |
| Отеки | 13 (44,8) | 23 (39,0) $p_1=0,770$ | 29 (50,9) $p_2=0,763, p_3=0,271$ |
| | | $p_{mg}=0,436$ | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Проведен объективный осмотр больных, выделены основные патологические проявления, характерные для больных кардиологического профиля, что отражено в Таблице 3.4.

Физикальное обследование позволило выявить такие изменения, как признаки сердечной недостаточности (по малому и большому кругам кровообращения), поражение клапанного аппарата сердца и атеросклеротические изменения аорты, увеличение размеров сердца. Статистически значимым являлось расширение границ относительной сердечной тупости влево у пациентов на рестартовой тройной антигипертензивной терапии по сравнению с группой успешной двойной терапии ($p=0,044$), тогда как по всем другим параметрам группы были однородны ($p>0,05$).

Таблица 3.4 – Данные физикального обследования, абсолютное число (%)

| Физикальные данные | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|--|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Ослабление дыхания в нижних отделах легких | 9 (31,0) | 21 (35,6) $p_1=0,854$ | 22 (38,6) $p_2=0,651, p_3=0,888$ |
| | $p_{mg}=0,786$ | | |
| Расширение ГОСТ влево | 12 (41,4) | 35 (59,3) $p_1=0,174$ | 38 (66,7) $p_2=0,044, p_3=0,532$ |
| | $p_{mg}=0,079$ | | |
| Систолический шум над аортой | 6 (20,7) | 20 (33,9) $p_1=0,304$ | 22 (38,6) $p_2=0,152, p_3=0,740$ |
| | $p_{mg}=0,245$ | | |
| Акцент 2-го тона над аортой | 19 (65,5) | 34 (57,6) $p_1=0,633$ | 36 (63,2) $p_2=0,984, p_3=0,676$ |
| | $p_{mg}=0,728$ | | |
| Пастозность/ отечность голеней | 5 (17,2) | 14 (23,7) $p_1=0,676$ | 16 (28,1) $p_2=0,402, p_3=0,749$ |
| | $p_{mg}=0,538$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Сравнение первичных показателей АД и ЧСС у пациентов позволило выявить ряд отличий. Так, при сравнении ответчиков и не-ответчиков на стартовую двойную комбинацию установлены более высокие уровни САД у пациентов, нуждавшихся в добавлении третьего препарата для достижения эффективного контроля АД ($p=0,002$). При этом пациенты из группы рестартовой тройной антигипертензивной терапии имели значительно более высокие уровни как САД, так и ДАД по сравнению с 1 и 2 группой. Межгрупповой анализ

больных, получавших тройную комбинацию, выявил более высокий уровень ЧСС у пациентов на начальной тройной терапии (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Показатели офисного артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертензией¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|-----------------|------------------------|---|--|
| ЧСС, уд/минуту | 76,97±1,90 | 72 (64; 80) p ₁ =0,210 | 78,25±1,24 p ₂ =0,563, p ₃ =0,018 |
| | p _{mg} =0,058 | | |
| САД, мм рт. ст. | 162,60±1,73 | 170 (165; 170) p ₁ =0,002 | 170 (165; 180) p ₂ <0,001, p ₃ =0,006 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| ДАД, мм рт. ст. | 103,30±1,41 | 105 (100; 110) p ₁ =0,498 | 110 (105; 115) p ₂ =0,001, p ₃ =0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Проанализированы данные лабораторных исследований (Таблица 3.6). Выявлены различия в уровнях глюкозы крови, мочевой кислоты, ЛПВП и вч-СРБ. Так, в группе рестартовой тройной антигипертензивной терапии по сравнению с группой эффективной двойной комбинации был достоверно выше средний уровень гликемии (p=0,004) и ЛПВП (p=0,018). Наиболее низкий уровень уратов крови отмечался среди ответчиков на стартовую двойную комбинацию, тогда как в группе неответчиков и рестартовой тройной терапии он был значительно выше (p=0,028 и p=0,003 соответственно). Наиболее высокий уровень вч-СРБ как

маркера неспецифического воспаления отмечался в 3 группе, и был достоверно выше при сравнении с 1 и 2 группой ($p=0,013$ и $p=0,031$ соответственно).

Таблица 3.6 – Основные лабораторные биохимические показатели¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------------------------|-----------------|-----------------------------------|---|
| Сахар крови, ммоль/л | 5,16±0,12 | 5,4 (4,8; 6,0) $p_1=0,218$ | 5,7 (4,8; 6,5), $p_2=0,044, p_3=0,204$ |
| | $p_{mg}=0,100$ | | |
| Креатинин, мкмоль/л | 101,40±2,09 | 99,93±2,56 $p_1=0,654$ | 106,80±2,65 $p_2=0,113, p_3=0,064$ |
| | $p_{mg}=0,122$ | | |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,16±0,23 | 6,09±0,18 $p_1=0,811$ | 5,78±0,17 $p_2=0,187, p_3=0,218$ |
| | $p_{mg}=0,330$ | | |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,90±0,22 | 3,86±0,16 $p_1=0,881$ | 3,64±0,14 $p_2=0,301, p_3=0,305$ |
| | $p_{mg}=0,494$ | | |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,20±0,07 | 1,31±0,04 $p_1=0,165$ | 1,42±0,05 $p_2=0,018, p_3=0,219$ |
| | $p_{mg}=0,037$ | | |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,79±0,09 | 1,81±0,06 $p_1=0,661$ | 1,6 (1,2; 2,0) $p_2=0,418, p_3=0,145$ |
| | $p_{mg}=0,335$ | | |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 386,80±11,75 | 426 (377,3; 486,1) $p_1=0,028$ | 441,30±13,82 $p_2=0,003, p_3=0,527$ |
| | $p_{mg}=0,026$ | | |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 15,97±0,45 | 14,9 (13,7; 16,8) $p_1=0,248$ | 14,4 (13,8; 16,1) $p_2=0,097, p_3=0,705$ |
| | $p_{mg}=0,279$ | | |

| | | | |
|------------------|------------------------|--|---|
| АЛТ, ЕД/л | 27,76±2,20 | 24,6 (18,1; 34,2) p ₁ =0,887 | 22,0 (16,3; 37,5) p ₂ =0,830, p ₃ =0,551 |
| | p _{mg} =0,852 | | |
| АСТ, ЕД/л | 21,2 (18,3; 33,5) | 22,7 (17,9; 28,1) p ₁ =0,940 | 21,9 (17,6; 30,8) p ₂ =0,697, p ₃ =0,617 |
| | p _{mg} =0,863 | | |
| Калий, ммоль/л | 4,46±0,07 | 4,59±0,06 p ₁ =0,211 | 4,41±0,07 p ₂ =0,640, p ₃ =0,050 |
| | p _{mg} =0,114 | | |
| Натрий, ммоль/л | 142 (139; 143) | 140 (138,5; 142) p ₁ =0,175 | 141,1 (139; 143) p ₂ =0,912, p ₃ =0,140 |
| | p _{mg} =0,238 | | |
| Кальций, ммоль/л | 2,49±0,03 | 2,51±0,02 p ₁ =0,537 | 2,43±0,25 p ₂ =0,960, p ₃ =0,536 |
| | p _{mg} =0,764 | | |
| СРБ, МЕ/л | 3,00±0,26 | 3,26±0,16 p ₁ =0,371 | 3,76±0,17 p ₂ =0,013, p ₃ =0,031 |
| | p _{mg} =0,020 | | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

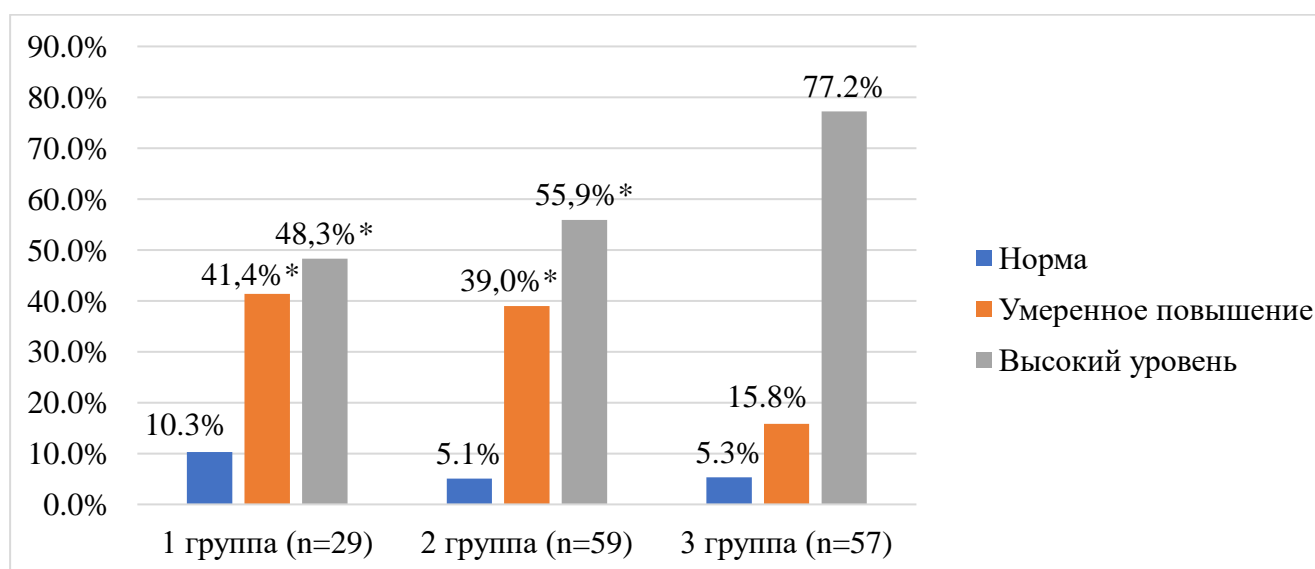
Пациенты стратифицированы по уровню вч-СРБ согласно следующим критериям: до 1 мг/л – нормальный уровень, от 1 до 3 мг/л – умеренный сердечно-сосудистый риск, более 3 мг/л – высокий сердечно-сосудистый риск (Таблица 3.7, Рисунок 3.1).

Таблица 3.7 – Анализ уровня высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с артериальной гипертензией, абсолютное число (%)

| Уровень вч-СРБ | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|----------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Норма | 3 (10,3) | 3 (5,1) $p_1=0,639$ | 3 (5,3) $p_2=0,670, p_3=0,708$ |
| | $p_{mg}=0,586$ | | |
| Умеренный ССР | 12 (41,4) | 23 (39,0) $p_1=0,989$ | 9 (15,8) $p_2=0,019, p_3=0,010$ |
| | $p_{mg}=0,009$ | | |
| Высокий ССР | 14 (48,3) | 33 (55,9) $p_1=0,654$ | 44 (77,2) $p_2=0,014, p_3=0,026$ |
| | $p_{mg}=0,012$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.



Примечание:

* – $p < 0,05$ при сравнении с 3 группой.

Рисунок 3.1 – Распределение уровней высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с артериальной гипертензией

Таким образом, хотя средние уровни вч-СРБ отличались незначительно, в группе рестартовой тройной антигипертензивной терапии подавляющее число больных имели показатели >3 мг/л, что соответствует высокому сердечно-сосудистому риску. По параметрам общего анализа крови, общего анализа мочи и коагулограммы анализируемые группы были однородны ($p>0,05$).

3.2 Анализ показателей суточного мониторинга артериального давления

Проанализированы средние показатели САД, ДАД и АД у пациентов на момент включения в исследование. При сравнении пациентов 1 и 2 группы обращают на себя внимание более высокие уровни среднего дневного, ночного и суточного САД и среднего ночного АД в группе неответчиков на двойную антигипертензивную терапию ($p<0,05$). Группа рестартовой тройной антигипертензивной терапии отличалась от успешной двойной комбинации практически по всем параметрам за исключением среднего АД днем, где однородность групп была минимальной ($p=0,054$). Межгрупповое сравнение пациентов на тройной терапии (традиционной и экспериментальной) также продемонстрировало более высокие уровни среднего дневного, ночного и суточного САД, среднего ночного ДАД и среднего ночного АД (таблица 3.7).

Как известно, ИНД коррелирует с ПОМ при АГ значительно сильнее, чем средние уровни АД. В Таблице 3.8 отображены показатели ИНД у пациентов до назначения антигипертензивной терапии. Видим, что в группе неответчиков на стартовую двойную комбинацию показатели дневного и суточного ИНД САД были статистически значимо выше, чем в группе успешной двойной комбинации ($p<0,05$). Аналогично полученным ранее данным средних уровней АД, отличия группы рестартовой тройной терапии были более выражены: так, в 3 группе по сравнению 1 наблюдались большие ИНД САД днем, ночью и за сутки, ИНД ДАД ночью и за сутки, ИНД АД днем, ночью и за сутки ($p<0,05$). Межгрупповое сравнение тройной комбинации также продемонстрировало более высокие

показатели ИНД САД, ДАД и АД, что, вероятно, связано, с более выраженным ПОМ в группе рестартового назначения трех антигипертензивных препаратов.

Таблица 3.7 – Средние показатели систолического артериального давления, диастолического артериального и артериального давления по данным суточного мониторинга, мм рт. ст.¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|--------------|------------------------|---|--|
| СрСАД днем | 135,80±1,40 | 140,00±1,19 p ₁ =0,034 | 144 (138; 150) p ₂ <0,001, p ₃ =0,026 |
| | p _{mg} =0,002 | | |
| СрСАД ночью | 125,10±1,85 | 130 (123; 142) p ₁ =0,008 | 138 (132; 144) p ₂ <0,001, p ₃ =0,012 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| СрСАД сутки | 132,70±1,18 | 136 (131; 143) p ₁ =0,018 | 141,80±1,42 p ₂ <0,001, p ₃ =0,020 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| Ср ДАД днем | 82,07±1,69 | 83,39±1,21 p ₁ =0,530 | 85,70±1,38 p ₂ =0,116, p ₃ =0,210 |
| | p _{mg} =0,214 | | |
| Ср ДАД ночью | 72,10±1,52 | 75 (69; 82) p ₁ =0,101 | 78 (75; 83) p ₂ <0,001, p ₃ =0,012 |
| | p _{mg} =0,001 | | |
| Ср ДАД сутки | 79,14±1,52 | 81,10±1,09 p ₁ =0,301 | 86 (78; 90) p ₂ =0,021, p ₃ =0,122 |
| | p _{mg} =0,052 | | |
| Ср АД днем | 99,59±1,45 | 101,90±1,05 p ₁ =0,201 | 104 (101; 112) p ₂ =0,012, p ₃ =0,054 |
| | p _{mg} =0,022 | | |
| Ср АД ночью | 89,48±1,37 | 92 (89; 100) | 98,42±1,26 |

| | | | |
|-------------|-----------------|--------------------------------|--|
| | | $p_1=0,010$ | $p_2<0,001, p_3=0,008$ |
| | $p_{mg}<0,001$ | | |
| Ср АД сутки | $96,76\pm 1,26$ | $99,64\pm 0,92$ $p_1=0,071$ | $102,40\pm 1,04$ $p_2=0,001, p_3=0,049$ |
| | $p_{mg}=0,004$ | | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M\pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Таблица 3.8 – Показатели индекса нагрузки давлением по данным суточного мониторинга артериального давления, %¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|---------------|-----------------|--------------------------------|---|
| ИНД САД днем | $36,69\pm 3,44$ | $48,56\pm 3,21$ $p_1=0,024$ | $56,82\pm 3,62$ $p_2<0,001, p_3=0,090$ |
| | $p_{mg}=0,002$ | | |
| ИНД САД ночью | $66,79\pm 4,65$ | 85 (58; 100) $p_1=0,090$ | 100 (87; 100) $p_2<0,001, p_3=0,003$ |
| | $p_{mg}<0,001$ | | |
| ИНД САД сутки | $45,62\pm 2,67$ | $56,25\pm 2,51$ $p_1=0,005$ | $66,14\pm 2,84$ $p_2<0,001, p_3=0,010$ |
| | $p_{mg}<0,001$ | | |
| ИНД ДАД днем | 20 (6; 45) | 21 (9; 53) $p_1=0,502$ | 34 (15; 55) $p_2=0,163, p_3=0,258$ |
| | $p_{mg}=0,294$ | | |
| ИНД ДАД ночью | 25 (7; 33) | 27 (8; 50) $p_1=0,293$ | 50 (33; 72) $p_2=0,002, p_3=0,017$ |

| | | | |
|---------------|----------------|----------------------------|--|
| | $p_{mg}=0,004$ | | |
| ИНД ДАД сутки | 21 (9; 45) | 30 (10; 55) $p_1=0,401$ | 40,05±3,27 $p_2=0,032, p_3=0,105$ |
| | $p_{mg}=0,072$ | | |
| ИНД АД днем | 22 (10; 50) | 30 (11; 61) $p_1=0,296$ | 46,23±3,83 $p_2=0,016, p_3=0,060$ |
| | $p_{mg}=0,031$ | | |
| ИНД АД ночью | 41,00±4,63 | 50 (25; 81) $p_1=0,144$ | 72 (50; 100) $p_2<0,001, p_3=0,004$ |
| | $p_{mg}<0,001$ | | |
| ИНД АД сутки | 29 (17; 50) | 40,73±2,81 $p_1=0,117$ | 50 (33; 66) $p_2<0,001, p_3=0,012$ |
| | $p_{mg}=0,001$ | | |

Примечания:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M\pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
2. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
3. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
4. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
5. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Анализ показателей ПАД выявил различия только при сравнении группы экспериментальной тройной антигипертензивной терапии с успешным применением двух препаратов по значениям среднего ПАД в ночное время суток ($p<0,05$). По остальным параметрам исследуемые группы были однородны (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Средние показатели и вариабельность пульсового артериального давления по данным суточного мониторинга, мм рт. ст.¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|---------------|------------------------|--------------------------------------|---|
| Ср ПАД днем | 53,72±1,33 | 56,63±1,24 p ₁ =0,114 | 54 (51; 64) p ₂ =0,229, p ₃ =0,932 |
| | p _{mg} =0,411 | | |
| Ср ПАД ночью | 53,03±1,89 | 57 (47; 67) p ₁ =0,115 | 60,14±2,00 p ₂ =0,012, p ₃ =0,369 |
| | p _{mg} =0,079 | | |
| Ср ПАД сутки | 53,52±1,37 | 56,86±1,31 p ₁ =0,083 | 54 (51; 65) p ₂ =0,088, p ₃ =0,755 |
| | p _{mg} =0,237 | | |
| ВАР ПАД днем | 11 (8; 12) | 11,39±0,53 p ₁ =0,425 | 11,74±0,70 p ₂ =0,585, p ₃ =0,690 |
| | p _{mg} =0,749 | | |
| ВАР ПАД ночью | 8 (5; 11) | 8,15±0,50 p ₁ =0,950 | 8,46±0,65 p ₂ =0,844, p ₃ =0,712 |
| | p _{mg} =0,911 | | |
| ВАР ПАД сутки | 10 (9; 11) | 11,12±0,45 p ₁ =0,345 | 11,74±0,55 p ₂ =0,228, p ₃ =0,381 |
| | p _{mg} =0,439 | | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Сравнение групп по уровню вариабельности АД выявил различия при сравнении групп тройной комбинации (традиционной и экспериментальной). Установлено, что в 3 группе вариабельность ДАД и АД в дневное время суток было выше, чем в группе традиционного пошагового назначения трех лекарственных препаратов ($p < 0,05$). В то же время по остальным изучаемым параметрам группы пациентов были однородны, что отображено в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Анализ вариабельности средних показателей систолического артериального давления, диастолического артериального давления и артериального давления, мм рт. ст.¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|---------------|-----------------|----------------------------|---------------------------------------|
| ВАР САД днем | 16,28±1,11 | 15,25±0,64 $p_1=0,398$ | 15 (10; 22) $p_2=0,725, p_3=0,717$ |
| | $p_{mg}=0,807$ | | |
| ВАР САД ночью | 13,17±1,06 | 13,68±0,78 $p_1=0,705$ | 11 (8; 14) $p_2=0,228, p_3=0,085$ |
| | $p_{mg}=0,194$ | | |
| ВАР САД сутки | 16 (13; 20) | 16 (12; 20) $p_1=0,918$ | 16 (11; 21) $p_2=0,670, p_3=0,835$ |
| | $p_{mg}=0,931$ | | |
| ВАР ДАД днем | 11 (8; 13) | 10,54±0,50 $p_1=0,495$ | 12,70±0,81 $p_2=0,374, p_3=0,025$ |
| | $p_{mg}=0,147$ | | |
| ВАР ДАД ночью | 9 (7; 11) | 8,67±0,59 $p_1=0,301$ | 8,16±0,62 $p_2=0,211, p_3=0,543$ |
| | $p_{mg}=0,413$ | | |
| ВАР ДАД сутки | 11 (10; 14) | 11,14±0,53 $p_1=0,336$ | 12,72±0,69 $p_2=0,570, p_3=0,070$ |
| | $p_{mg}=0,241$ | | |

| | | | |
|--------------|------------------------|-------------------------------------|--|
| ВАР АД днем | 11 (9; 14) | 11,05±0,49 p ₁ =0,249 | 13,16±0,79 p ₂ =0,637, p ₃ =0,025 |
| | p _{mg} =0,203 | | |
| ВАР АД ночью | 10 (7; 11) | 9,97±0,57 p ₁ =0,698 | 9 (5; 11) p ₂ =0,273, p ₃ =0,377 |
| | p _{mg} =0,489 | | |
| ВАР АД сутки | 11 (10; 16) | 11,90±0,51 p ₁ =0,353 | 13,00±0,70 p ₂ =0,978, p ₃ =0,203 |
| | p _{mg} =0,511 | | |

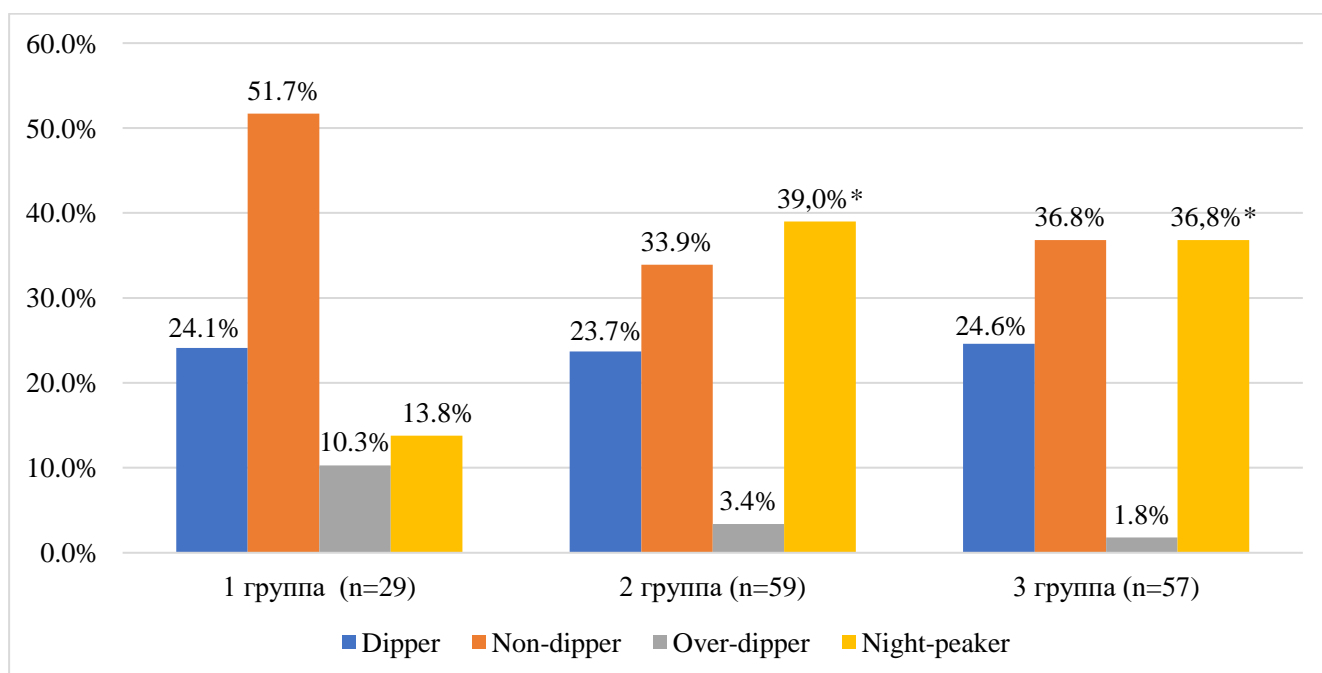
Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Анализ суточного профиля САД установил следующую закономерность: во всех группах примерно четверть больных имели физиологический профиль снижения АД (dipper) ($p > 0,05$ для всех парных сравнений; p_{mg}=0,995 при множественном сравнении), не выявлено различий относительно частоты чрезмерного снижения ночного САД при межгрупповом сравнении ($p > 0,05$ для всех парных сравнений; p_{mg}=0,156 при множественном сравнении). У подавляющего числа больных во всех группах отмечалась ночная гипертензия (профиль non-dipper и night-peaker) с тенденцией к увеличению: 1 – 65,5%, 2 – 72,5%, 3 – 73,6%. Отмечалось преобладание в 1 группе пациентов патологического профиля non-dipper, тогда как во 2 и 3 группе этот показатель был несколько ниже без статистически значимой разницы ($p = 0,224$ и $p = 0,352$ по сравнению с 1 группой соответственно). Испытуемые, получавшие тройную антигипертензивную терапию, также были однородны по изучаемому признаку ($p = 0,888$); p_{mg}=0,335 при множественном сравнении. Наибольшая разница

продемонстрирована в отношении ночного повышения АД: так, если в группе эффективного контроля лишь у 13,8% больных отмечался профиль *night-peaker*, то в группе неответчиков этот показатель был достоверно выше – 39,0% ($p=0,031$), а в группе рестартовой тройной антигипертензивной терапии – 36,9% ($p=0,048$ и $p=0,964$ при сравнении с 1 и 2 группой соответственно), $p_{mg}=0,051$ при множественном сравнении (Рисунок 3.2).

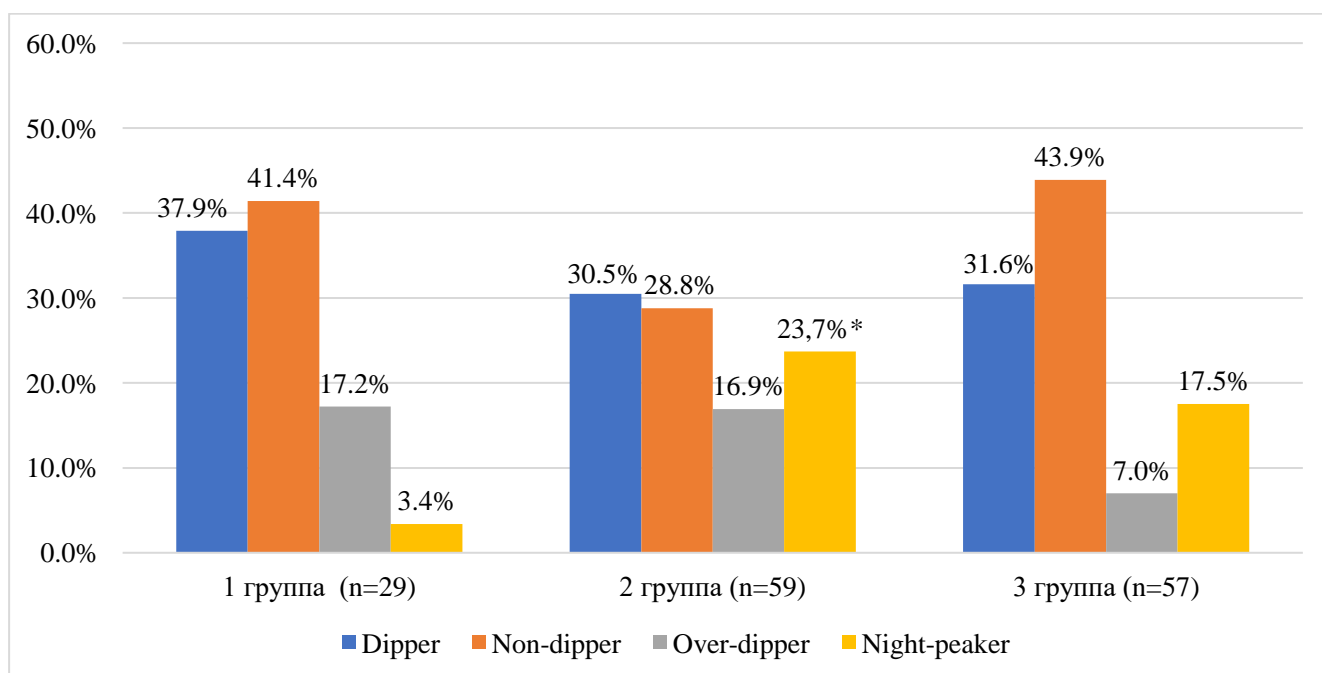
Анализ суточного профиля ДАД продемонстрировал следующую зависимость: примерно у трети испытуемых отмечалось ночное снижение АД в пределах нормативных значений ($p>0,05$ для всех парных сравнений; $p_{mg}=0,772$ при множественном сравнении). Профиль *over-dipper* встречался лишь у 7,0% больных в группе рестартовой тройной антигипертензивной терапии, тогда как в 1 и 2 группе данный показатель был примерно на одном уровне: 17,2% и 16,9% соответственно. По анализируемому параметру группы были статистически однородны ($p=0,790$ при сравнении 1 и 2 группы, $p=0,275$ – 1 и 3 группы, $p=0,175$ – 2 и 3 группы, $p_{mg}=0,217$ при множественном сравнении). Ночная гипертензия отмечалась у 44,8% пациентов в 1 группе, и несколько чаще во 2 и 3 группе (52,5% и у 61,4% соответственно; $p>0,05$ для всех сравнений). Патологический профиль *non-dipper* имел место у 41,4% пациентов с эффективной двойной комбинацией, тогда как в группе неответчиков данный показатель составил 28,8% ($p=0,349$ при сравнении с 1 группой), в группе экспериментальной тройной терапии – 43,9% ($p=0,993$ и $p=0,136$ при сравнении с 1 и 2 группой соответственно), $p_{mg}=0,215$ при множественном сравнении. Если ночное повышение ДАД (профиль *night-peaker*) продемонстрировали лишь 3,4% испытуемых в 1 группе, то во 2 и 3 этот показатель был значительно выше (23,7% и 17,5% соответственно). Статистически значимые различия продемонстрированы при сравнении группы респондеров и нон-респондеров на стартовую двойную антигипертензивную комбинацию ($p=0,038$), тогда как 3 группа не отличалась от них по уровню признака ($p=0,131$ при сравнении с 1, и $p=0,554$ – со 2 группой); $p_{mg}=0,060$ при множественном сравнении. Данные отображены на Рисунке 3.3.



Примечание:

* – $p < 0,05$ по отношению к 1 группе.

Рисунок 3.2 – Анализ суточного профиля систолического артериального давления



Примечание:

* – $p < 0,05$ по отношению к 1 группе.

Рисунок 3.3 – Анализ суточного профиля диастолического артериального давления

3.3 Анализ показателей суточного мониторинга электрокардиограммы

Проведен сравнительный анализ показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов на момент госпитализации до назначения гипотензивного лечения. Как следует из таблицы 3.11, по временным показателям ВСР изучаемые группы были однородны ($p > 0,05$).

Таблица 3.11 – Показатели суточного мониторирования электрокардиограммы¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------|------------------------|---|--|
| pNN50, % | 9,55±1,15 | 8 (5; 12) p ₁ =0,834 | 9 (5; 14) p ₂ =0,605, p ₃ =0,417 |
| | p _{mg} =0,700 | | |
| SDNNi, мс | 46 (35; 53) | 40,78±1,40 p ₁ =0,063 | 43,68±1,71 p ₂ =0,473, p ₃ =0,189 |
| | p _{mg} =0,172 | | |
| HRVTI, мс | 472 (368; 656) | 544 (376; 592) p ₁ =0,979 | 488 (384; 640) p ₂ =0,996, p ₃ =0,761 |
| | p _{mg} =0,969 | | |
| SDNN, мс | 125,30±6,37 | 120,80±3,98 p ₁ =0,537 | 120 (100; 150) p ₂ =0,913, p ₃ =0,595 |
| | p _{mg} =0,816 | | |
| SDANN, мс | 114,50±6,61 | 120 (95; 130) p ₁ =0,817 | 113,00±4,34 p ₂ =0,850, p ₃ =0,767 |
| | p _{mg} =0,950 | | |
| rMSSD, мс | 34 (36; 40) | 32 (29; 37) p ₁ =0,735 | 30 (27; 39) p ₂ =0,667, p ₃ =0,521 |
| | p _{mg} =0,792 | | |
| ОчНЧ день | 4,07±0,38 | 5 (3; 8) p ₁ =0,143 | 4 (2; 7) p ₂ =0,665, p ₃ =0,274 |

| | | | |
|------------|----------------------|-------------------------------------|--|
| | $p_{mg}=0,305$ | | |
| ВЧ день | 2 (1; 4) | 2 (1; 6) $p_1=0,563$ | 3 (1; 6) $p_2=0,501, p_3=0,973$ |
| | $p_{mg}=0,789$ | | |
| НЧ день | 2 (1; 3) | 2 (1; 6) $p_1=0,386$ | 2 (1; 5) $p_2=0,335, p_3=0,816$ |
| | $p_{mg}=0,598$ | | |
| НЧ/ВЧ день | 0,893 (0,818; 1,369) | 0,928 (0,817; 1,319) $p_1=0,926$ | 0,94 (0,765; 1,101) $p_2=0,390, p_3=0,516$ |
| | $p_{mg}=0,681$ | | |
| ОчНЧ ночь | 5 (4; 8) | 3 (2; 5) $p_1=0,018$ | 5 (3; 11) $p_2=0,426, p_3=0,004$ |
| | | $p_{mg}=0,006$ | |
| ВЧ ночь | 2 (1; 3) | 1 (1; 2) $p_1=0,189$ | 1 (0; 4) $p_2=0,662, p_3=0,680$ |
| | $p_{mg}=0,545$ | | |
| НЧ ночь | 2 (1; 3) | 1 (1; 2) $p_1=0,093$ | 2 (1; 5) $p_2=0,304, p_3=0,009$ |
| | $p_{mg}=0,022$ | | |
| НЧ/ВЧ ночь | 1,072±0,094 | 1,13±0,08 $p_1=0,668$ | 1,342 (0,845; 1,611) $p_2=0,095, p_3=0,099$ |
| | $p_{mg}=0,147$ | | |

Примечания:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
2. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
3. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
4. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
5. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

По спектральным характеристикам различия также были минимальны: пациенты 2 группы продемонстрировали меньшие уровни мощности в диапазоне очень низких частот в ночное время суток по сравнению с группой успешной двойной комбинации ($p=0,018$), а также с группой рестартовой тройной терапии ($p=0,004$). Кроме этого, меньшие уровни мощности в диапазоне низких частот ночью наблюдались в группе традиционной пошаговой тройной терапии по сравнению с исходным назначением трех препаратов ($p=0,009$). Считаем, что данные находки с учетом отсутствия закономерностей, являются скорее статистической, чем клинической находкой, а пациенты исследуемых групп в большей степени были сопоставимы по временным и спектральным характеристикам ВСР.

Анализ величин средней дневной, ночной и суточной ЧСС, циркадного индекса не выявил достоверных различий при межгрупповом сравнении по всем параметрам ($p>0,05$), что отображено в таблице 3.12.

С помощью суточного мониторинга ЭКГ удалось выявить следующие нарушения ритма и проводимости у пациентов с АГ: одиночные и парные наджелудочковые экстрасистолы, одиночные и парные желудочковые экстрасистолы, атриовентрикулярная блокада 1 степени, блокада правой и левой ножек пучка Гиса. Стоит отметить, что желудочковые экстрасистолии Lown IV-V классов, как и пробежки наджелудочковой тахикардии, пароксизмы фибрилляции предсердий, далеко зашедшие степени АВ-блокады, синоатриальная блокада являлись критериями исключения из настоящего исследования. Как видно из таблицы 3.13, исследуемые группы были однородны при межгрупповом сравнении по всем изучаемым признакам ($p>0,05$).

Таблица 3.12 – Средние показатели частоты сердечных сокращений и циркадного индекса¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------------|-----------------|---|--|
| Ср ЧСС днем | 76,14±2,29 | 74 (69; 77) p ₁ =0,756 | 75,25±1,49 p ₂ =0,735, p ₃ =0,814 |
| | | p _{mg} =0,007 | |
| Ср ЧСС ночью | 68,03±1,65 | 66 (62; 74) p ₁ =0,062 | 68,75±1,39 p ₂ =0,750, p ₃ =0,138 |
| | | p _{mg} =0,139 | |
| Ср ЧСС сутки | 73,66±2,01 | 73 (68; 76) p ₁ =0,654 | 71,91±1,50 p ₂ =0,498, p ₃ =0,061 |
| | | p _{mg} =0,016 | |
| Циркадный индекс | 1,12±0,02 | 1,05 (1,0; 1,15) p ₁ =0,227 | 1,10±0,02 p ₂ =0,517, p ₃ =0,307 |
| | | p _{mg} =0,404 | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Таблица 3.13 – Характеристика нарушений ритма и проводимости у пациентов с артериальной гипертензией, абсолютное число (%)¹

| Выявленное нарушение | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|--|------------------------|------------------------------------|---|
| Суправентрикулярные экстрасистолы (<100 в сутки) | 11 (37,9) | 27 (45,8) p ₁ =0,640 | 30 (52,6) p ₂ =0,289, p ₃ =0,580 |
| | p _{mg} =0,423 | | |
| Суправентрикулярные экстрасистолы (>100 в сутки) | 13 (44,8) | 24 (40,7) p ₁ =0,889 | 22 (38,6) p ₂ =0,747, p ₃ =0,970 |
| | p _{mg} =0,857 | | |
| Парные суправентрикулярные экстрасистолы | 6 (20,7) | 14 (23,7) p ₁ =0,962 | 16 (28,1) p ₂ =0,632, p ₃ =0,749 |
| | p _{mg} =0,731 | | |
| Желудочковые экстрасистолы Lown I | 12 (41,4) | 18 (30,5) p ₁ =0,441 | 22 (38,6) p ₂ =0,988, p ₃ =0,472 |
| | p _{mg} =0,521 | | |
| Желудочковые экстрасистолы Lown II | 4 (13,8) | 12 (20,3) p ₁ =0,650 | 15 (26,3) p ₂ =0,295, p ₃ =0,589 |
| | p _{mg} =0,395 | | |
| Желудочковые экстрасистолы Lown III | 4 (13,8) | 7 (11,9) p ₁ =0,933 | 8 (14,0) p ₂ =0,766, p ₃ =0,944 |
| | p _{mg} =0,935 | | |
| Блокада правой ножки пучка Гиса | 2 (6,9) | 2 (3,4) p ₁ =0,844 | 4 (7,0) p ₂ =0,670, p ₃ =0,644 |
| | p _{mg} =0,649 | | |
| Блокада левой ножки пучка Гиса | 4 (13,8) | 9 (15,3) p ₁ =0,891 | 4 (7,0) p ₂ =0,529, p ₃ =0,267 |
| | p _{mg} =0,359 | | |
| Атриовентрикулярная | 2 (6,9) | 4 (6,8) | 3 (5,3) |

| | | | |
|-------------------|----------------|-------------|------------------------|
| блокада 1 степени | | $p_1=0,668$ | $p_2=0,857, p_3=0,964$ |
| | $p_{mg}=0,930$ | | |

Примечания:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
2. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
3. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
4. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
5. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

3.4 Анализ показателей эхокардиографии

Проанализированы данные эхоКГ пациентов при первичном обследовании, что отображено в Таблице 3.14. Установлено, что у пациентов на тройной антигипертензивной терапии (как традиционной, так и экспериментальной) наблюдались большие размеры корня и восходящего отделов аорты, что, вероятно, обусловлено большей гемодинамической нагрузкой. Отмечалась более выраженная ГЛЖ (согласно определяемым параметрам толщины МЖП, ЗСЛЖ и расчетным величинам ММЛЖ, ИММЛЖ), большие параметры правых отделов сердца (правое предсердие, правый желудочек). Что касается сравнения рестартовой тройной антигипертензивной терапии с группой эффективной двойной комбинации, то дополнительно продемонстрировано увеличение размеров левого предсердия ($p=0,003$) и более низкие показатели систолической функции (ФВ, $p=0,036$), что свидетельствовало о более продвинутом ремоделировании миокарда левого желудочка и перспективах более раннего формирования сердечной недостаточности.

Таблица 3.14. – Показатели эхокардиографии ¹

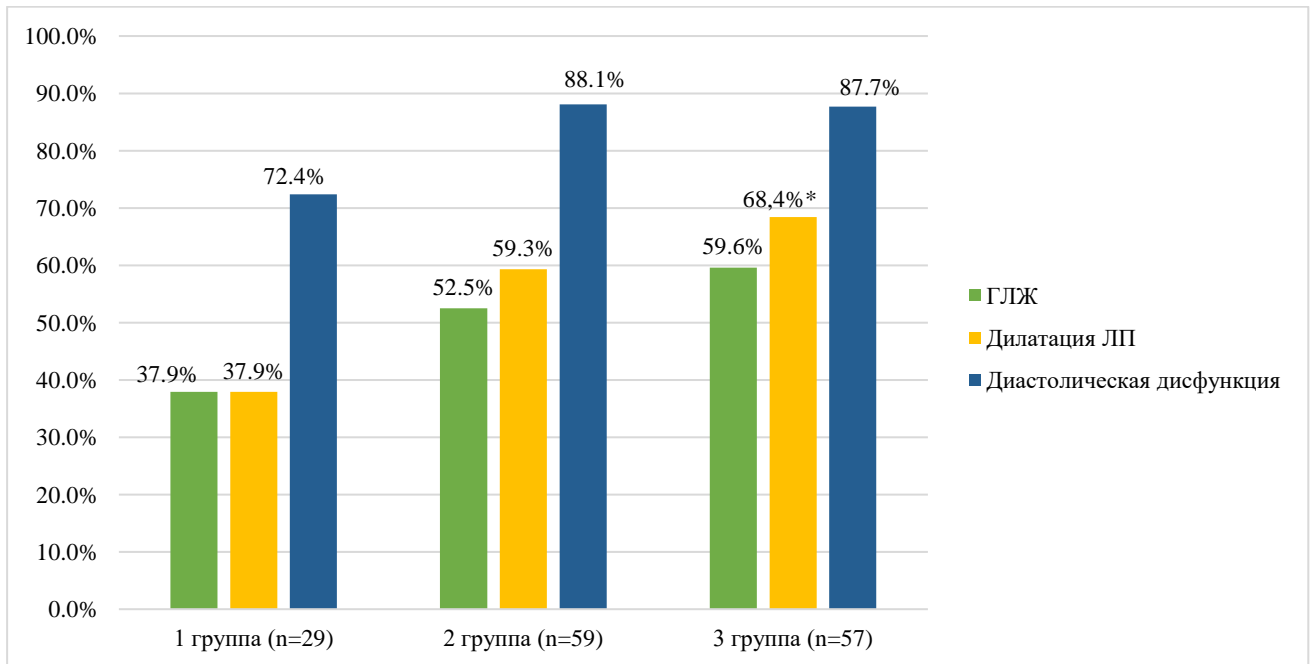
| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|--|-----------------|---|--|
| Корень аорты, см | 3,20±0,05 | 3,4±0,04 p ₁ =0,005 | 3,4±0,04 p ₂ =0,005, p ₃ =0,750 |
| | | p _{mg} =0,009 | |
| Восходящий отдел аорты, см | 3,00±0,06 | 3,2±0,04 p ₁ =0,004 | 3,2±0,04 p ₂ =0,011, p ₃ =0,960 |
| | | p _{mg} =0,012 | |
| Открытие створок аортального клапана, см | 2,0 (1,9; 2,1) | 1,9±0,03 p ₁ =0,279 | 2,0 (1,8; 2,0) p ₂ =0,070, p ₃ =0,418 |
| | | p _{mg} =0,204 | |
| КДР ЛЖ, см | 4,80±0,07 | 4,7±0,03 p ₁ =0,599 | 4,8±0,05 p ₂ =0,492, p ₃ =0,087 |
| | | p _{mg} =0,263 | |
| КСР ЛЖ, см | 3,2±0,05 | 3,2±0,03 p ₁ =0,803 | 3,3±0,04 p ₂ =0,143, p ₃ =0,136 |
| | | p _{mg} =0,212 | |
| Толщина МЖП, см | 1,1 (1,1; 1,2) | 1,2 (1,1; 1,3) p ₁ =0,004 | 1,2 (1,1; 1,3) p ₂ =0,003, p ₃ =0,658 |
| | | p _{mg} =0,005 | |
| Толщина ЗСЛЖ, см | 1,1 (1,0; 1,2) | 1,1 (1,1; 1,2) p ₁ =0,033 | 1,2±0,02 p ₂ =0,009, p ₃ =0,382 |
| | | p _{mg} =0,025 | |
| Левое предсердие, см | 4,0±0,07 | 4,2 (3,9; 4,3) p ₁ =0,093 | 4,2±0,04 p ₂ =0,003, p ₃ =0,094 |
| | | p _{mg} =0,008 | |
| Правое предсердие, см | 3,6 (3,5; 3,7) | 3,7 (3,6; 3,8) p ₁ =0,010 | 3,8 (3,7; 4,0) p ₂ <0,001, p ₃ =0,017 |
| | | p _{mg} <0,001 | |

| | | | |
|-------------------------|----------------|-------------------------------|--|
| Правый желудочек, см | 2,2 (2,2; 2,3) | 2,3 (2,3; 2,4) $p_1=0,024$ | 2,4 (2,3; 2,4) $p_2<0,001, p_3=0,060$ |
| | $p_{mg}<0,001$ | | |
| Легочная артерия, см | 2,0 (1,9; 2,1) | 2,0 (2,0; 2,2) $p_1=0,493$ | 2,2 (2,0; 2,2) $p_2=0,013, p_3=0,014$ |
| | $p_{mg}=0,012$ | | |
| ФВ, % | 60 (58; 62) | 59,00±0,52 $p_1=0,225$ | 58,00±0,46 $p_2=0,036, p_3=0,324$ |
| | $p_{mg}=0,110$ | | |
| ММЛЖ, г | 194 (164; 212) | 213,20±5,01 $p_1=0,044$ | 225,70±7,05 $p_2=0,013, p_3=0,153$ |
| | $p_{mg}=0,028$ | | |
| ИММЛЖ, г/м ² | 97 (85; 107) | 107,30±2,32 $p_1=0,049$ | 112,30±3,83 $p_2=0,038, p_3=0,266$ |
| | $p_{mg}=0,075$ | | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Выделены основные патологические изменения у пациентов по данным эхоКГ: ГЛЖ (согласно величине ИММЛЖ), дилатация ЛП (более 4,0 см), диастолическая дисфункция (Рисунок 3.4.).



Примечание:

– * – $p < 0,05$ при сравнении с 1 группой.

Рисунок 3.4. – Патологические изменений по данным эхоКГ у пациентов с АГ

Установлено, что ГЛЖ встречалась чаще в группе тройной антигипертензивной терапии (традиционной и экспериментальной), однако разница не была статистически значимой по сравнению с группой успешной двойной комбинации ($p=0,288$ и $p=0,093$ соответственно). По частоте выявления гипертрофии 2 и 3 группа также были сопоставимы ($p=0,560$), при множественном сравнении $p_{mg}=0,162$. С точки зрения выявления диастолической дисфункции группы были однородны ($p > 0,05$ для всех парных сравнений; $p_{mg}=0,114$ при множественном сравнении). Размеры левого предсердия превышали нормативные показатели у 68,4% больных в группе рестартовой тройной антигипертензивной терапии, что было значительно чаще, чем в 1 группе ($p=0,013$) и сопоставимо с результатами 2 группы ($p=0,409$). При анализе частоты дилатации левого предсердия не выявлено статистически значимых различий между 1 и 2 группами ($p=0,097$), при множественном сравнении $p_{mg}=0,025$.

3.5 Анализ частоты встречаемости бессимптомного поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний

Для уточнения стадии заболевания проведен поиск бессимптомного ПОМ у пациентов с АГ (Таблица 3.15). Обнаружено, что в группах тройной антигипертензивной терапии (стандартной и экспериментальной) достоверно чаще, чем в группе успешной двойной комбинации встречалась ГЛЖ по данным ЭКГ (индекс Соколова-Лайона >35 мм или амплитуда зубца R в отведении aVL ≥ 11 мм) ($p=0,016$ и $p=0,033$ соответственно). Что касается эхо-КГ-критериев ГЛЖ, ХБП С3а и выше стадии, выраженной ретинопатии, то по указанным признакам группы были однородны ($p>0,05$). Анализ величины ПАД проведен на основании офисного АД при первом осмотре и рассчитан как разница между САД и ДАД. Превышение порогового значения в 60 мм рт. ст. достоверно чаще встречалось в группах тройной антигипертензивной терапии по сравнению с успешной двойной комбинацией, тогда как при межгрупповом сравнении группы, получавшие три препарата, были статистически однородны. При оценке величины ПАД установлено, что средние показатели в группах были следующими: 1 группа - $59,31 \pm 1,23$ мм рт. ст., 2 группа – 65 (60; 65) мм рт. ст., 3 группа - 65 (60; 65) мм рт. ст. Межгрупповое сравнение установило, что у пациентов в группах тройной антигипертензивной терапии (традиционной пошаговой и рестартовой) средние уровни ПАД были достоверно выше, чем в группе успешной двойной схемы ($p=0,004$ и $p=0,002$ соответственно), тогда как при сравнении 2 и 3 групп различий выявить не удалось ($p=0,753$).

Таблица 3.15. Бессимптомное поражение органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией, абсолютное число (%)

| Поражение органов-мишеней | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|--|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| ПАД ≥ 60 мм рт. ст. (для больных всех возрастных категорий) | 18 (62,1) | 53 (89,8) $p_1=0,005$ | 49 (86,0) $p_2=0,024, p_3=0,724$ |
| | $p_{mg}=0,004$ | | |
| ЭКГ признаки ГЛЖ | 9 (31,0) | 36 (61,0) $p_1=0,016$ | 33 (57,9) $p_2=0,033, p_3=0,879$ |
| | $p_{mg}=0,022$ | | |
| Эхо-КГ признаки ГЛЖ | 11 (37,9) | 31 (52,5) $p_1=0,288$ | 34 (59,6) $p_2=0,093, p_3=0,560$ |
| | $p_{mg}=0,162$ | | |
| ХБП С3а и выше стадии | 13 (44,8) | 24 (40,7) $p_1=0,889$ | 29 (50,9) $p_2=0,763, p_3=0,360$ |
| | $p_{mg}=0,542$ | | |
| Выраженная ретинопатия | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,8) $p_2=0,730, p_3=0,460$ |
| | $p_{mg}=0,460$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Однако, согласно рекомендациям по ведению АГ ПАД ≥ 60 мм рт. ст. рассматривается в качестве бессимптомного ПОМ лишь у пожилых пациентов в возрасте 65-79 лет [52, 150]. В 1 группе 5 больных классифицировались как пожилые, у 4 из них наблюдалось повышение ПАД (80,0%). Во 2 группе у 18 пациентов (81,8%) из 22, относившихся к указанной возрастной категории,

наблюдалось превышение порогового значения параметра. Пожилые пациенты 3 группы были представлены 21 участником, ПАД ≥ 60 мм рт. ст. выявлено у 18 больных (85,7%). Межгрупповое сравнение показало, что анализируемые группы статистически однородны по изучаемому признаку (при сравнении 1 и 2 групп $p=0,588$; 1 и 3 групп – $p=0,711$; 2 и 3 групп – $p=0,948$).

Таблица 3.16. – Распределение пациентов по величине скорости клубочковой фильтрации, абсолютное число (%)

| Стадия ХБП | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| ХБП С1 | 1 (3,4) | 3 (5,1) $p_1=0,844$ | 0 (0,0) $p_2=0,730, p_3=0,255$ |
| | $p_{mg}=0,239$ | | |
| ХБП С2 | 15 (51,7) | 32 (54,2) $p_1=0,997$ | 28 (49,1) $p_2=1,00, p_3=0,716$ |
| | $p_{mg}=0,859$ | | |
| ХБП С3а | 11 (37,9) | 17 (28,8) $p_1=0,536$ | 19(33,3) $p_2=0,855, p_3=0,746$ |
| | $p_{mg}=0,679$ | | |
| ХБП С3б | 2 (6,9) | 7 (11,9) $p_1=0,728$ | 10 (17,5) $p_2=0,309, p_3=0,548$ |
| | $p_{mg}=0,359$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Проведен расчет величины СКФ согласно уровню сывороточного креатинина (по формуле СКД-ЕРІ). В 1 группе средняя СКФ составила $63,86 \pm 2,68$ мл/мин, во 2 группе – $63,75 \pm 2,35$ мл/мин, в 3 группе – $58,37 \pm 1,66$ мл/мин.

Межгрупповое сравнение не выявило достоверных различий в величине признака ($p>0,05$). На основании величины СКФ пациенты разделены на подгруппы, группы были однородны по анализируемому параметру ($p>0,05$) (Таблица 3.16).

Проведен анализ встречаемости в группах сахарного диабета и ассоциированных клинических состояний, а именно цереброваскулярных заболеваний (ОНМК, ТИА), заболеваний периферических артерий среди пациентов с неконтролируемым течением АГ (Таблица 3.17).

Таблица 3.17. – Частота встречаемости сахарного диабета, ассоциированных клинических, абсолютное число (%)

| Клинические состояния | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------------------|
| СД | 2 (6,9) | 5 (8,5) $p_1=0,872$ | 15 (26,3) $p_2=0,049, p_3=0,022$ |
| | $p_{mg}=0,011$ | | |
| Заболевание периферических артерий | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (5,3) $p_2=0,525, p_3=0,230$ |
| | $p_{mg}=0,094$ | | |
| ЦВЗ (ОНМК, ТИА) | 0 (0,0) | 2 (3,4) $p_1=0,810$ | 10 (17,5) $p_2=0,041, p_3=0,028$ |
| | $p_{mg}=0,004$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Обнаружено, что в группе рестартовой тройной терапии достоверно чаще, чем в 1 и 2 группах встречался СД и ЦВЗ ($p<0,05$), тогда как заболевание периферических артерий было диагностировано лишь у 3 пациентов, а в 1 и 2 группах испытуемых с таким диагнозом не было.

3.6 Анализ показателей капилляроскопии ногтевого ложа

Проведен анализ показателей капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с АГ, данные отображены в таблице 3.18.

Таким образом, при сравнении 1 и 2 групп установлено, что в группе неответчиков на стартовую двойную антигипертензивную терапию наблюдалась более низкая плотность капилляров (ЛПКС, ППКС), расширение ПВЗ, изменение диаметров капилляров, а именно, сужение артериального и переходного отделов, более высокие показатели ремоделирования микрососудистого русла. Аналогичным образом отличалась от группы успешной двойной комбинации и исходная тройная антигипертензивная терапия, при которой, однако, изменения микроциркуляторного русла были более значимы. Межгрупповое же сравнение тройной антигипертензивной терапии (традиционной и экспериментальной) показало выраженное разрежение микрососудистого русла за счет снижения капиллярной плотности (как площадной, так и линейной), расширение периваскулярной зоны, как отражение задержки внесосудистой жидкости, сужение всех отделов капилляров, что в итоге отражено в значительном увеличении коэффициента ремоделирования в группе рестартовой тройной комбинации. Вероятно, такие выраженные нарушения на микрососудистом уровне в 3 группе связаны помимо гипертонической болезни, с нарушением углеводного обмена: у 52,6% больных в данной когорте наблюдалось превышение нормативных показателей гликемии, а у СД был диагностирован у 26,3% испытуемых.

Как видно из приведенных данных, в группе успешной двойной терапии подавляющее число испытуемых имели преходящие нарушения микроциркуляции (1 и 2 степень суммарно 93,1%), тогда как в группе больных, нуждавшихся в добавлении третьего препарата, этот показатель был значительно ниже (66,1% соответственно), а необратимые нарушения на микрососудистом уровне встречались достоверно чаще ($p=0,027$ для 3 степени). В группе рестартовой тройной антигипертензивной терапии, где менее половины

пациентов имели преходящие нарушения кровотока на микроциркуляторном уровне (33,3%), тогда как 66,67% классифицировались, как имеющие 3 и 4 степень нарушения микроциркуляции.

Таблица 3.18. – Показатели капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с артериальной гипертензией¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|---------------------------------------|------------------------|--|---|
| ЛПКС, количество на 1 мм | 8,37±0,22 | 7,54±0,14 p ₁ =0,001 | 6,3 (5,7; 7,7) p ₂ <0,001, p ₃ <0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| ППКС, количество на 1 мм ² | 43,45±1,40 | 37,58±0,84 p ₁ <0,001 | 29 (26; 39) p ₂ <0,001, p ₃ <0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| Агрегаты, % | 1 (0; 2) | 3 (2; 6) p ₁ <0,001 | 5 (3; 9) p ₂ <0,001, p ₃ <0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| 1 тип капилляров (классические), % | 82 (80; 85) | 79 (71; 82) p ₁ <0,001 | 69,42±1,34 p ₂ <0,001, p ₃ <0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| 2 тип капилляров (извитые), % | 16 (13; 17) | 18 (16; 23) p ₁ =0,002 | 23,0±0,78 p ₂ <0,001, p ₃ <0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| 3 тип капилляров (клубочки), % | 2 (1; 3) | 4,41±0,45, p ₁ =0,007 | 8,12±0,72 p ₂ <0,001, p ₃ <0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| ПВЗ, мкм | 101,5 (94,3; 106,9) | 108,2 (102,6; 118,5) p ₁ <0,001 | 121,1 (109,2; 129,3) p ₂ <0,001, p ₃ <0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |

| | | | |
|--------------------------------|------------------------|---|--|
| Диаметр АО, мкм | 8,67±0,123 | 8,2±0,10, p ₁ =0,009 | 7,85±0,15 p ₂ <0,001, p ₃ =0,059 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| Скорость кровотока в АО, мкм/с | 311,80 (272,1; 387,3) | 278,4 (235,8; 311,6) p ₁ =0,002 | 234,5 (193; 278,9) p ₂ <0,001, p ₃ <0,001 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| Диаметр ПО, мкм | 12,56±0,17 | 11,91±0,14 p ₁ =0,006 | 11,58±0,14 p ₂ <0,001, p ₃ =0,098 |
| | p _{mg} <0,001 | | |
| Диаметр ВО, мкм | 11,27±0,14 | 11,17±0,10, p ₁ =0,570 | 10,7 (10,4; 11,4) p ₂ =0,021, p ₃ =0,016 |
| | p _{mg} =0,017 | | |
| Коэффициент ремоделирования | 1,28 (1,26; 1,34) | 1,34 (1,3; 1,43), p ₁ <0,001 | 1,42±0,01 p ₂ <0,001, p ₃ =0,003 |
| | p _{mg} <0,001 | | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Таблица 3.19 – Степени нарушения микроциркуляции, абсолютное число (%)

| Степень | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|-----------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| 1 степень | 13 (44,8) | 8 (13,6) $p_1=0,003$ | 1 (1,8) $p_2<0,001, p_3=0,043$ |
| | $p_{mg}<0,001$ | | |
| 2 степень | 14 (48,3) | 31 (52,5) $p_1=0,882$ | 18 (31,6) $p_2=0,201, p_3=0,036$ |
| | $p_{mg}=0,063$ | | |
| 3 степень | 2 (6,9) | 18 (30,5) $p_1=0,027$ | 22 (38,6) $p_2=0,004, p_3=0,472$ |
| | $p_{mg}=0,009$ | | |
| 4 степень | 0 (0,0) | 2 (3,4) $p_1=0,810$ | 16 (28,1) $p_2=0,004, p_3<0,001$ |
| | $p_{mg}<0,001$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Распределение пациентов по степени нарушения микроциркуляции (на основании таких параметров, как скорость кровотока к АО капилляра, ширина ПВЗ и наличие агрегатов) представлено в Таблице 3.19 и на Рисунке 3.5.

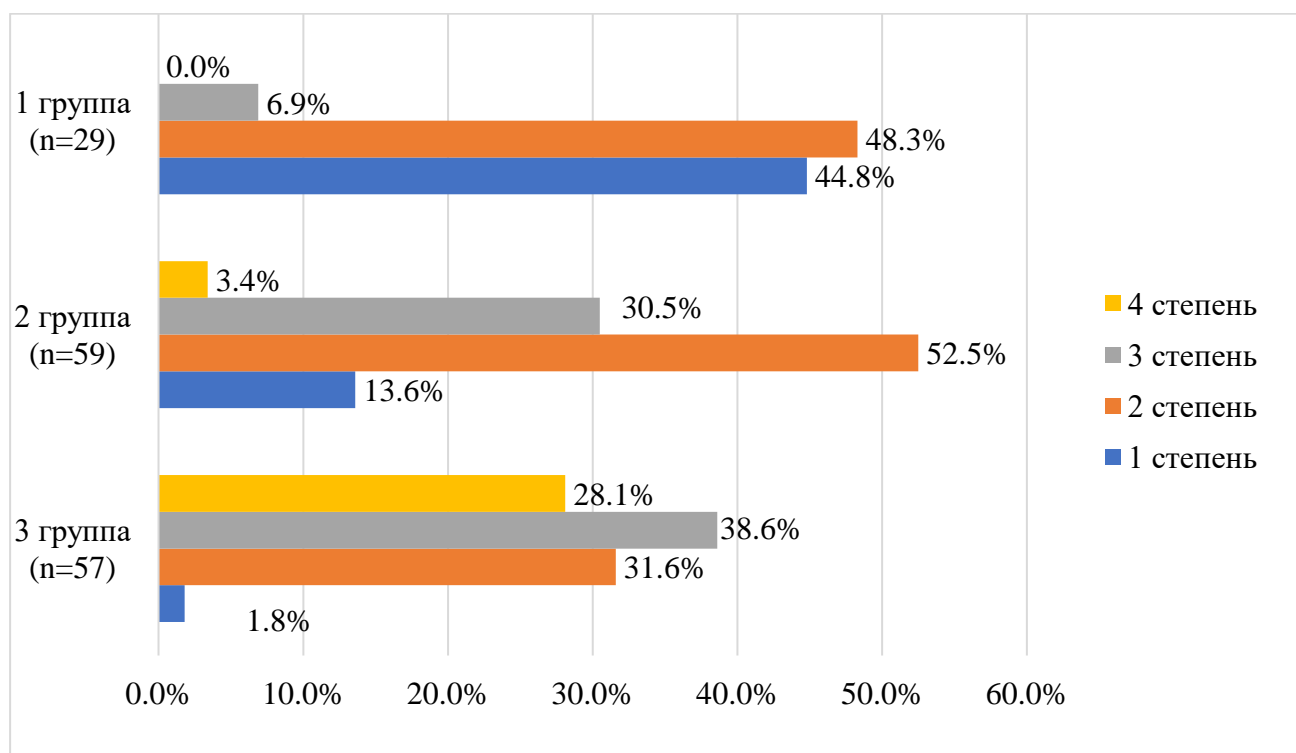


Рисунок 3.5 – Степени нарушения микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией

3.7 Анализ показателей дневной сонливости, определенной по шкале Эпфорта, и респираторной полиграфии сна

В качестве скринингового метода для выявления пациентов с подозрением на СОАС использовалась шкала Эпфорта. Данные, полученные при поступлении на стационарное лечение, представлены в таблице 3.20.

Как видно из таблицы, исследуемые группы были статистически однородны как по количеству баллов шкалы Эпфорт, так и по частоте выявляемости умеренной и патологической сонливости ($p > 0,05$). Проведенная в дальнейшем респираторная полиграфия сна позволила выявить эпизоды апноэ-гипопноэ у пациентов с АГ, а также оценить величину индекса десатурации (Таблица 3.21).

Таблица 3.20 – Распределение пациентов с артериальной гипертензией согласно шкале Эпфорта

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|----------------------------------|------------------------|------------------------------------|---|
| Суммарный балл ¹ | 5,72±0,72 | 6 (5; 9) p ₁ =0,143 | 6,38±0,44 p ₂ =0,409, p ₃ =0,405 |
| | p _{mg} =0,320 | | |
| Норма, n (%) | 16 (55,2) | 32 (54,2) p ₁ =0,886 | 31 (54,4) p ₂ =0,874, p ₃ =0,866 |
| | p _{mg} =0,996 | | |
| Умеренная сонливость, n (%) | 7 (24,1) | 11 (18,6) p ₁ =0,750 | 11 (19,3) p ₂ =0,810, p ₃ =0,884 |
| | p _{mg} =0,820 | | |
| Патологическая сонливость, n (%) | 6 (20,7) | 16 (27,1) p ₁ =0,695 | 15 (26,3) p ₂ =0,759, p ₃ =0,912 |
| | p _{mg} =0,797 | | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Таким образом, средние показатели ИАГ в исследуемых группах находились в пределах допустимого диапазона (до 5 событий/час), однако были статистически выше в группах тройной терапии (традиционной и экспериментальной) по сравнению с успешной двойной комбинацией (p=0,002 и p=0,004 соответственно). Аналогичные результаты продемонстрированы и в отношении индекса десатурации. Таким образом, пациенты, нуждающиеся в назначении трех лекарственных препаратов для достижения успешного контроля АД, имели более высокие показатели ИАГ, что может служить прогностическим

маркером в отношении эффективности стартовой двойной антигипертензивной терапии. На основании величины ИАГ пациенты стратифицированы по степени тяжести СОАС (Таблица 3.22).

Таблица 3.21 – Показатели респираторной полиграфии сна, событий в час¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|--------------------|------------------------|---|---|
| ИАГ | 3,75±0,37 | 4,8 (3; 14,2), p ₁ =0,002 | 4,7 (2,8; 17) p ₂ =0,004, p ₃ =0,954 |
| | p _{mg} =0,004 | | |
| Индекс десатурации | 2,95±0,46 | 4,4 (2,5; 14,2), p ₁ =0,007 | 4,4 (2,1; 17) p ₂ =0,008, p ₃ =0,838 |
| | p _{mg} =0,013 | | |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
- p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
- p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
- p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Как видно из приведенных данных, в группах тройной антигипертензивной терапии (традиционной и экспериментальной) СОАС диагностировался значительно чаще, чем в группе успешной двойной комбинации. Так, если в 1 группе подавляющее число больных имели нормативные показатели ИАГ (79,3%), то в случае назначения трех препаратов допустимые значения наблюдались лишь у половины больных (p=0,028 для традиционной и p=0,043 для рестартовой тройной терапии). Кроме этого, чаще себя проявляли умеренная и тяжелая степень СОАС в группах тройной комбинации (Рисунок 3.6). При этом 2 и 3 группы были сопоставимы по всем параметрам (p>0,05).

Таблица 3.22 – Распределение пациентов согласно величине индекса апноэ-гипопноэ, абсолютное число (%)

| Степень СОАС | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|-------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Отсутствует | 23 (79,3) | 31 (52,5) $p_1=0,028$ | 31 (54,4) $p_2=0,043, p_3=0,991$ |
| | $p_{mg}=0,040$ | | |
| Легкая степень | 6 (20,7) | 14 (23,8) $p_1=0,962$ | 9 (15,8) $p_2=0,792, p_3=0,724$ |
| | $p_{mg}=0,562$ | | |
| Умеренная степень | 0 (0,0) | 10 (16,9) $p_1=0,046$ | 12 (21,1) $p_2=0,020, p_3=0,745$ |
| | $p_{mg}=0,032$ | | |
| Тяжелая степень | 0 (0,0) | 4 (6,8) $p_1=0,374$ | 5 (8,8) $p_2=0,248, p_3=0,958$ |
| | $p_{mg}=0,273$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Учитывая, что тестирование пациентов по шкале Эпфорт продемонстрировало достаточно однородные результаты у всех испытуемых, представляет интерес оценка чувствительности и специфичности метода в плане выявления СОАС. С этой целью проведен подсчет истинно- и ложноположительных, а также истинно- и ложноотрицательных результатов тестирования по шкале Эпфорта у пациентов с АГ. Данные представлены в Таблице 3.23.

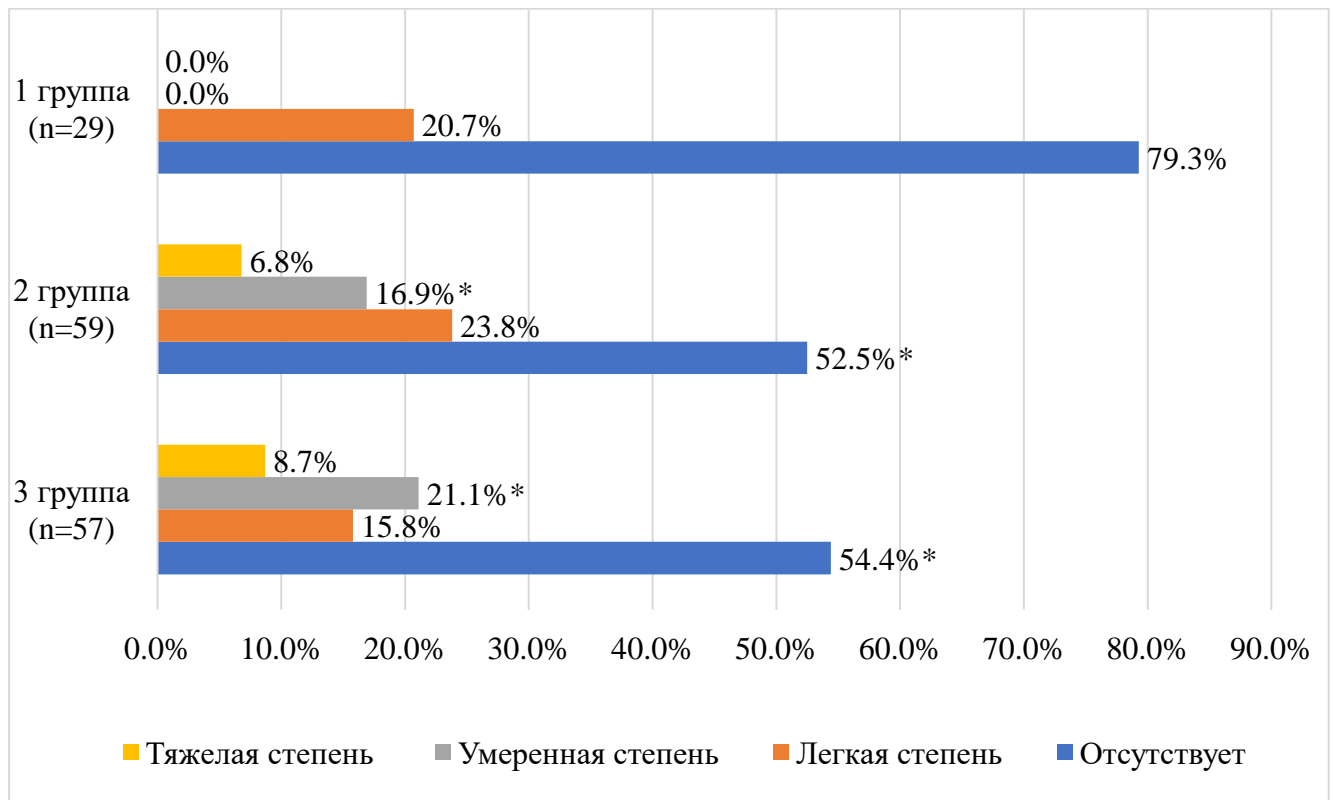
Таблица 3.23 – Распределение результатов тестирования по шкале Эпфорта с точки зрения выявления синдрома обструктивного апноэ сна, абсолютное число (%)

| Результат | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) | Сумма |
|-----------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Истинно положительный | 3 (10,3) | 15 (25,4) $p_1=0,172$ | 16 (28,1) $p_2=0,110, p_3=0,912$ | 34 (23,4) |
| | $p_{mg}=0,167$ | | | |
| Истинно отрицательный | 13 (44,8) | 19 (32,2) $p_1=0,357$ | 21 (36,8) $p_2=0,630, p_3=0,742$ | 53 (36,6) |
| | $p_{mg}=0,512$ | | | |
| Ложно положительный | 10 (34,5) | 12 (20,3) $p_1=0,239$ | 10 (17,5) $p_2=0,137, p_3=0,884$ | 32 (22,1) |
| | $p_{mg}=0,185$ | | | |
| Ложно отрицательный | 3 (10,3) | 13 (22,0) $p_1=0,298$ | 10 (17,5) $p_2=0,574, p_3=0,710$ | 26 (17,9) |
| | $p_{mg}=0,404$ | | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Таким образом, чувствительность шкалы Эпфорт составила 56,67%, специфичность 62,35%, положительная прогностическая значимость 51,52%, отрицательная прогностическая значимость 67,01%.



Примечание:

* – $p < 0,05$ по отношению к 1 группе.

Рисунок 3.6 – Стратификация пациентов по степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна

3.8 Анализ показателей качества жизни

КЖ является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанной на его субъективном восприятии [39]. Безусловно, пациенты с АГ имеют более низкое КЖ, чем здоровые люди, что обусловлено не только объективно выявляемым снижением функциональности органов и систем, но и психологическим аспектом [42]. Прием большого числа препаратов, длительное титрование доз, необходимость повторных визитов и ежедневного самомониторинга артериального давления (АД) приводят к формированию отрицательного отношения к процессу лечения в целом и снижению медикаментозного комплаенса [1, 150]. Проведен анализ КЖ

пациентов на момент включения в исследование (до назначения антигипертензивной терапии) с помощью опросника SF-36 (Табл. 3.24).

Таблица 3.24 Показатели качества жизни пациентов согласно опроснику SF-36¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------|------------------------|---|--|
| PF | 72,24±3,64 | 75 (55; 85) p ₁ =0,859 | 65 (25;85) p ₂ =0,067, p ₃ =0,088 |
| | p _{mg} =0,114 | | |
| RP | 25 (25; 50) | 50 (25; 75) p ₁ =0,257 | 50 (25; 50) p ₂ =0,437, p ₃ =0,382 |
| | p _{mg} =0,423 | | |
| BP | 64 (51; 84) | 62 (41; 84) p ₁ =0,503 | 42 (31;84) p ₂ =0,221, p ₃ =0,355 |
| | p _{mg} =0,398 | | |
| GH | 50 (45; 57) | 52,19±2,80 p ₁ =0,522 | 47,46±3,44 p ₂ =0,684, p ₃ =0,287 |
| | p _{mg} =0,509 | | |
| VT | 44,14±2,88 | 50 (40; 65) p ₁ =0,197 | 40 (20; 65) p ₂ =0,611, p ₃ =0,074 |
| | p _{mg} =0,158 | | |
| SF | 50,86±3,45 | 53,81±3,09 p ₁ =0,557 | 50 (25; 75) p ₂ =0,919, p ₃ =0,454 |
| | p _{mg} =0,731 | | |
| RE | 66,67 (33,33; 66,67) | 66,67 (33,33; 66,67) p ₁ =0,435 | 66,67 (33,33; 66,67) p ₂ =0,441, p ₃ =0,972 |
| | p _{mg} =0,696 | | |
| MH | 46,34±3,44 | 49,76±2,30 p ₁ =0,403 | 44 (36; 68) p ₂ =0,415, p ₃ =0,844 |
| | p _{mg} =0,602 | | |

| | | | |
|----------|------------------------|---|--|
| РН общий | 44,12±1,59 | 44,74 (35,94; 51,29) p ₁ =0,845 | 38,29 (29,23; 50,19) p ₂ =0,068, p ₃ =0,074 |
| | p _{mg} =0,103 | | |
| МН общий | 35,61±1,44 | 38,29±1,14 p ₁ =0,165 | 38,76±1,24 p ₂ =0,123, p ₃ =0,780 |
| | p _{mg} =0,274 | | |

Примечания:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате M±m, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате Me (Q1; Q3);
2. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
3. p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
4. p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;
5. p₃ – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Как видно из приведенных в таблице данных, уровень РF (физического функционирования), ВР (интенсивности боли), VT (жизненной активности) и в целом физического и психического компонентов здоровья был ниже в группе рестартовой тройной терапии, тем не менее статистически по всем показателям КЖ на момент назначения антигипертензивной терапии анализируемые группы были однородны (p>0,05).

ГЛАВА 4

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДВОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

4.1 Анализ корреляционных взаимосвязей

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязи между показателями эхоКГ, компьютерной капилляроскопии, РПС, СМАД, лабораторными показателями и качеством жизни во всех группах испытуемых (таблица 4.1). В первую очередь, стоит отметить, что обнаружены прямые корреляционные средние и сильные взаимосвязи между толщиной МЖП и размерами левого предсердия, что отражает ремоделирование миокарда в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку. Данная находка не является уникальной, однако иллюстрирует закономерные процессы ПОМ при повышенном АД, в данном случае – по мере прогрессирования ГЛЖ возникает расширение полости левого предсердия, что в перспективе может способствовать возникновению такого распространенного нарушения ритма, как фибрилляция предсердий. Также обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между толщиной ЗСЛЖ, размерами левого предсердия и величиной ФВ у пациентов с АГ. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания и увеличения нагрузки на миокард, происходит постепенное снижение сократительной функции сердца с тенденцией к развитию ХСН.

Отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной и средней силы выявлены между показателями РПС (ИАГ) и физическим и социальным функционированием пациентов. Так, больные, страдающие более продвинутыми стадиями обструктивного апноэ сна, чаще отмечают снижение КЖ в виде снижения физической активности и социального взаимодействия, что крайне важно для пациентов, страдающих АГ, для которых социальная депривация

является установленным фактором сердечно-сосудистого риска [52]. Показатели капилляроскопии также продемонстрировали отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем качества жизни пациентов (шкалы ВР – интенсивность боли, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, МН общая – психологический компонент здоровья).

Отдельного внимания заслуживает выявленная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и рядом показателей СМАД (средние показатели САД, ДАД, АД, ИНД САД), что отражает персистирование низкоинтенсивного неинфекционного воспаления при АГ как одного из ведущих патогенетических звеньев возникновения и прогрессирования заболевания [1, 52].

Отдельно стоит отметить, что в 1 и 2 группах установлена прямая корреляционная взаимосвязь умеренной и средней силы между показателями СМАД и уровнем уратов крови (таблица 4.2), что отражает вклад гиперурикемии в патогенез АГ. Считаем, что отсутствие указанных зависимостей в группе рестартовой тройной комбинации связано со стабильно высоким уровнем мочевой кислоты в данной когорте, где уровень последней составил $441,30 \pm 13,82$ мкмоль/л, а гиперурикемия, как фактор риска, отмечалась у подавляющего большинства больных (75,4%).

Заслуживает внимания выявленная прямая корреляционная зависимость между показателями СМАД (среднее САД, ДАД, АД, ИНД ДАД и АД) и величиной ИАГ в группе пациентов традиционной пошаговой тройной комбинации (таблица 4.3), при этом в группе рестартовой тройной терапии такие закономерности выявить не удалось.

Таблица 4.1 – Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями эхокардиографии, компьютерной капилляроскопии, респираторной полиграфии сна, суточного мониторинга артериального давления, лабораторными показателями и качеством жизни¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | | | 2 группа (n=59) | | | 3 группа (n=57) | | |
|-------------------|-----------------|-----------------------------|--------|-----------------|---------------------------|--------|-----------------|---------------------------|--------|
| | r/ ρ | Коэффициент r корреляции | p | r/ ρ | Коэффициент корреляции | p | r/ ρ | Коэффициент корреляции | p |
| МЖП & ЛП | ρ | 0,63 | <0,001 | ρ | 0,62 | <0,001 | ρ | 0,87 | <0,001 |
| ЗСЛЖ & ФВ | ρ | -0,58 | <0,001 | ρ | -0,48 | <0,001 | r | -0,37 | 0,005 |
| ЛП & ФВ | ρ | -0,41 | 0,029 | ρ | -0,56 | <0,001 | r | -0,44 | 0,001 |
| ИАГ& PF | r | -0,54 | 0,002 | ρ | -0,31 | 0,016 | ρ | -0,39 | 0,003 |
| ИАГ& SF | r | -0,40 | 0,032 | ρ | -0,34 | 0,008 | ρ | -0,46 | <0,001 |
| ВР & ЛПКС | ρ | 0,44 | 0,016 | ρ | 0,33 | 0,010 | ρ | 0,56 | <0,001 |
| ВР & ПВЗ | ρ | -0,47 | 0,010 | ρ | -0,31 | 0,017 | ρ | -0,64 | <0,001 |
| VT & Агрегаты | ρ | -0,42 | 0,022 | ρ | -0,37 | 0,004 | ρ | -0,60 | <0,001 |
| VT & ПВЗ | ρ | -0,52 | 0,004 | ρ | -0,35 | 0,007 | ρ | -0,64 | <0,001 |
| SF & ППКС | r | 0,37 | 0,050 | r | 0,37 | 0,050 | ρ | 0,42 | <0,001 |
| МН общая & ППКС | r | 0,37 | 0,049 | r | 0,37 | 0,049 | ρ | 0,47 | <0,001 |
| Агрегаты & СКФ | ρ | -0,50 | 0,006 | ρ | -0,53 | <0,001 | ρ | -0,31 | 0,017 |
| СрСАД днем & СРБ | r | 0,78 | <0,001 | r | 0,78 | <0,001 | ρ | 0,66 | <0,001 |
| СрСАД сутки & СРБ | r | 0,73 | <0,001 | ρ | 0,74 | <0,001 | r | 0,64 | <0,001 |

| | | | | | | | | | |
|---------------------|--------|------|--------|--------|------|--------|--------|------|--------|
| СрДАД днем & СРБ | r | 0,45 | 0,014 | r | 0,45 | 0,014 | r | 0,32 | 0,017 |
| СрДАД сутки & СРБ | r | 0,39 | 0,038 | r | 0,39 | 0,038 | ρ | 0,40 | 0,002 |
| СрАД днем & СРБ | r | 0,60 | 0,001 | r | 0,63 | <0,001 | ρ | 0,51 | <0,001 |
| ИНД САД днем & СРБ | r | 0,66 | <0,001 | r | 0,73 | <0,001 | r | 0,61 | <0,001 |
| ИНД САД сутки & СРБ | r | 0,71 | <0,001 | r | 0,66 | <0,001 | r | 0,66 | <0,001 |
| ИНД АД днем & СРБ | ρ | 0,42 | 0,024 | ρ | 0,55 | <0,001 | r | 0,46 | <0,001 |

Примечание:

1. ¹ – коэффициент линейной корреляции Пирсона (r), использовался в случае нормального распределения данных, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ), использовался в случае распределения данных, отличного от нормального.

Таблица 4.2 – Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями суточного мониторинга артериального давления и уровнем уратов крови¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | | | Показатель | 2 группа (n=59) | | |
|--------------------|-----------------|------------------------|-------|--------------------|-----------------|------------------------|-------|
| | r | Коэффициент корреляции | p | | p | Коэффициент корреляции | p |
| СрСАД днем & МК | r | 0,52 | 0,004 | СрДАД ночь & МК | p | 0,36 | 0,005 |
| СрСАД сутки & МК | r | 0,52 | 0,004 | СрАД ночь & МК | p | 0,34 | 0,008 |
| СрАД днем & МК | r | 0,46 | 0,012 | ИНД ДАД ночь & МК | p | 0,33 | 0,011 |
| СрАД сутки & МК | r | 0,42 | 0,024 | ИНД ДАД сутки & МК | p | 0,34 | 0,008 |
| ВАР САД ночь & МК | r | -0,38 | 0,043 | ИНД АД ночь & МК | p | 0,41 | 0,001 |
| ИНД САД днем & МК | r | 0,51 | 0,005 | ИНД АД сутки & МК | p | 0,31 | 0,017 |
| ИНД САД сутки & МК | r | 0,58 | 0,001 | | | | |

Примечание:

1. ¹ – коэффициент линейной корреляции Пирсона (r), использовался в случае нормального распределения данных, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (p), использовался в случае распределения данных, отличного от нормального.

Представляет интерес обнаруженная корреляционная зависимость между показателями капиллярной капилляроскопии и уровнем гликемии в группе рестартовой тройной терапии. Так, обратная корреляционная зависимость умеренной силы установлена между уровнем сахара крови и плотностью капиллярной сети ($\rho=-0,36$, $p=0,006$ и $\rho=-0,37$, $p=0,005$ для ЛПКС и ППКС соответственно). Кроме этого, повышение уровень гликемии ассоциировался с наличием агрегатов ($\rho=0,231$, $p=0,019$) и шириной ПВЗ ($\rho=0,37$, $p=0,004$). Данную тенденцию связываем с тем, что в данной группе 26,3% пациентов имели диагноз СД, одним из осложнений которого является поражение сосудов, в особенности микроциркуляторного русла, что выражается в капиллярной редификации, расширении внесосудистого пространства и повышении вязкости

Таблица 4.3 – Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями суточного мониторинга артериального давления и величиной индекса апноэ-гипопноэ¹

| Показатель | 2 группа (n=59) | |
|---------------------|------------------------|--------|
| | Коэффициент корреляции | p |
| ИАГ & СрСАД ночь | 0,42 | 0,001 |
| ИАГ & СрДАД ночь | 0,43 | <0,001 |
| ИАГ & СрДАД сутки | 0,34 | 0,008 |
| ИАГ & СрАД ночь | 0,49 | <0,001 |
| ИАГ & СрАД сутки | 0,38 | 0,003 |
| ИАГ & ИНД ДАД ночь | 0,40 | 0,002 |
| ИАГ & ИНД ДАД сутки | 0,31 | 0,017 |
| ИАГ & ИНД АД ночь | 0,39 | 0,003 |
| ИАГ & ИНД АД сутки | 0,35 | 0,007 |

Примечание:

1. ¹ – использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ), т.к. распределение данных отличалось от нормального.

4.2 Сравнительная характеристика пациентов с артериальной гипертензией

Проведен сравнительный анализ полученных результатов обследования пациентов, получающих в качестве первого шага двойную антигипертензивную терапию. Выделены клинические и лабораторно-инструментальные характеристики больных, по которым выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Сравнительная характеристика пациентов с артериальной гипертензией¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | p |
|--|--------------------|--------------------|---------|
| Офисное САД, мм рт. ст. | 162,6±1,7 | 170 (165; 170) | 0,002* |
| Возрастной фактор риска, n (%) | 8 (27,6) | 32 (54,2) | 0,033* |
| Избыточная масса тела, n (%) | 23 (79,3) | 21 (35,6) | <0,001* |
| Ожирение (сумма), n (%) | 5 (17,2) | 29 (49,2) | 0,008* |
| ЭКГ-критерии ГЛЖ, n (%) | 9 (31,0) | 36 (61,0) | 0,016* |
| Корень аорты, см | 3,2±0,05 | 3,4±0,04 | 0,005# |
| Восходящий отдел аорты, см | 3,0±0,06 | 3,2±0,04 | 0,004# |
| Толщина МЖП, см | 1,1 (1,1; 1,2) | 1,2 (1,1; 1,3) | 0,004* |
| Толщина ЗСЛЖ, см | 1,1 (1,0; 1,2) | 1,1 (1,1; 1,2) | 0,033* |
| Правое предсердие, см | 3,6 (3,5; 3,7) | 3,7 (3,6; 3,8) | 0,010* |
| Правый желудочек, см | 2,2 (2,2; 2,3) | 2,3 (2,3; 2,4) | 0,024* |
| ММЛЖ, г | 194 (164; 212) | 213,2±5,01 | 0,044* |
| ИММЛЖ, г/м ² | 97 (85; 107) | 107,3±2,32 | 0,049* |
| ЛПКС, на 1 мм | 8,37±0,22 | 7,54±0,14 | 0,001# |
| Площадная плотность капиллярной сети, на 1 мм ² | 43,45±1,40 | 37,58±0,84 | <0,001# |

| | | | |
|---|----------------------|----------------------|---------|
| Агрегаты, % | 1 (0; 2) | 3 (2; 6) | <0,001* |
| Периваскулярная зона, мкм | 101,5 (94,3; 106,9) | 108,2 (102,6; 118,5) | <0,001* |
| Диаметр артериального отдела, мкм | 8,76±0,13 | 8,2±0,10 | 0,009# |
| Скорость кровотока в артериальном отделе, мкм/с | 311,8 (272,1; 387,3) | 278,4 (235,8; 311,6) | 0,002* |
| Диаметр переходного отдела, мкм | 12,56±0,17 | 11,91±0,14 | 0,006# |
| Коэффициент ремоделирования | 1,28 (1,26; 1,34) | 1,34 (1,3; 1,43) | <0,001* |
| Среднее САД день, мм рт. ст. | 135,8±1,40 | 140±1,19 | 0,034# |
| Среднее САД ночь, мм рт. ст. | 125,1±1,85 | 130 (123; 142) | 0,008* |
| Среднее САД сутки, мм рт. ст. | 132,7±1,18 | 136 (131; 143) | 0,018* |
| ИНД САД сутки, % | 45,62±2,67 | 56,25±2,51 | 0,005# |
| Night-peaker (САД), n (%) | 4 (13,8) | 23 (39,0) | 0,031* |
| Night-peaker (ДАД), n (%) | 1 (3,4) | 14 (23,7) | 0,038* |
| Гиперурикемия, n (%) | 15 (46,9) | 45 (76,3) | 0,038* |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 386,8±11,75 | 426 (377,3; 486,1) | 0,028* |
| ИАГ, событий / час | 3,745±0,373 | 4,8 (3; 14,2) | 0,002* |
| Индекс десатурации, событий / час | 2,952±0,457 | 4,4 (2,5; 14,2) | 0,007* |

Примечания:

- ¹ – количественные данные в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- * – $p < 0,05$ для U-критерий Манна-Уитни;
- # – $p < 0,05$ для t-критерия Стьюдента.

Средний возраст испытуемых в 1 группе составил $54,45 \pm 2,79$ лет, во 2 – $59,75 \pm 1,77$ лет. И хотя сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,101$), возрастной фактор риска ССЗ (для мужчин ≥ 55 лет, женщин ≥ 65 лет)

достоверно чаще встречался среди пациентов, нуждавшихся в назначении трех антигипертензивных препаратов. Величина ИМТ при первичном анализе была сопоставима в обеих группах ($p=0,267$), однако дальнейшая стратификация пациентов показала, что в группе неответчиков гораздо чаще встречалось ожирение, тогда как в группе больных, положительно отреагировавших на двойную антигипертензивную, превалировала избыточная масса тела.

Пациенты обеих групп демонстрировали признаки ПОМ. Так, о повышенной нагрузке на сердечную мышцу свидетельствовали результаты как ЭКГ, так и эхоКГ. Однако ЭКГ-критерии (индекс Соколова-Лайона > 35 мм или амплитуда зубца R в отведении aVL ≥ 11 мм) в данном случае оказались более чувствительными, чем данные полученные при эхоКГ (ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин, > 95 г/м² у женщин). Так, абсолютные показатели трансторакальной эхоКГ (толщина МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ) были повышены в обеих группах и достоверно различались на уровне значимости $p < 0,05$. Однако, проведенное индексирование ММЛЖ к поверхности тела привело к тому, что межгрупповые различия в ИММЛЖ стали минимальными ($p=0,049$), а частота эхоКГ-критерия ГЛЖ статистически сравнялась в обеих группах ($p=0,288$). Отмечалось увеличение диаметров корня и восходящего отдела аорты у пациентов 2 подгруппы, что, вероятно, связано с более высокой гемодинамической нагрузкой.

Наибольшие различия при межгрупповом сравнении отмечены по данным компьютерной капилляроскопии. Так, у пациентов с неудовлетворительным ответом на двойную антигипертензивную терапию по сравнению с 1 группой наблюдалось разрежение микрососудов, расширение периваскулярной зоны, сужение артериального и переходного отделов капилляров и замедление кровотока. Коэффициент ремоделирования, рассчитывающийся как отношение диаметров венозного и артериального отделов капилляра, также был значительно выше в группе неответчиков, что свидетельствует о более выраженном расстройстве кровообращения на микрососудистом уровне. Анализ степени извитости продемонстрировал значимые нарушения линейности капилляров во 2 группе (не-ответчики). В группе эффективного контроля АД 1 тип (классические

капилляры по типу «шпильки») встречались значительно чаще ($p < 0,001$), тогда как в группе не-ответчиков увеличилось число извитых капилляров и «клубочков» ($p=0,002$ и $p=0,007$ соответственно). О замедлении кровотока и патологической извитости микрососудов свидетельствовало также увеличение количества агрегатов эритроцитов во 2 группе.

Прогностическую значимость продемонстрировали также показатели СМАД. В группе неуспешного контроля наблюдались более высокие цифры САД, а, как следствие, суточного индекса нагрузки САД. Анализ суточного профиля также выявил межгрупповые различия, а именно преобладание патологического ночного повышения АД во 2 группе. Кроме этого, у пациентов 2 группы достоверно чаще встречался такой фактор риска, как гиперурикемия, а уровень мочевой кислоты был в среднем значительно выше, чем в 1 группе. Респираторная полиграфия сна также выявила значимые различия: более высокие показатели ИАГ и десатурации ассоциировались с неуспешным контролем АД на фоне применения двух антигипертензивных препаратов.

4.3 Поиск предикторов неэффективности двойной антигипертензивной терапии

Поиск предикторов неэффективности двойной антигипертензивной терапии проводился с помощью логистической регрессии с использованием метода последовательного исключения переменных, не оказывающих значимого влияния на качество математической модели. Проанализированы следующие возможные предикторы неэффективности стартовой двойной АГТ: показатели эхоКГ; факторы, определяющие ССР у пациентов с АГ; наличие ПОМ; показатели респираторной полиграфии сна (ИАГ); параметры компьютерной; лабораторные параметры; данные СМАД и ХМ-ЭКГ.

На начальном этапе выделены статистически значимые модели, данные представлены в таблице 4.5. Как видно из таблицы, нами выявлено достаточно большое количество (17) возможных предикторов неэффективности стартовой

двойной АГТ. Дальнейший анализ уровня статистической ошибки χ^2 Вальда ($p < 0,05$) позволил уменьшить количество факторов, полезных для модели (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии

| Предиктор | ОШ (95% ДИ) | χ^2 Вальда | p Вальда |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------|----------|
| Толщина МЖП | 3,44 (0,98; 12,00) | 6,899 | 0,009 |
| ЛПКС | 4,65 (1,49; 14,53) | 11,171 | <0,001 |
| Площадная плотность капиллярной сети | 3,98 (1,25; 12,60) | 12,830 | <0,001 |
| Периваскулярная зона | 6,04 (2,06; 17,71) | 9,429 | 0,002 |
| Диаметр артериального отдела | 2,86 (0,71; 11,61) | 7,350 | 0,007 |
| Диаметр переходного отдела | 3,59 (0,93; 13,91) | 7,903 | 0,005 |
| Коэффициент ремоделирования | 8,40 (2,38; 29,69) | 8,661 | 0,003 |
| Среднее САД ночь | 1,94 (0,59; 6,41) | 5,985 | 0,014 |
| Среднее САД сутки | 2,86 (0,71; 11,61) | 6,010 | 0,014 |
| SDNNi | 2,86 (0,71; 11,61) | 7,357 | 0,007 |

Анализ факторов представим следующим образом: приведем коэффициент регрессии (β), уровень значимости p-Вальда, для наглядности приложим графики зависимости исхода от анализируемых факторов с указанием уравнения логистической регрессии. Показатель «Исход» на графиках представлен значениями от 0,0 до 1,0. Чем больше значение показателя «Исхода», тем менее эффективна терапия.

Таблица 4.5 – Первичный поиск статистически значимых моделей прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии

| Фактор | χ^2 | p | Const.ВО | 95% ДИ | p- Const.ВО | Фактор | 95% ДИ | p | χ^2 Вальда | p- Вальда |
|--|----------|--------|----------|-------------------|----------------|--------|------------------|-------|--------------------|--------------|
| Толщина МЖП | 9,848 | 0,002 | -6,566 | -11,535 -1,596 | 0,010 | 6,162 | 1,925 10,400 | 0,005 | 6,900 | 0,009 |
| Толщина ЗСЛЖ | 5,200 | 0,023 | -4,404 | -9,080 0,271 | 0,065 | 4,559 | 0,370 8,749 | 0,033 | 3,506 | 0,061 |
| Гиперурикемия | 3,962 | 0,047 | 0,074 | -0,691 0,839 | 0,848 | 0,960 | 0,001 1,919 | 0,050 | 0,037 | 0,847 |
| Нарушение гликемии натоцак или НТГ | 4,214 | 0,040 | 0,391 | -0,146 0,928 | 0,151 | 1,036 | -0,015 2,087 | 0,053 | 2,096 | 0,148 |
| ЭКГ-признаки ГЛЖ | 7,121 | 0,008 | 0,140 | -0,468 0,748 | 0,649 | 1,247 | 0,288 2,205 | 0,011 | 0,209 | 0,648 |
| ИАГ | 16,333 | <0,001 | -0,553 | -1,441 0,335 | 0,219 | 0,234 | 0,057 0,411 | 0,012 | 1,533 | 0,216 |
| ЛПКС | 10,580 | 0,001 | 6,158 | 2,495 9,820 | 0,001 | -0,685 | -1,135 -0,235 | 0,003 | 11,171 | <0,001 |
| ППКС | 13,682 | <0,001 | 6,009 | 2,674 | <0,001 | -0,131 | -0,211 | 0,002 | 12,830 | <0,001 |

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------|--------|---------|-------------------|-------|--------|------------------|-------|--------|-------|
| | | | | 9,343 | | | -0,051 | | | |
| ПВЗ | 14,154 | <0,001 | -10,019 | -16,505 -3,533 | 0,003 | 0,102 | 0,0396 0,164 | 0,002 | 9,4290 | 0,002 |
| Диаметр АО | 6,922 | 0,009 | 7,394 | 1,972 12,815 | 0,008 | 0,793 | -1,430 -0,157 | 0,015 | 7,350 | 0,007 |
| Диаметр ПО | 8,185 | 0,004 | 9,203 | 2,695 15,711 | 0,006 | -0,693 | -1,219 -0,168 | 0,010 | 7,903 | 0,005 |
| Коэффициент ремоделирования | 13,256 | <0,001 | -15,338 | -25,699 -4,977 | 0,004 | 12,058 | 4,197 19,919 | 0,003 | 8,661 | 0,003 |
| Среднее САД днем | 4,780 | 0,029 | -7,671 | -15,710 0,369 | 0,061 | 0,061 | 0,002 0,119 | 0,042 | 3,598 | 0,058 |
| Среднее САД ночь | 9,090 | 0,003 | -6,987 | -12,664 -1,310 | 0,017 | 0,060 | 0,015 0,104 | 0,009 | 5,985 | 0,014 |
| Среднее САД сутки | 8,690 | 0,003 | -11,983 | -21,700 -2,266 | 0,016 | 0,094 | 0,022 0,167 | 0,012 | 6,009 | 0,014 |
| ИНД САД сутки | 7,085 | 0,008 | -1,138 | -2,649 0,373 | 0,138 | 0,037 | 0,007 0,066 | 0,016 | 2,241 | 0,134 |
| SDNNi | 4,192 | 0,041 | 2,394 | 0,639 4,148 | 0,008 | -0,039 | -0,077 0,000 | 0,048 | 7,357 | 0,007 |

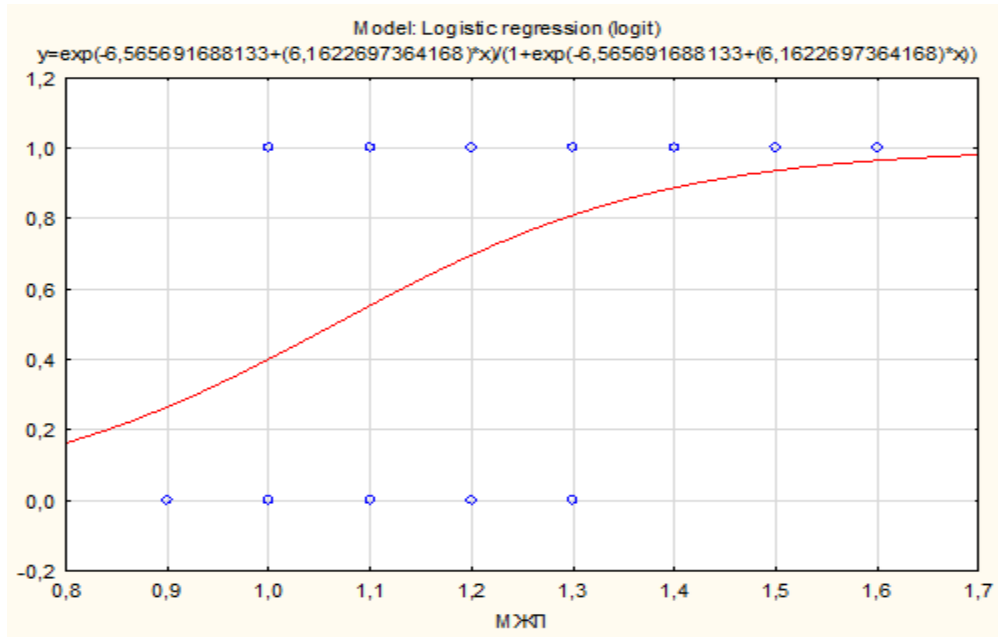


Рисунок 4.1 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Толщина межжелудочковой перегородки» ($\beta=9,848$, р-Вальда=0,009)

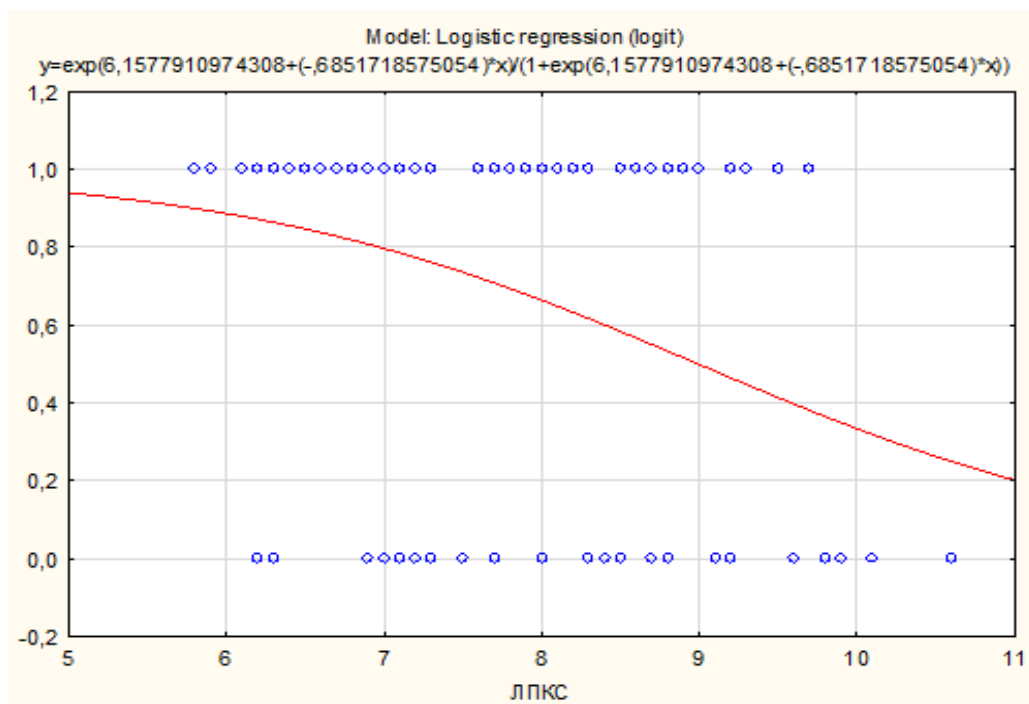


Рисунок 4.2 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Линейная плотность капиллярной сети» ($\beta=10,580$, р-Вальда <0,001)

С помощью метода трансторакальной эхоКГ оценивалась толщина МЖП. На рисунке 4.1 наглядно представлена следующая зависимость: снижение вероятности достижения целевых уровней АД при увеличении толщины стенок левого желудочка. Фактически, при линейных параметрах МЖП более 1,3 см, вероятность неэффективности стартовой двойной комбинации у испытуемых достигала 80%.

Наибольшую предсказательную эффективность продемонстрировали показатели компьютерной капилляроскопии (ЛПКС, ППКС, ПВЗ, диаметр АО, диаметр ПО, коэффициент ремоделирования). Так, плотность капиллярного русла значительно влияла на успех назначаемой двойной антигипертензивной терапии. Пациенты с разрежением микроциркуляции имели значительно меньше шансов достичь эффективного контроля АД с использованием двух активных молекул (рис. 4.2 и рис. 4.3). Это согласуется с клиническими рекомендациями по ведению АГ у взрослых 2022 года, согласно которым нарушение микроциркуляции в виде снижения плотности капилляров является одним из наиболее важных патогенетических звеньев формирования и прогрессирования эссенциальной АГ [52].

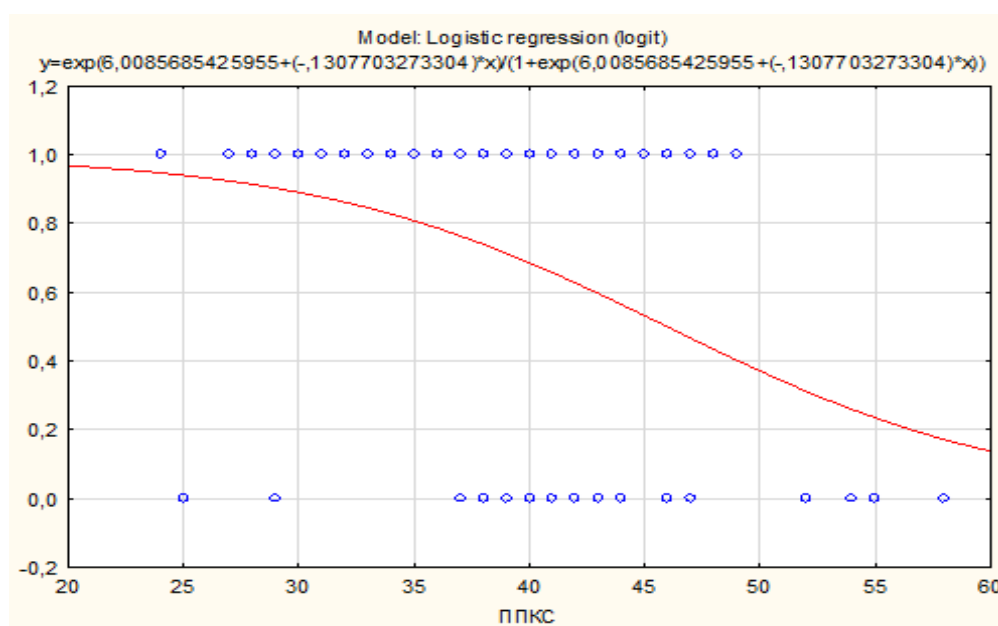


Рисунок 4.3 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Площадная плотность капиллярной сети» ($\beta=13,682$, p -Вальда $<0,001$)

Для АГ также характерно уменьшение диаметров АО и ПО, что отражает дисфункцию эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций [52]. Действительно, данные параметры обладают прогностической значимостью: на графиках видно, что по мере сужения диаметра ПО и АО уменьшается вероятность достижения больным контроля АД с использованием двух гипотензивных лекарственных средств (рис. 4.4 и рис. 4.5).

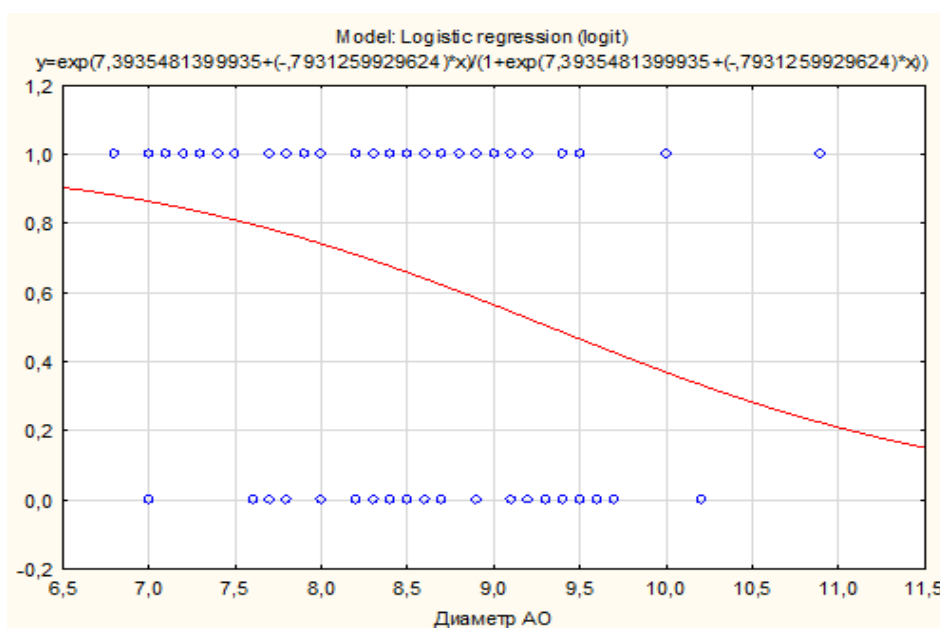


Рисунок 4.4 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Диаметр артериального отдела капилляра» ($\beta=6,922$, p -Вальда =0,007)

Увеличение ширины ПВЗ при АГ может отражать задержку внесосудистой жидкости как проявление сердечной недостаточности. Так, пациенты, нуждавшиеся в назначении третьего антигипертензивного препарата, демонстрировали более высокие показатели ширины ПВЗ, а при значениях более 130 мкм практически всегда требовалось усиление стартовой двойной терапии путем добавления третьего активного вещества в схему лечения (рис. 4.6).

Коэффициент ремоделирования микроциркуляторного русла, рассчитывающийся как отношение диаметра венозного к диаметру артериальному отдела капилляра, продемонстрировал следующую зависимость: снижение эффективности эффективного контроля АД на фоне двойной комбинации по мере

увеличения величины коэффициента (рис. 4.7). Так, при величине последнего более 1,45 лишь 1 пациент из 10 достигал целевых уровней АД.

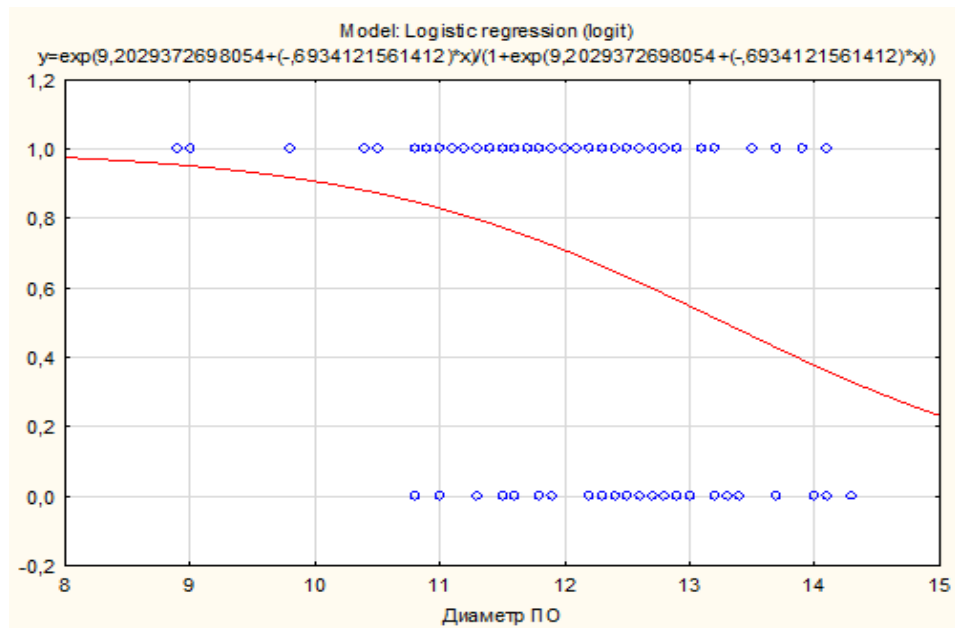


Рисунок 4.5 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Диаметр переходного отдела капилляра» ($\beta=8,185$, p -Вальда =0,005)

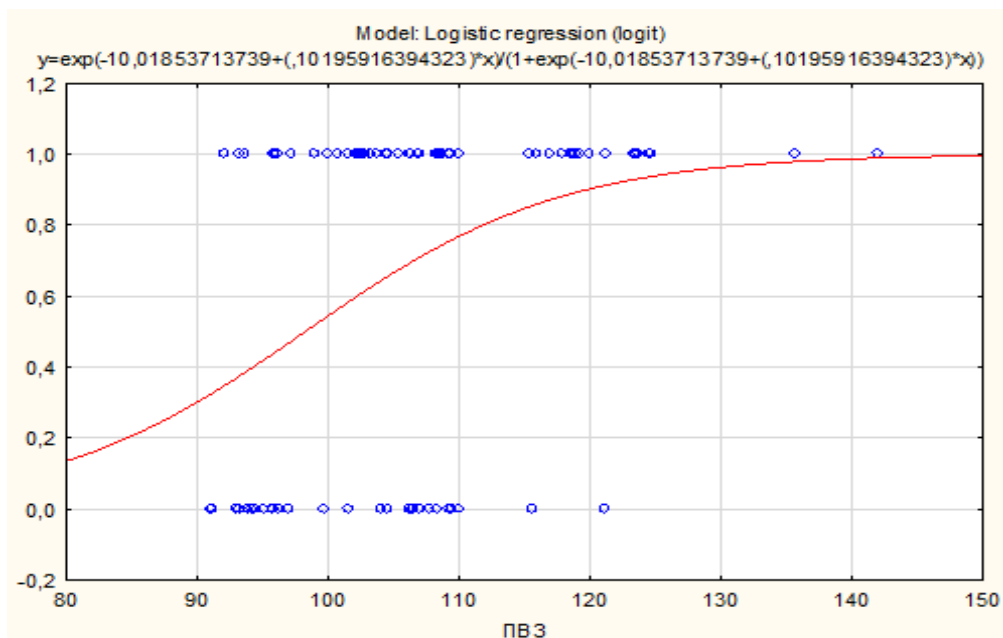


Рисунок 4.6 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Периваскулярная зона» ($\beta=14,154$, p -Вальда =0,002)

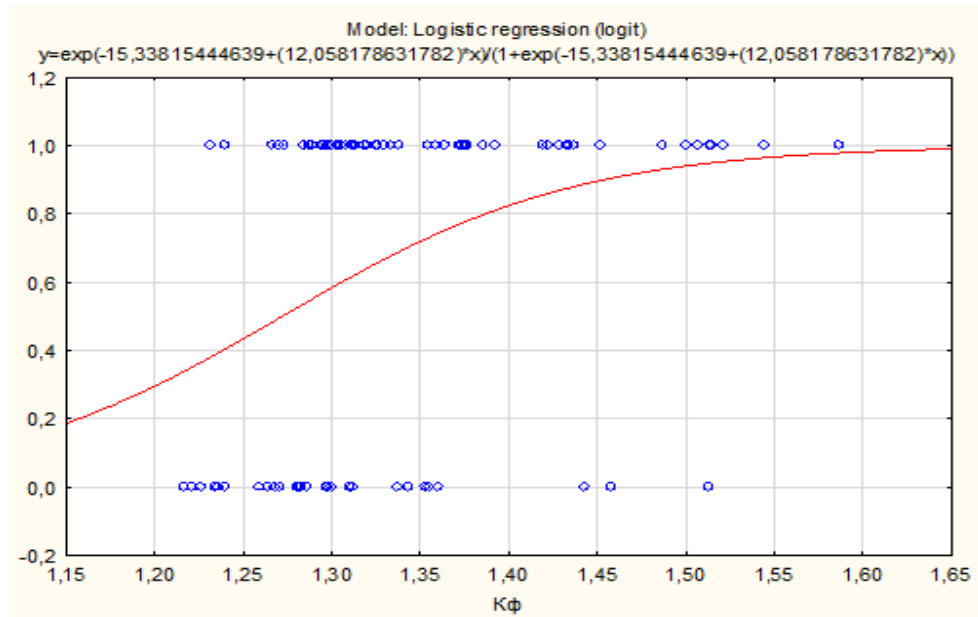


Рисунок 4.7 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Коэффициент ремоделирования» ($\beta=13,256$, p -Вальда =0,003)

Показатели СМАД также продемонстрировали отрицательную прогностическую значимость. Так, пациенты, имевшие более высокие уровни среднего ночного и суточного САД имели тенденцию к недостаточному контролю АД при приеме двух антигипертензивных препаратов. Так, при приближении среднесуточных показателей к отметке в 160 мм рт. ст. практически все пациенты нуждались в назначении третьего лекарственного препарата (рис. 4.8 и рис 4.9).

ВСР у больных кардиоваскулярного профиля давно проявила себя как достаточно эффективный метод прогнозирования неблагоприятных исходов. А у пациентов с гипертонической болезнью низкая вариабельность свидетельствует о нарушении вегетативного контроля и служит сильным предиктором возникновения жизнеугрожающих аритмий [37]. В проведенном исследовании такой параметр суточного мониторинга ЭКГ как SDNNi (среднее стандартное отклонение значений RR интервалов) продемонстрировал влияние на прогнозирование неэффективности двойной гипотензивной терапии. Так, пациенты с более низкими показателями SDNNi чаще требовали усиления двойной схемы лечения, что отражено на рисунке 4.10.

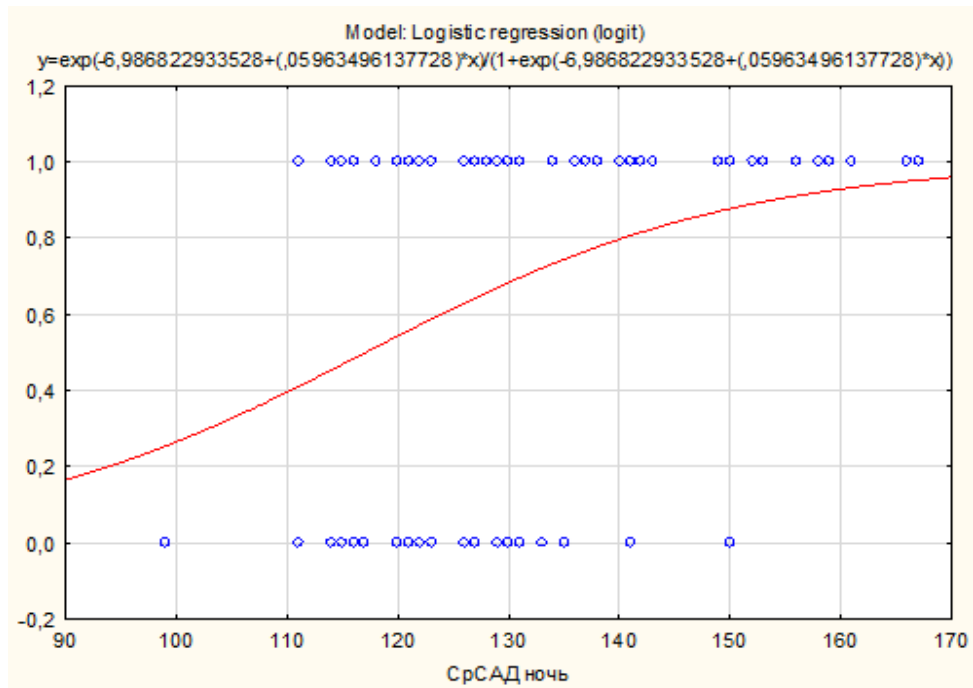


Рисунок 4.8 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Среднее систолическое артериальное давление ночью» ($\beta=9,090$, р-Вальда =0,014)

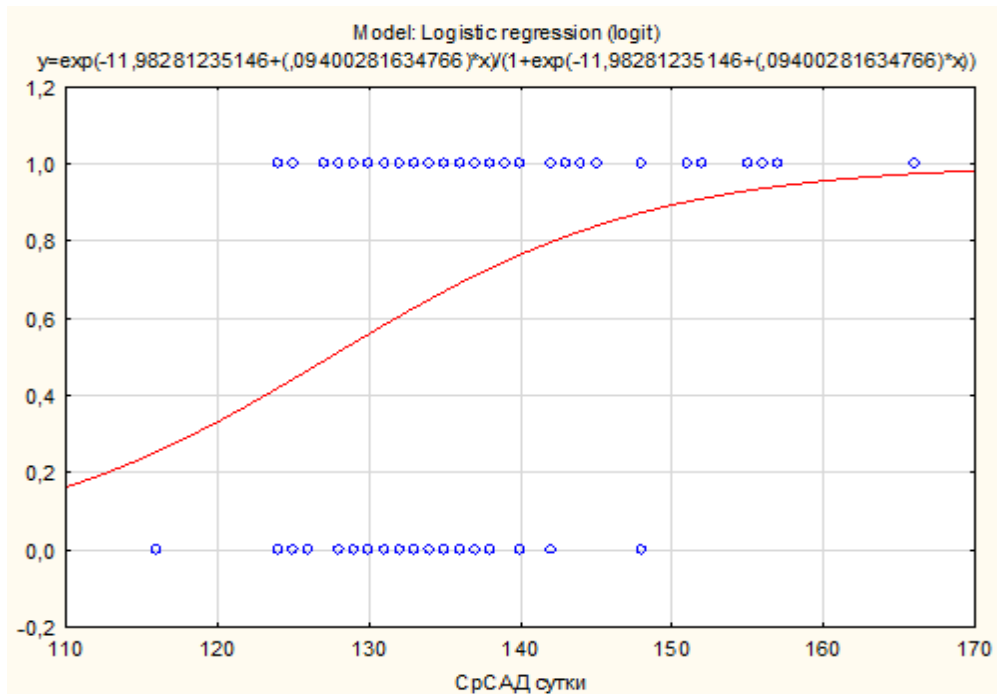


Рисунок 4.9 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «Среднее систолическое артериальное давление за сутки» ($\beta=8,690$, р-Вальда =0,014)

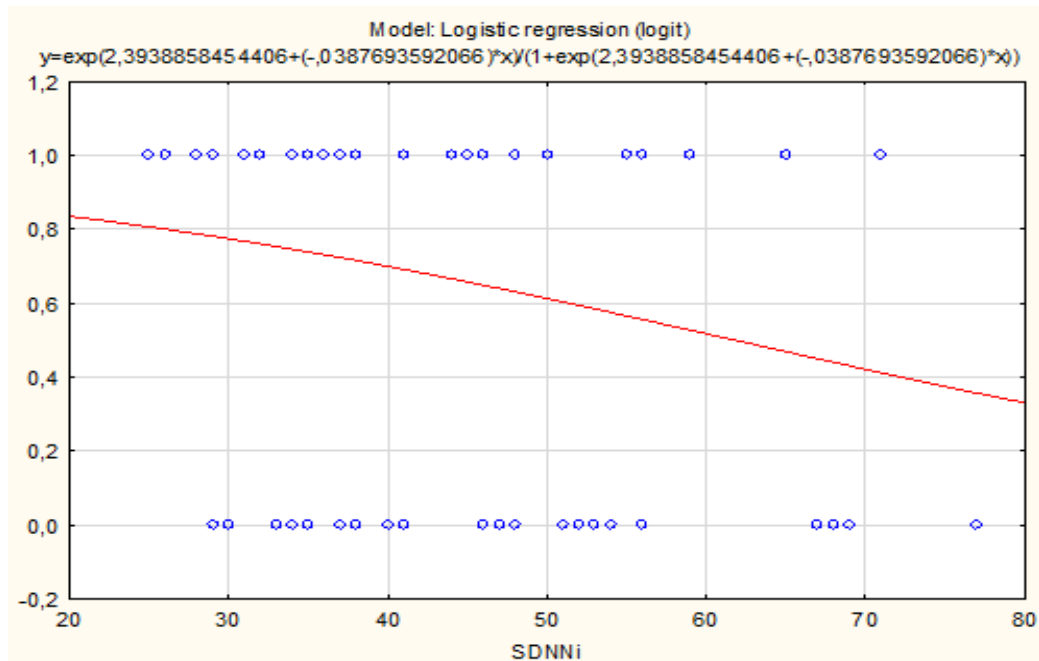


Рисунок 4.10 – Зависимость исхода двойной антигипертензивной терапии от показателя «SDNNi» ($\beta=4,192$, p-Вальда =0,007)

Таким образом, при линейных параметрах МЖП более 1,3 см, рарефикации микрососудистого русла в виде снижения ЛПКС менее 7 капилляров/мм и ППКС менее 35 капилляров/мм², уменьшении диаметров АО менее 7,5 мкм, а ПО менее 11 мкм, SDNNi менее 30 мс вероятность неэффективности стартовой двойной комбинации достигала 80%. При величине интегрального коэффициента ремоделирования микроциркуляторного русла более 1,45 – 90%. А при ширине ПВЗ более 130 мкм и приближении среднесуточных и средних ночных показателей САД к отметке в 160 мм рт. ст. – почти 100%. Двойная антигипертензивная терапия была неэффективной у всех больных, имевших сочетание трех и более факторов.

Известно, что большое число переменных способно исказить модель логистической регрессии, в особенности при небольшом объеме выборки. На основании этого утверждения считается, что на каждую независимую переменную должно приходиться не более 10-15 испытуемых, с этой целью различными способами сокращается количество переменных итоговой модели

логистической регрессии. Чтобы избежать избыточности модели нами проводилась проверка предикторов на мультиколлинеарность, что является необходимой мерой для улучшения логистической регрессии. Известно, что наличие выраженной корреляционной зависимости между предикторами может искажать качество модели, подвергая сомнению ее правильность. С этой целью оценивалась величина ранговой корреляции Спирмена (ρ): при ее величине более 0,70, факторы исключались из исследования. Это позволило уменьшить число предикторов до 5: МЖП, ППКС, диаметр АО, среднее САД сутки, SDNNi.

Далее переменные пошагово включались в итоговую модель логистической регрессии, что позволило на основании статистики Вальда установить окончательный перечень значимых факторов, способных влиять на прогнозирование неэффективности двойной антигипертензивной терапии. Итоговая модель логистической регрессии имеет следующие характеристики: коэффициент регрессии (χ^2) 25,742, $p=0,00001$, модель значима на уровне $p=0,050$. Отдельные коэффициенты регрессии представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Коэффициенты логистической регрессии модели прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии

| Показатель | Const.ВО | Толщина МЖП | ППКС | Среднее САД сутки |
|-------------|----------|----------------|--------|----------------------|
| Коэффициент | -12,972 | 5,353 | -0,112 | 0,088 |

Окончательное уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-12,9718 + 5,352949 * \text{МЖП} - 0,1124 * \text{ППКС} + 0,0883 * \text{СрСАД сутки})}}$$

где p – вероятность достижения контроля АД с использованием двух антигипертензивных препаратов;

МЖП – толщина МЖП по данным эхоКГ при назначении антигипертензивной терапии (в см);

ППКС – площадьная плотность капиллярной сети (капилляров/мм²);

СрСАД сутки – среднее суточное САД (мм рт. ст.);

e – математическая константа, равна 2,7.

Отношение шансов составляет 9,1429, а значит, использование построенной модели логистической регрессии повышает вероятность классификации пациентов на ответчиков и не-ответчиков при назначении двойной антигипертензивной терапии в 9 раз по сравнению со случайным выбором. При этом доля правильно спрогнозированных результатов составила 77,27%.

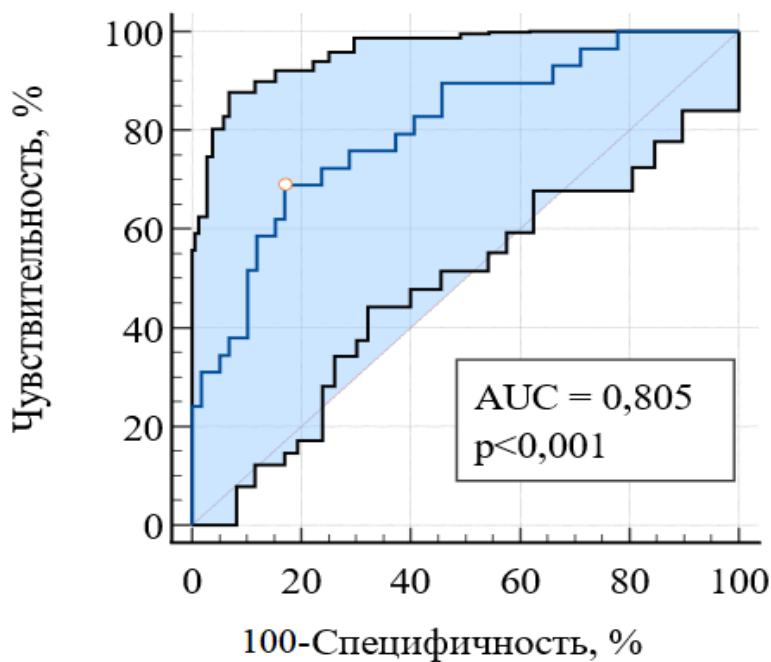


Рисунок 4.11 – ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования отрицательного исхода двойной антигипертензивной терапии

Площадь под ROC-кривой, построенной на основании модели множественной бинарной логистической регрессии, составила $0,805 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,707-0,882. Полученная модель была статистически значима ($p < 0,0001$). Пороговое значение вероятности исхода в точке cut-off равно 0,599. При вероятности исхода равном или превышающем данное значение прогнозируется неэффективность двойной антигипертензивной терапии (рисунок 4.11).

Чувствительность и специфичность метода составила 83,1% и 69,0% соответственно.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

5.1 Эффективность достижения целевых уровней АД и влияние антигипертензивной терапии на частоту жалоб и показатели качества жизни пациентов с артериальной гипертензией

Число пациентов с АГ, получавших лекарственную терапию, составило 165 человек: 1 категория (n=96), которой в качестве терапии первого шага назначена двойная схема лечения, 2 категория (n=69), пациенты которой подверглись экспериментальному варианту лечения в виде назначения рестартовой тройной антигипертензивной терапии. В ходе исследования необходимость в назначении четвертого гипотензивного препарата возникла у 20 пациентов (12,1% от исходной выборки): у 8 испытуемых в 1 и у 12 больных во 2 категории. Такие пациенты на основании соответствия критериям действующих клинических рекомендаций [1] классифицировались как имеющие резистентную АГ и исключались из дальнейшего анализа. Исходы гипотензивного лечения в анализируемых категориях отображены на рисунке 5.1.

145 больных в дальнейшем разделены на 3 группы, данные которых подверглись статистической обработке:

- 1 группа (n=29) – успешная двойная антигипертензивная терапия;
- 2 группа (n=59) – успешная тройная антигипертензивная терапия (традиционный пошаговый алгоритм подбора эффективной схемы лечения);
- 3 группа (n=57) – успешная тройная антигипертензивная терапия (экспериментальное назначение рестартовой тройной антигипертензивной комбинации).

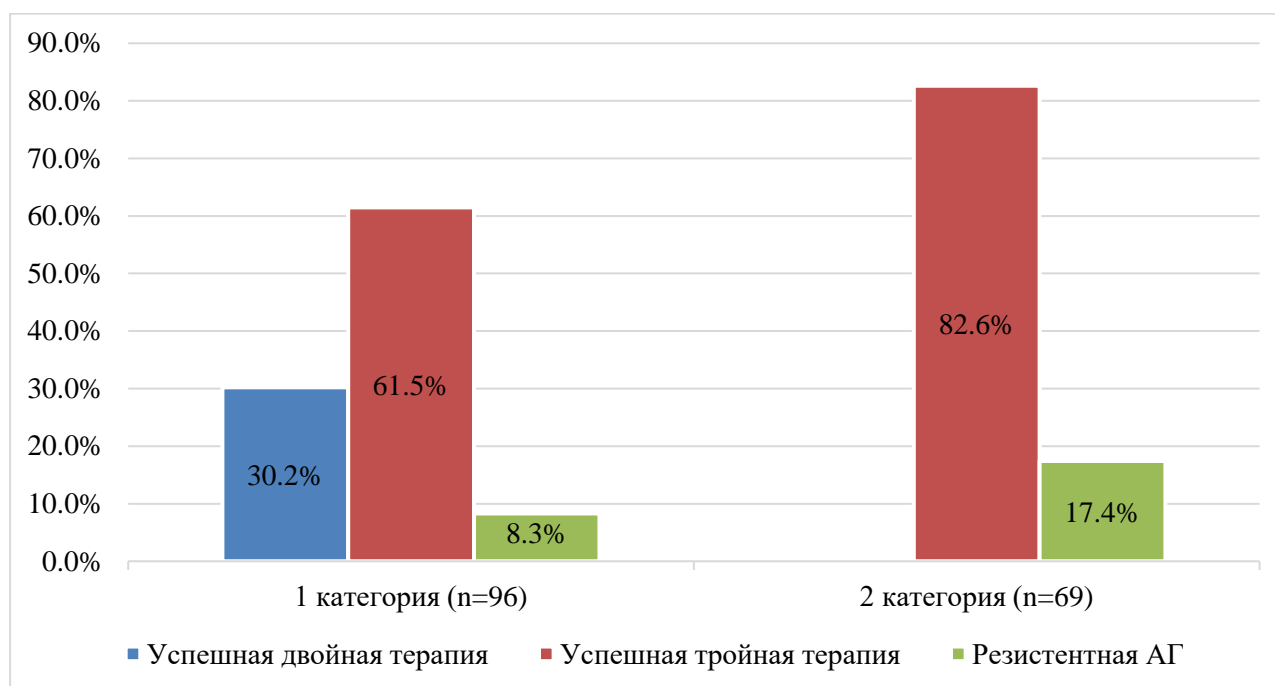


Рисунок 5.1 – Исходы антигипертензивной терапии при первичном анализе достижения целевых уровней артериального давления

В ходе исследования оценивалась динамика показателей офисного АД у пациентов на фоне различных стратегий антигипертензивной терапии. Стоит отметить, что согласно полученным данным через 1 месяц лечения во всех группах наблюдалось статистически значимое улучшение показателей как САД, так и ДАД ($p < 0,001$) (табл. 5.1).

Сравнение стратегий тройной антигипертензивной терапии (традиционной пошаговой и рестартовой) продемонстрировало более низкие показатели САД и ДАД, а также более значимое снижение уровней АД через месяц лечения в экспериментальной группе, получавшей сразу три гипотензивных препарата (табл. 5.2) ($p < 0,001$).

Более того, через 1 месяц лечения во 2 группе целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) достигли 10 больных (16,9%), тогда как в 3 группе – 40 (70,2%) ($p < 0,001$), что наглядно отображено на рисунке 5.2.

Таблица 5.1 – Сравнение показателей офисного артериального давления на фоне тройной антигипертензивной терапии, мм рт. ст.

| Сроки | Показатель АД | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| 1 месяц | САД, мм рт. ст. | 145 (135; 150) | 135 (130; 135), p<0,001 |
| | ДАД, мм рт. ст. | 90 (85; 95) | 85 (80; 90), p<0,001 |
| Δ_1 | САД, мм рт. ст. | -25 (-30; -20) | -40 (-40; -35), p<0,001 |
| | ДАД, мм рт. ст. | -15 (-20; -40) | -25 (-30; -20), p<0,001 |
| 3 месяца | САД, мм рт. ст. | 130 (125; 130) | 130 (125; 130), p=0,073 |
| | ДАД, мм рт. ст. | 80 (75; 85) | 80 (75; 80), p=0,890 |
| Δ_2 | САД, мм рт. ст. | -15 (-20; -10) | -5 (-10; -5), p<0,001 |
| | ДАД, мм рт. ст. | -10 (-15; -5) | -5 (-10; 0), p<0,001 |

Следовательно, первоначальное назначение тройной антигипертензивной терапии привело к контролю над АД у большинства больных уже через 1 месяц лечения.

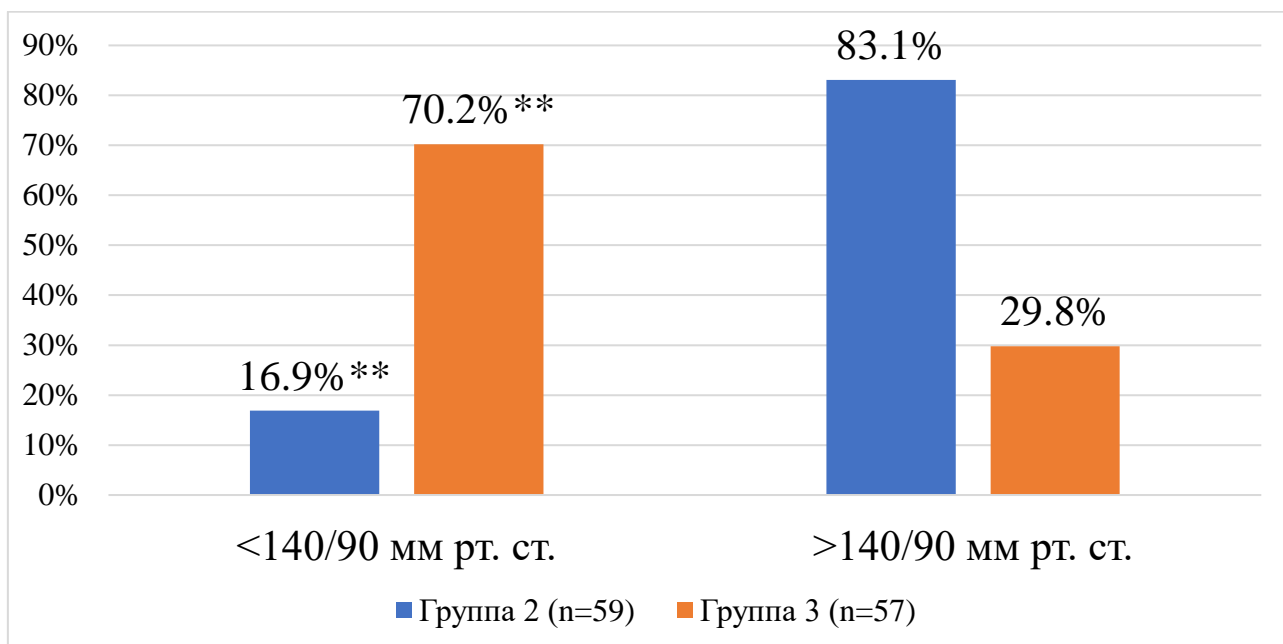
Таким образом, исходная тройная гипотензивная терапия имеет преимущества перед стандартной в достижении контроля АД: вероятность того, что пациент достигнет целевых уровней АД через 1 месяц в 11,53 раза выше при применении тройной антигипертензивной терапии в качестве стратегии первого шага по сравнению с традиционным алгоритмом назначения тройной схемы лечения.

Таблица 5.2 – Динамика показателей офисного артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, мм рт. ст.¹

| Сроки | 1 группа (n=29) | | 2 группа (n=59) | | 3 группа 3 (n=57) | |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Офисное САД | Офисное ДАД | Офисное САД | Офисное ДАД | Офисное САД | Офисное ДАД |
| Исходно | 162,6±1,73 | 103,3±1,41 | 170 (165; 170) | 105 (100; 110) | 170 (165; 180) | 110 (105; 115) |
| Через 1 месяц | 130 (125; 135) | 85 (80; 85) | 145 (135; 150) | 90 (85; 95) | 135 (130; 135) | 85 (80; 90) |
| Δ_1 | -32,24±1,459 | -20 (-25; -20) | -25 (-30; -20) | -15 (-20; -40) | -40 (-40; -35) | -25 (-30; -20) |
| p_1^2 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Через 3 месяца | 130 (125; 130) | 80 (75; 80) | 130 (125; 130) | 80 (75; 85) | 130 (125; 130) | 80 (75; 80) |
| Δ_2 | -5 (-10; -5) | -5 (-10; 0) | -15 (-20; -10) | -10 (-15; -5) | -5 (-10; -5) | -5 (-10; 0) |
| p_2^3 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Примечания:

- ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;
- ² – вероятность различий показателей, полученных через 1 месяц лечения, по отношению к исходным данным;
- ³ – вероятность различий между показателями через 1 и 3 месяца лечения;
- Δ_1 – разница показателей в 1 день от начала терапии и через 1 месяц от назначения антигипертензивной терапии;
- Δ_2 – разница показателей в 1 месяц от начала терапии и через 3 месяца от назначения антигипертензивной терапии.



Примечание:

** – $p < 0,001$ при межгрупповом сравнении.

Рисунок 5.2 – Достижение контроля АД пациентами на тройной антигипертензивной терапии через 1 месяц лечения

К 3 месяцу лечения достигнутые уровни АД в группах тройной терапии сравнивались ($p=0,073$ и $p=0,890$ для САД и ДАД соответственно).

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с АГ, через 3 месяца дополнительно рекомендуется оценивать число пациентов, достигших уровня АД $<130/80$ мм рт. ст., что отображено в таблице 5.3. Как видно из представленных данных, группы были однородны по оцениваемому признаку ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Стоит отметить, что на фоне проводимой антигипертензивной терапии наблюдались эпизоды гипотонии у со снижением АД ниже индивидуального целевого уровня, не сопровождающиеся клинически значимой симптоматикой и не требующие отмены лечения или снижения дозы гипотензивных препаратов. Так, в 1 группе 4 больных (13,8%) сообщили о нежелательных лекарственных реакциях в виде головокружения и невыраженной слабости, во 2 группе – 7 (11,9%), в 3 группе – 9 (15,8%). Межгрупповой анализ не выявил

статистически значимых различий по анализируемому параметру ($p=0,933$ при сравнении 1 и 2 групп, $p=0,942$ – 1 и 3 групп, $p=0,732$ – 2 и 3 групп).

Таблица 5.3 – Достижение пациентами целевых уровней артериального давления на фоне различных стратегий антигипертензивной терапии, абсолютное число (%)

| Целевой уровень | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа 3 (n=57) |
|--------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|
| <140/90 мм рт. ст. | 26 (89,7) | 53 (89,8) $p_1=0,728$ | 46 (80,7) $p_2=0,451, p_3=0,260$ |
| | $p_{mg}=0,302$ | | |
| <130/80 мм рт. ст. | 3 (10,3) | 6 (10,2) $p_1=0,728$ | 11 (19,3) $p_2=0,451, p_3=0,260$ |
| | $p_{mg}=0,302$ | | |

Примечания:

1. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
2. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
3. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
4. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Проведен анализ динамики жалоб у пациентов с АГ на фоне различных режимов антигипертензивной терапии (Таблица 5.4). Таким образом, на фоне проводимого лечения во всех группах отмечалось статистически значимое снижение частоты таких жалоб, как тошнота, головная боль, головокружение, шум в голове и звон в ушах, общая слабость. Таким образом, все схемы лечения продемонстрировали положительное влияние на субъективное самочувствие больных.

Проведение антигипертензивной терапии сопровождалось сопоставимым снижением частоты жалоб во всех исследуемых группах ($p>0,05$ для всех сравнений), что отображено в таблице 5.5. Таким образом, адекватно подобранная медикаментозная антигипертензивная терапия, как двойная, так и

тройная, способная значительно улучшать самочувствие пациентов. При этом исходная тройная комбинация в проведенном исследовании также продемонстрировала свою клиническую эффективность и безопасность.

Таблица 5.4 – Динамика частоты встречаемости жалоб на фоне различных режимов антигипертензивной терапии¹

| Жалобы | 1 группа (n=29) | | 2 группа (n=59) | | 3 группа (n=57) | |
|-------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | Исходно | После лечения | Исходно | После лечения | Исходно | После лечения |
| Тошнота | 15 (51,7) | 4 (13,8) | 35 (59,3) | 12 (20,3) | 24 (42,1) | 9 (15,8) |
| | p=0,005 | | p <0,001 | | p=0,004 | |
| Покраснение лица | 6 (20,7) | 2 (6,9) | 13 (22,0) | 5 (8,5) | 13 (22,8) | 7 (12,3) |
| | p=0,254 | | p=0,073 | | p=0,219 | |
| Головная боль | 27 (93,1) | 9 (31,0) | 55 (93,2) | 19 (32,2) | 51 (89,5) | 14 (24,6) |
| | p<0,001 | | p <0,001 | | p <0,001 | |
| Головокружение | 29 (100) | 11 (37,9) | 55 (93,2) | 14 (23,7) | 54 (94,7) | 18 (31,6) |
| | p<0,001 | | p <0,001 | | p <0,001 | |
| Шум в голове, звон ушах | 18 (62,1) | 8 (27,6) | 46 (78,0) | 17 (28,8) | 44 (77,2) | 19 (33,3) |
| | p=0,017 | | p <0,001 | | p <0,001 | |
| Мелькание мушек перед глазами | 10 (34,5) | 4 (13,8) | 30 (50,8) | 9 (15,3) | 21 (36,8) | 11 (19,3) |
| | p=0,125 | | p <0,001 | | p=0,061 | |
| Сердцебиение | 9 (31) | 4 (13,8) | 18 (30,5) | 11 (18,6) | 17 (29,8) | 8 (14,0) |
| | p=0,208 | | p=0,200 | | p=0,070 | |
| Кардиалгия | 4 (13,8) | 2 (6,9) | 3 (5,1) | 2 (3,4) | 4 (7,0) | 4 (7,0) |
| | p=0,667 | | p=1,000 | | p=0,715 | |

| | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Одышка | 15 (51,7) | 11 (37,9) | 37 (62,7) | 25 (42,4) | 35 (61,4) | 24 (42,1) |
| | p=0,429 | | p=0,043 | | p=0,061 | |
| Диссомния | 8 (27,6) | 7 (24,1) | 22 (37,3) | 17 (28,8) | 27 (47,4) | 19 (33,3) |
| | p=1,000 | | p=0,434 | | p=0,182 | |
| Общая слабость, утомляемость | 27 (93,1) | 11 (37,9) | 57 (96,6) | 22 (37,3) | 54 (94,7) | 21 (36,8) |
| | p<0,001 | | p <0,001 | | p <0,001 | |
| Отеки | 13 (44,8) | 9 (31,0) | 23 (39,0) | 17 (28,8) | 29 (50,9) | 20 (35,1) |
| | p=0,417 | | p=0,331 | | p=0,456 | |

Примечания:

1. ¹ – данные приведены в формате: абсолютное число (%).

Таблица 5.5 – Сравнение уровня различий в частоте встречаемости жалоб на фоне различных режимов антигипертензивной терапии, абсолютное число (%)

| Жалобы | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|-------------------------------|-----------------|--------------------------------------|---|
| Тошнота | -11 (-73,3) | -23 (-65,7) p ₁ =0,844 | -15 (-62,5) p ₂ =0,728, p ₃ =0,982 |
| Покраснение лица | -4 (-66,7) | -8 (-61,5) p ₁ =0,768 | -6 (-46,2) p ₂ =0,736, p ₃ =0,695 |
| Головная боль | -18 (-66,7) | -36 (-65,5) p ₁ =0,891 | -37 (-72,6) p ₂ =0,780, p ₃ =0,564 |
| Головокружение | -17 (-58,6) | -41 (-74,6) p ₁ =0,891 | -36 (-66,7) p ₂ =0,772, p ₃ =0,489 |
| Шум в голове, звон ушах | -10 (-58,8) | -29 (-63,0) p ₁ =0,790 | -25 (-56,8) p ₂ =0,850, p ₃ =0,699 |
| Мелькание мушек перед глазами | -6 (-60,0) | -21 (-70,0) p ₁ =0,847 | -10 (-47,6) p ₂ =0,796, p ₃ =0,187 |
| Сердцебиение | -5 (-55,6) | -7 (-38,9) p ₁ =0,682 | -9 (-52,9) p ₂ =0,776, p ₃ =0,622 |
| Кардиалгия | -2 (-50,0) | -1 (-33,3) p ₁ =0,742 | 0 (0,0) p ₂ =0,415, p ₃ =0,877 |
| Одышка | -4 (-26,7) | -12 (-32,4) p ₁ =0,940 | -11 (-31,4) p ₂ =1,000, p ₃ =0,873 |
| Диссомния | -1 (-12,5) | -5 (-22,7) p ₁ =0,919 | -8 (-29,6) p ₂ =0,609, p ₃ =0,828 |
| Общая слабость, утомляемость | -16 (-59,3) | -35 (-61,4) p ₁ =0,960 | -33 (-61,1) p ₂ =0,937, p ₃ =0,871 |
| Отеки | -4 (-30,8) | -6 (-26,1) p ₁ =0,933 | -9 (-31,0) p ₂ =0,732, p ₃ =0,935 |

Примечания:

1. p₁ – вероятность различий между 1 и 2 группами;
2. p₂ – вероятность различий между 1 и 3 группами;

3. рз – вероятность различий между 2 и 3 группами.

КЖ является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанной на его субъективном восприятии [39], а его оценка на фоне проводимого лечения может предоставить дополнительную информацию о преимуществах и недостатках тех или иных схем лечения АГ. В таблице 5.6 представлена динамика показателей КЖ на фоне различных режимов антигипертензивной терапии. Как видно, на фоне адекватно подобранного медикаментозного лечения отмечалось статистически значимое улучшение показателей по всем шкалам как физического, так и психического благополучия.

При этом стоит отметить, что все анализируемые схемы лечения сопровождались сопоставимым улучшением показателей опросника SF-36 (таблица 5.7). За исключением минимальных различий (более значимые положительные сдвиги по шкалам «общее состояние здоровья», «социальное функционирование», «физическое здоровье» в группе рестартовой тройной комбинации по сравнению с успешной двойной терапией) группы были однородны с точки зрения эффективности проводимого лечения. Таким образом, как исходная двойная, так и начальная тройная антигипертензивная терапия привели к улучшению физического самочувствия больных. Также отмечалось улучшение социального функционирования, что крайне важно для больных кардиологического профиля, ведь социальная изоляция и низкая социальная поддержка являются доказанными психосоциальными факторами риска, оказывающими негативное воздействие на течение АГ [39, 52].

Таблица 5.6 – Динамика показателей качества жизни по данным SF-36 на фоне различных режимов антигипертензивной терапии¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | | 2 группа (n=59) | | 3 группа (n=57) | |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | Исходно | После лечения | Исходно | После лечения | Исходно | После лечения |
| PF | 72,24±3,64 | 85 (75; 95) | 75 (55; 85) | 90 (75; 95) | 65 (25;85) | 80 (40; 95), |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| RP | 25 (25; 50) | 75 (50; 75) | 50 (25; 75) | 75 (50; 100) | 50 (25; 50) | 75 (50; 75) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| BP | 64 (51; 84) | 84 (72; 84) | 62 (41; 84) | 84 (51; 100) | 42 (31;84) | 62 (41; 100) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| GH | 50 (45; 57) | 56,34±3,05 | 52,19±2,80 | 62,51±2,63 | 47,46±3,44 | 60 (45; 82) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| VT | 44,14±2,88 | 58,79±1,92 | 50 (40; 65) | 60 (50; 70), | 40 (20; 65) | 55 (45; 70) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| SF | 50,86±3,45 | 62,5 (50; 75) | 53,81±3,09 | 75 (62,5; 87,5) | 50 (25; 75) | 75 (50; 87,5) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| RE | 66,7 (33,3; 66,7) | 66,7 (66,7; 66,7) | 66,7 (33,3; 66,7) | 66,7 (66,7; 100) | 66,7 (33,3; 66,7) | 66,7 (66,7; 100) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |

| | | | | | | |
|----------|------------|-------------|-----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| МН | 46,34±3,44 | 60 (52; 68) | 49,76±2,30 | 64,68±1,80 | 44 (36; 68) | 60 (52; 76) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| РН общий | 44,12±1,59 | 48,03±1,20 | 44,7 (35,9; 51,39) | 51,4 (43,1; 54,6) | 38,3 (29,2; 50,2) | 45,0 (36,2; 55,7) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| МН общий | 35,61±1,44 | 43,16 ±0,98 | 38,29±1,14 | 46,02±0,82 | 38,76±1,24 | 45,9 (40,5; 51,1) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |

Примечания:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$.

Таблица 5.7 Сравнение уровня различий в показателях качества жизни по шкале SF-36, баллы¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------|------------------------|---|--|
| PF | 10,17±1,95 | 10 (5; 15) p ₁ =0,525 | 10 (5; 15) p ₂ =0,699, p ₃ =0,829 |
| | p _{mg} =0,830 | | |
| RP | 25 (25; 50) | 25 (0; 50) p ₁ =0,978 | 25 (0; 25) p ₂ =0,588, p ₃ =0,544 |
| | p _{mg} =0,791 | | |
| BP | 12,62±2,24 | 16 (10; 20) p ₁ =0,292 | 16 (9; 21) p ₂ =0,619, p ₃ =0,704 |
| | p _{mg} =0,630 | | |
| GH | 6,97±1,80 | 10,32±1,63 p ₁ =0,211 | 15 (5; 20) p ₂ =0,004, p ₃ =0,059 |
| | p _{mg} =0,017 | | |
| VT | 15 (5; 20) | 12,97±1,21 p ₁ =0,589 | 20 (5; 25) p ₂ =0,545, p ₃ =0,208 |
| | p _{mg} =0,436 | | |
| SF | 12,5 (12,50; 25) | 25 (12,5; 25) p ₁ =0,060 | 25 (12,5; 25) p ₂ =0,021, p ₃ =0,900 |
| | p _{mg} =0,071 | | |
| RE | 33,33 (0; 33,33) | 33,33 (0; 33,33) p ₁ =0,828 | 33,33 (0; 33,34) p ₂ =0,785, p ₃ =0,910 |
| | p _{mg} =0,962 | | |
| MH | 10,37±3,62 | 14,92±1,55 p ₁ =0,287 | 6,08 (3,7; 7,78) p ₂ =0,477, p ₃ =0,431 |
| | p _{mg} =0,410 | | |
| PH общий | 3,92±0,67 | 5,09±0,57 p ₁ =0,218 | 13,40±1,12 p ₂ =0,029, p ₃ =0,170 |

| | | | |
|----------|----------------|----------------|------------------------|
| | $p_{mg}=0,129$ | | |
| МН общий | $7,56\pm 0,98$ | $7,74\pm 0,84$ | $7,44\pm 0,62$ |
| | | $p_1=0,897$ | $p_2=0,921, p_3=0,780$ |
| | $p_{mg}=0,961$ | | |

Примечания:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M\pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;

Примечания:

2. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;

3. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;

4. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;

5. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

5.2 Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления на фоне различных режимов антигипертензивной терапии

На фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах через 3 месяца лечения наблюдалось высоко статистически значимое снижение средних показателей САД, ДАД и АД днем, ночью и в течение суток ($p<0,001$ для всех показателей). Стоит отметить достижение нормативных показателей АД по данным суточного мониторинга по всем параметрам в исследуемых группах, что отображено в таблице 5.8. Так, во всех группах достигнуто среднее дневное САД <135 мм рт. ст., среднее дневное ДАД <85 мм рт. ст., среднее ночное САД <120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД <70 мм рт. ст., среднее суточное САД <130 мм рт. ст. и среднее суточное ДАД <80 мм рт. ст.

Дана оценка вариабельности показателей АД в динамике на фоне проводимой терапии в исследуемых группах (таблица 5.9). Так, согласно полученным данным, в группе успешной двойной антигипертензивной схемы лечения отмечалось статистически значимое снижение вариабельности САД в дневное время суток ($p<0,001$), в ночное время суток ($p<0,001$) и за сутки ($p<0,001$), продемонстрирована положительная тенденция в виде снижения

вариабельности ДАД днем и за сутки ($p < 0,001$ в обоих случаях), в отношении изменчивости показателей АД также отмечены сдвиги в сторону их снижения ($p < 0,001$ для дневного и суточного, $p = 0,037$ для ночного АД).

Стратегии тройной антигипертензивной терапии были схожи по оцениваемым параметрам. Так, в группах традиционной и экспериментальной тройной гипотензивной схемы лечения снизилась вариабельность таких показателей как дневного САД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного САД ($p < 0,001$ в обеих группах), дневного ДАД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного ДАД ($p < 0,001$ в обеих группах), дневного АД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного АД ($p < 0,001$ в обеих группах). Дополнительно отмечалось снижение вариабельности САД в ночное время суток в группе пошаговой тройной схемы лечения ($p < 0,001$). Таким образом, подобранная терапия продемонстрировала положительное влияние на сердечно-сосудистый прогноз у всех участников исследования вне зависимости от начальной стратегии лечения, что крайне важно с точки зрения влияния на прогрессирование ПОМ и снижение уровня ССР у пациентов с повышенным АД.

Известно, что повышение ПАД (рассчитывается как разница между показателями САД и ДАД) может играть роль дополнительного отрицательного прогностического маркера у пациентов среднего и пожилого возраста, поскольку отражает повышение жесткости крупных сосудов на фоне повышенного АД [52, 1], а его снижение за счет лечения улучшает прогноз у пациентов данной когорты. Динамика показателей ПАД на фоне различных режимов антигипертензивной терапии представлена в таблице 5.10.

Как видно из приведенных данных, на фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение как абсолютных величин, так и вариабельности ПАД во всех группах. Так, в группе успешной двойной терапии наблюдалось снижение дневного ($p = 0,01$), ночного ($p < 0,001$) и суточного ПАД ($p < 0,001$), также отмечалась положительная динамика в виде снижения его вариабельности днем и в течение суток ($p < 0,001$ в обеих ситуациях). В группах тройной комбинации (традиционной и экспериментальной) также отмечалось высоко статистически

значимое снижение величин ПАД днем ($p < 0,001$ в обеих группах), ночью ($p < 0,001$ в обеих группах) и в течение суток ($p < 0,001$ в обеих группах). Вариабельность ПАД также имела тенденцию к снижению на уровне значимости $p < 0,001$ в случае оценки дневного и суточного ПАД в обоих случаях.

Оценка индекса нагрузки в динамике продемонстрировала значительное улучшение параметров во всех группах анализа на уровне значимости $p < 0,001$ (таблица 5.11.). Стоит обратить внимание на высоко статистически значимое снижение ИНД ниже порогового уровня 15% спустя 3 месяца лечения практически по всем параметрам в исследуемых группах. Только в группе рестартовой тройной комбинации ИНД САД ночью после лечения составил $15,28 \pm 0,58\%$. Тем не менее, учитывая, что исходно медиана данного показателя составила 100%, назначенное лечение привело к выраженному снижению основных параметров АД и нормализации средних показателей, при этом ИНД САД после лечения незначительно превысил нормативные показатели, регламентированные Американским обществом гипертонии (1996 г.).

Таким образом, проведенный суточный мониторинг продемонстрировал отсутствие скрытой неконтролируемой АГ у пациентов на фоне проводимого лечения. Высоко статистически значимое снижение вариабельности средних показателей АД в течение суток, абсолютных величин и изменчивости ПАД, а также достижение нормативных показателей ИНД на фоне лечения у пациентов высокого и очень высокого ССР способствует уменьшению суммарного ССР, замедляет прогрессирование ПОМ и снижает риск фатальных и нефатальных кардио- и цереброваскулярных событий, способствует более позднему возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений ритма.

Таблица 5.8 – Динамика средних показателей систолического артериального давления, диастолического артериального давления и артериального давления на фоне различных режимов антигипертензивной терапии, мм рт. ст.¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | | | 2 группа (n=59) | | | 3 группа (n=57) | | |
|----------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Исходно | После лечения | Δ_1 | Исходно | После лечения | Δ_2 | Исходно | После лечения | Δ_3 |
| СрСАД днем | 135,80±1,40 | 121,70±0,62 | -14,07 ±1,20 | 140,00±1,19 | 124 (121; 127) | -15 (-22; - 11) | 144 (138; 150) | 124 (121; 139) | -20 (-26; -14) |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| СрСАД ночью | 125,10±1,85 | 112 (110; 116) | -13 (-17; - 7) | 130 (123; 142) | 114 (112; 117) | -19,08 ±1,67 | 138 (132; 144) | 116,70 ±0,36 | -22,19 ±1,66 |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| СрСАД сутки | 132,70±1,18 | 117,90±0,71 | -14,79 ±1,19 | 136 (131; 143) | 120 (118; 123) | -15 (-21; - 12) | 141,80±1,42 | 121 (120; 124) | -20,32 ±1,37 |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| СрДАД днем | 82,07±1,69 | 70 (68; 78) | -9,79 ±1,22 | 83,39±1,21 | 74 (70; 78) | -10,44 ±0,93 | 85,7±1,382 | 78 (72; 80) | -10 (14; -5) |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| СрДАД ночью | 72,10±1,52 | 64,14±0,90 | -6 (-11; - 4) | 75 (69; 82) | 65 (60; 70) | -10,37 ±0,99 | 78 (75; 83) | 70 (66; 72) | -9 (-13; - 6) |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| СрДАД сутки | 79,14±1,52 | 69,17±1,05 | - 9,97±1,04 | 81,10±1,09 | 70 (66; 74) | -10,69 ±0,83 | 86 (78; 90) | 73,26 ±0,71 | -9,95 ±0,96 |

| | | | | | | | | | |
|---------------|------------|------------|------------------|--------------|-------------|-------------------|-------------------|----------------|-----------------|
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| СрАД днем | 99,59±1,45 | 89,86±1,43 | -8 (-12; - 6) | 101,90±1,05 | 88 (83; 92) | -13,54 ±0,83 | 104 (101; 112) | 91,96±0,9 9 | -12,67 ±0,99 |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| СрАД ночью | 89,48±1,37 | 79,34±1,17 | -9 (-11; - 7) | 92 (89; 100) | 82 (77; 85) | -13 (-18; - 9) | 98,42±1,26 | 87 (77; 89) | -14,30 ±1,23 |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| СрАД сутки | 96,76±1,26 | 85,62±1,20 | -11,14 ±1,00 | 99,64±0,92 | 84,93±0,53 | -14,71 ±0,72 | 102,40±1,04 | 89 (84; 92) | -14,02 ±0,94 |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |

Примечание:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$.

Таблица 5.9 – Динамика variability средних показателей систолического артериального давления, диастолического артериального давления и артериального давления на фоне различных режимов антигипертензивной терапии, мм рт. ст. ¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | | | 2 группа (n=59) | | | 3 группа (n=57) | | |
|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------|-----------------|------------------|--------------|
| | Исходно | После лечения | Δ_1 | Исходно | После лечения | Δ_2 | Исходно | После лечения | Δ_3 |
| ВАР САД днем | 16,28±1,11 | 10 (10; 12) | -4 (-9; - 2) | 15,25±0,64 | 11 (10; 12) | -3 (-6; -1) | 15 (10; 22) | 11 (9; 12) | -3 (-11; -2) |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| ВАР САД | 13,17±1,06 | 9,90±0,38 | -2 (-4; 0) | 13,68±0,78 | 10 (9; 12) | -2 (-5; 0) | 11 (8; 14) | 10,11±0,38 | -1 (-3; 1) |

| | | | | | | | | | | |
|--------------|-----|-------------|------------|-----------------|-------------|-------------|----------------|-------------|------------|--------------|
| ночью | | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p=0,01 | | |
| ВАР сутки | САД | 16 (13; 20) | 10,69±0,30 | -5 (-9; - 2) | 16 (12; 20) | 11 (10; 12) | -5 (-9; -3) | 16 (11; 21) | 10 (8; 12) | -4 (-10; -2) |
| | | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| ВАР днем | ДАД | 11 (8; 13) | 8,97±0,40 | -1 (-4; - 1) | 10,54±0,50 | 8,90±0,30 | -1 (-2; 0) | 12,70±0,81 | 9,53±0,32 | -2 (-5; 0) |
| | | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| ВАР ночью | ДАД | 9 (7; 11) | 8,45±0,41 | -1 (-2; 1) | 8,68±0,59 | 8,81±0,32 | 0,14±0,42 | 8,16±0,62 | 8,63±0,38 | 0,47±0,43 |
| | | p=0,110 | | | p=0,747 | | | p=0,279 | | |
| ВАР сутки | ДАД | 11 (10; 14) | 8,83±0,33 | -2 (-4; - 1) | 11,14±0,53 | 8,95±0,32 | - 2,19±0,33 | 12,72±0,69 | 9,4±0,334 | -3,32±0,47 |
| | | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| ВАР днем | АД | 11 (9; 14) | 8,86±0,45 | -2 (-4; - 2) | 11,05±0,49 | 9,20±0,31 | - 1,85±0,33 | 13,16±0,79 | 9,60±0,32 | -2 (-5; -1) |
| | | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| ВАР ночью | АД | 10 (7; 11) | 8,76±0,45 | -1 (-2; 0) | 9,97±0,57 | 8 (8; 11) | - 1,09±0,42 | 9 (5; 11) | 9 (8; 11) | -0,19±0,46 |
| | | p=0,037 | | | p=0,480 | | | p=0,775 | | |
| ВАР сутки | АД | 11 (10; 16) | 9,17±0,43 | -3 (-5; - 2) | 11,90±0,51 | 9,31±0,29 | -2 (-4; 0) | 13,00±0,70 | 9,44±0,29 | -3,56±0,52 |
| | | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |

Примечание:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$.

Таблица 5.10 – Динамика показателей и вариабельности пульсового артериального давления на фоне различных режимов антигипертензивной терапии, мм рт. ст.¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | | | 2 группа (n=59) | | | 3 группа (n=57) | | |
|------------------|-----------------|---------------|-------------|-----------------|---------------|--------------|-----------------|---------------|---------------|
| | Исходно | После лечения | Δ_1 | Исходно | После лечения | Δ_2 | Исходно | После лечения | Δ_3 |
| Ср ПАД днем | 53,72±1,33 | 49,45±0,92 | -4,28±0,86 | 56,63±1,24 | 50,81±0,71 | -5,81±0,98 | 54 (51; 64) | 48,95±0,69 | -6 (-12; -2) |
| | p=0,01* | | | p<0,001* | | | p<0,001* | | |
| Ср ПАД ночью | 53,03±1,89 | 47,21±1,05 | -5,83±1,54 | 57 (47; 67) | 49,12±0,71 | -8,71±1,57 | 60,14±2,00 | 48 (45; 50) | -12 (-20; -4) |
| | p<0,001* | | | p<0,001* | | | p<0,001* | | |
| Ср ПАД сутки | 53,52±1,37 | 48,69±0,86 | -4,838±1,10 | 56,86±1,31 | 49,81±0,71 | -5 (-13; -1) | 54 (51; 65) | 48,21±0,73 | -8 (-13; -3) |
| | p<0,001* | | | p<0,001* | | | p<0,001* | | |
| ВАР ПАД днем | 11 (8; 12) | 8,45±0,51 | -2 (-3; -1) | 11,39±0,53 | 9,02±0,38 | -2 (-3; -1) | 11,74±0,70 | 8,88±0,35 | -2 (-5; -1) |
| | p<0,001* | | | p<0,001* | | | p<0,001* | | |
| ВАР ПАД ночью | 8 (5; 11) | 7,69±0,57 | 0 (-2; 0) | 8,15±0,50 | 8,25±0,32 | 0,10±0,39 | 8,46±0,65 | 8 (7; 10) | 0,19±0,48 |
| | p=0,264 | | | p=0,795 | | | p= 0,779 | | |
| ВАР ПАД сутки | 10 (9; 11) | 8 (7; 10) | -2 (-3; 0) | 11,12±0,45 | 8,76±0,30 | -2,36±0,22 | 11,74±0,55 | 9,04±0,31 | -2,70±0,35 |
| | p<0,001* | | | p<0,001* | | | p<0,001* | | |

Примечание:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$.

Таблица 5.11 Динамика показателей индекса нагрузки давлением на фоне разных режимов антигипертензивной терапии, %¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | | | 2 группа (n=59) | | | 3 группа (n=57) | | |
|------------------|-----------------|---------------|-------------|-----------------|---------------|------------|-----------------|---------------|--------------------|
| | Исходно | После лечения | Δ_1 | Исходно | После лечения | Δ_2 | Исходно | После лечения | Δ_3 |
| ИНД САД днем | 36,69±3,44 | 8,24±1,10 | -28,45 | 48,56±3,21 | 7 (0; 11) | -37 (-54; | 56,82±3,62 | 11 (8; 14) | -46,39±3,03 |
| | p<0,001 | | ±2,49 | p<0,001 | | -26) | p<0,001 | | |
| ИНД САД ночью | 66,79±4,65 | 14,66±1,08 | -52,14 | 85 (58; | 14 (11; 15) | -71 (-80; | 100 (87; | 15,28±0,58 | -78 (-86; - 67) |
| | p<0,001 | | ±3,84 | p<0,001 | | -45) | p<0,001 | | |
| ИНД САД сутки | 45,62±2,67 | 11,52±0,68 | -34,10 | 56,25±2,51 | 10,41±0,46 | -42 (-60; | 66,14±2,84 | 12 (11; 15) | -54 (-68; - 39) |
| | p<0,001 | | ±2,17 | p<0,001 | | -35) | p<0,001 | | |
| ИНД ДАД днем | 20 (6; 45) | 2 (0; 11) | -20 (-32; - | 21 (9; 53) | 0 (0;8) | -21 (-45; | 34 (15; 55) | 6 (0; 10) | -30,70±3,04 |
| | p<0,001 | | 6) | p<0,001 | | -7) | p<0,001 | | |
| ИНД ДАД ночью | 25 (7; 33) | 5 (0; 11) | -18 (-25; - | 27 (8; 50) | 0 (0; 11) | -22 (-49; | 50 (33; 72) | 11 (5; 14) | -38 (-62; - 20) |
| | p<0,001 | | 6) | p<0,001 | | -5) | p<0,001 | | |
| ИНД ДАД сутки | 21 (9; 45) | 7 (2; 9) | -15 (-33; - | 30 (10; 55) | 5 (0; 9) | -26 (-47; | 40,05±3,27 | 10 (6; 12) | -31,74±2,88 |
| | p<0,001 | | 6) | p<0,001 | | -7) | p<0,001 | | |
| ИНД АД днем | 22 (10; 50) | 7 (4; 11) | -15 (-34; - | 30 (11; 61) | 4 (0; 10) | -25 (-52; | 46,23±3,83 | 10 (5; 12) | -37,81±3,29 |
| | p<0,001 | | 6) | p<0,001 | | -10) | p<0,001 | | |

| | | | | | | | | | |
|-----------------|-------------|------------|--------------------|-------------|-----------|-------------------|-----------------|------------|-------------|
| ИНД АД ночью | 41,00±4,63 | 10,86±1,15 | -30,14 ±3,67 | 50 (25; 81) | 9 (6; 12) | -38 (-66; -20) | 72 (50; 100) | 11,82±0,85 | -55,37±3,50 |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| ИНД АД сутки | 29 (17; 50) | 8 (6; 12) | -17 (-37; - 11) | 40,73±2,81 | 4 (4; 9) | -31 (-46; -17) | 50 (33; 66) | 10,16±0,56 | -42,04±3,04 |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |

Примечание:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$.

5.3 Динамика показателей суточного мониторирования электрокардиограммы на фоне различных режимов антигипертензивной терапии

Анализ показателей ВСР в динамике на фоне проводимой антигипертензивной терапии выявил статистически значимое повышение временных показателей ВСР (pNN50, SDNNi, HRVTI, SDNN, SDANN, rMSSD) во всех группах ($p < 0,001$ для всех величин). Таким образом, повышение вариабельности на фоне проводимого лечения и нормализации цифр АД отражает улучшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ, нормализацию вегетативной регуляции и снижение ССР.

Анализ в динамике спектральных характеристик ВСР выявил значимое увеличение показателей ВЧ в ночное время суток в группах тройной антигипертензивной терапии, что преимущественно отражает уровень дыхательной аритмии и усиление парасимпатических влияний на ритм сердца во время сна [37] ($p < 0,05$). Также отмечалось статистически значимое повышение показателей НЧ ночью на фоне традиционной и экспериментальной тройной гипотензивной комбинации ($p < 0,05$). Стоит отметить, что НЧ компонент ВСР отражает главным образом симпатические влияния ВНС, однако, в его формировании принимает участие и парасимпатическое звено иннервации [37]. Тем не менее, несмотря на изменение параметров НЧ и ВЧ в ночное время суток, соотношение НЧ/ВЧ оставалось стабильным и не изменялось на фоне лечения ($p > 0,05$ для всех групп).

Суммируя полученные результаты ВСР нужно сказать, что адекватная двойная и тройная антигипертензивная терапия с достижением целевых уровней АД ($< 140/90$ мм рт. ст. во всех группах) сопровождалась статистически значимым нарастанием величины SDNN и SDANN, которые отражают сочетанное воздействие симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, что результировало в снижении симпатикотонии, характерной для неконтролируемого течения АГ.

Напротив, тонус парасимпатического звена повышался, что выражалось в увеличении значений $pNN50$, $HRVTI$ и $RMSSD$. Также об усилении парасимпатических влияний свидетельствовало увеличение спектральных характеристик в группах традиционной и рестартовой тройной комбинации (ВЧ в ночное время суток). Данные анализа показателей ВСП в динамике у пациентов с АГ на фоне различных режимов антигипертензивной терапии представлены в таблице 5.12.

Проведенная оценка нарушений сердечного ритма в динамике не выявила достоверных различий по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$ для всех групп).

Таблица 5.12 – Динамика показателей суточного мониторинга электрокардиограммы у пациентов на фоне различных режимов антигипертензивной терапии¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | | 2 группа (n=59) | | 3 группа (n=57) | |
|------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Исходно | После лечения | Исходно | После лечения | Исходно | После лечения |
| pNN50, % | 9,55±1,15 | 14 (11; 19) | 8 (5; 12) | 13,12±0,74 | 9 (5; 14) | 15,88±0,86 |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| SDNNi, мс | 46 (35; 53) | 59,83±3,00 | 40,78±1,40 | 49 (42; 55) | 43,68±1,71 | 53,46±1,75 |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| HRVTI, мс | 472 (368; 656) | 662,90±27,95 | 544 (376; 592) | 698 (508; 752) | 488 (384; 640) | 693 (548; 802) |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| SDNN, мс | 125,30±6,37 | 159,20±8,01 | 120,80±3,98 | 149 (126; 162) | 120 (100; 150) | 154,20±3,41 |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| SDANN, мс | 114,50±6,61 | 142,40±8,86 | 120 (95; 130) | 136,50±4,33 | 113,00±4,34 | 142,10±3,64 |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| rMSSD, мс | 34 (36; 40) | 44 (36; 52) | 32 (29; 37) | 42,29±1,40 | 30 (27; 39) | 42,37±1,44 |
| | p<0,001 | | p<0,001 | | p<0,001 | |
| ОчНЧ день | 4,07±0,38 | 3,90±0,39 | 5 (3; 8) | 5 (4; 7) | 4 (2; 7) | 5 (4; 7) |
| | p=0,668 | | p=0,444 | | p=0,062 | |
| ВЧ день | 2 (1; 4) | 3 (2; 4) | 2 (1; 6) | 4 (2; 6) | 3 (1; 6) | 4 (2; 6) |
| | p=0,945 | | p=350 | | p=0,171 | |

| | | | | | | |
|------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| НЧ день | 2 (1; 3) | 3 (2; 4) | 2 (1; 6) | 4 (2; 6) | 2 (1; 5) | 4,42±0,30 |
| | p=0,149 | | p=0,094 | | p=0,115 | |
| НЧ/ВЧ день | 0,89 (0,82; 1,37) | 1,1 (0,84; 1,44) | 0,93 (0,82; 1,32) | 1,06±0,04 | 0,94 (0,77; 1,10) | 1,05±0,04 |
| | p=0,073 | | p=0,180 | | p=0,180 | |
| ОчНЧ ночь | 5 (4; 8) | 5 (4; 5) | 3 (2; 5) | 4 (3; 5) | 5 (3; 11) | 6 (4; 9) |
| | p=0,387 | | p=0,247 | | p=0,647 | |
| ВЧ ночь | 2 (1; 3) | 3 (1; 4) | 1 (1; 2) | 2 (2; 5) | 1 (0; 4) | 4 (2; 5) |
| | p=0,077 | | p=0,009 | | p=0,002 | |
| НЧ ночь | 2 (1; 3) | 3 (1; 4) | 1 (1; 2) | 2,78±0,25 | 2 (1; 5) | 4,51±0,41 |
| | p=0,054 | | p=0,004 | | p=0,017 | |
| НЧ/ВЧ ночь | 1,07±0,09 | 1,1 (0,94; 1,22) | 1,13±0,08 | 1,10±0,07 | 1,34 (0,85; 1,61) | 1,24±0,06 |
| | p=0,364 | | p=0,395 | | p=0,753 | |

Примечание:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M \pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$.

Таблица 5.13 – Сравнение изменений параметров суточного мониторирования электрокардиограммы на фоне различных режимов антигипертензивной терапии¹

| Показатель | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=59) | 3 группа (n=57) |
|------------|------------------------|---------------------------------------|---|
| pNN50, % | 5 (2; 9) | 3,98±0,52 p ₁ =0,039 | 6 (2; 9) p ₂ =0,680, p ₃ =0,035 |
| | p _{mg} =0,044 | | |
| SDNNi, мс | 13,45±1,93 | 8,12±0,98 p ₁ =0,018 | 9,77±1,08 p ₂ =0,075, p ₃ =0,253 |
| | p _{mg} =0,022 | | |
| HRVTI, мс | 157,80±14,37 | 144,50±8,289 p ₁ =0,392 | 159,40±8,83 p ₂ =0,921, p ₃ =0,221 |
| | p _{mg} =0,456 | | |
| SDNN, мс | 33,90±4,44 | 22,37±2,68 p ₁ =0,022 | 30,19±2,91 p ₂ =0,474, p ₃ =0,050 |
| | p _{mg} =0,040 | | |
| SDANN, мс | 20 (4; 57) | 24,75±2,76 p ₁ =0,073 | 29,16±2,79 p ₂ =0,661, p ₃ =0,265 |
| | p _{mg} =0,502 | | |
| rMSSD, мс | 9 (4; 14) | 7,88±1,02 p ₁ =0,125 | 8 (5; 12) p ₂ =0,579, p ₃ =0,199 |
| | p _{mg} =0,230 | | |
| ОчНЧ день | 0 (-1; 0) | 0 (-1; 2) p ₁ =0,420 | 0,65±0,26 p ₂ =0,035, p ₃ =0,064 |
| | p _{mg} =0,056 | | |
| ВЧ день | 0,03±0,39 | 0 (-1; 2) p ₁ =0,340 | 0,49±0,27 p ₂ =0,340, p ₃ =0,791 |
| | p _{mg} =0,519 | | |
| НЧ день | 0,59±0,36 | 0 (-1; 2) p ₁ =0,946 | 0,98±0,26 p ₂ =0,376, p ₃ =0,097 |

| | | | |
|------------|----------------|---------------------------------------|--|
| | $p_{mg}=0,220$ | | |
| НЧ/ВЧ день | $0,05\pm 0,03$ | $0,01 (-0,03; 0,16)$ $p_1=0,450$ | $0,07\pm 0,03$ $p_2=0,626, p_3=0,076$ |
| | $p_{mg}=0,146$ | | |
| ОчНЧ ночь | $0 (-1; 1)$ | $0,29\pm 0,23$ $p_1=0,104$ | $0 (-2; 1)$ $p_2=0,823, p_3=0,114$ |
| | $p_{mg}=0,164$ | | |
| ВЧ ночь | $1 (0; 2)$ | $1 (0; 3)$ $p_1=0,257$ | $1,16\pm 0,27$ $p_2=0,169, p_3=0,747$ |
| | $p_{mg}=0,368$ | | |
| НЧ ночь | $0,69\pm 0,32$ | $1,09\pm 0,23$ $p_1=0,320$ | $1 (1; 2)$ $p_2=0,101, p_3=0,367$ |
| | $p_{mg}=0,240$ | | |
| НЧ/ВЧ ночь | $0,05\pm 0,04$ | $-0,004 (-0,09; 0,05)$ $p_1=0,330$ | $0,03 (-0,18; 0,21)$ $p_2=0,508, p_3=0,602$ |
| | $p_{mg}=0,502$ | | |

Примечания:

1. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в формате $M\pm m$, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате $Me (Q1; Q3)$;

Примечания:

2. p_{mg} – вероятность различий при множественном сравнении 1, 2 и 3 групп;
3. p_1 – вероятность различий между 1 и 2 группами;
4. p_2 – вероятность различий между 1 и 3 группами;
5. p_3 – вероятность различий между 2 и 3 группами.

Величины сдвига показателей ВСП приведены в таблице 5.13. Как видно из представленных данных, в группе традиционной тройной антигипертензивной терапии наблюдался меньший прирост величины показателей $pNN50$, $SDNNi$ и $SDNN$ по сравнению с группой двойной гипотензивной терапии. Анализ величины ЧСС в динамике не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$ для всех групп). Так, исходная величина ЧСС в группе успешной рестартовой

двойной антигипертензивной терапии составила $76,97 \pm 1,90$ уд/минуту, тогда как через 3 месяца лечения – 76 (72; 80) уд/минуту. В группе традиционной пошаговой тройной терапии 72 (64; 80) и 72 (68; 78) уд/минуту исходно и через 3 месяца соответственно. Пациенты на начальной тройной комбинации продемонстрировали следующие показатели ЧСС: $78,25 \pm 1,24$ уд/минуту при первом посещении и 76 (72; 78) уд/минуту через 3 месяца от назначения гипотензивной терапии.

5.4 Оценка отдаленных результатов лечения через 12 месяцев от начала антигипертензивной терапии

Спустя 12 месяцев от начала антигипертензивного лечения пациенты были опрошены относительно приверженности назначенной терапии. О продолжении лечения в полном объеме сообщили 22 (75,9%) пациента в группе успешной двойной комбинации, 48 (81,4%) – в группе традиционной пошаговой и 51 (89,5%) – в группе успешной рестартовой тройной антигипертензивной терапии. Таким образом, большинство испытуемых во всех группах соблюдали рекомендации лечащего врача и принимали назначенное лечение. При межгрупповом сравнении отличия не выявлены, группы были однородны ($p=0,750$ при сравнении 1 и 2, $p=0,178$ при сравнении 1 и 3, $p=0,331$ при сравнении 2 и 3 групп; $p_{mg}=0,235$ при множественном сравнении).

Об обращении за медицинской помощью и корректировке схемы лечения сообщили 2 (6,9%) пациента в группе успешной двойной антигипертензивной комбинации, 5 (8,5%) больных в группе традиционной пошаговой тройной терапии и 3 (5,3%) испытуемых в группе экспериментальной рестартовой тройной схемы лечения. По данному параметру группы также были однородны ($p>0,05$ при всех сравнениях: $p=0,872$ при сравнении 1 и 2, $p=0,857$ при сравнении 1 и 3, $p=0,753$ при сравнении 2 и 3 групп; $p_{mg}=0,792$ при множественном сравнении).

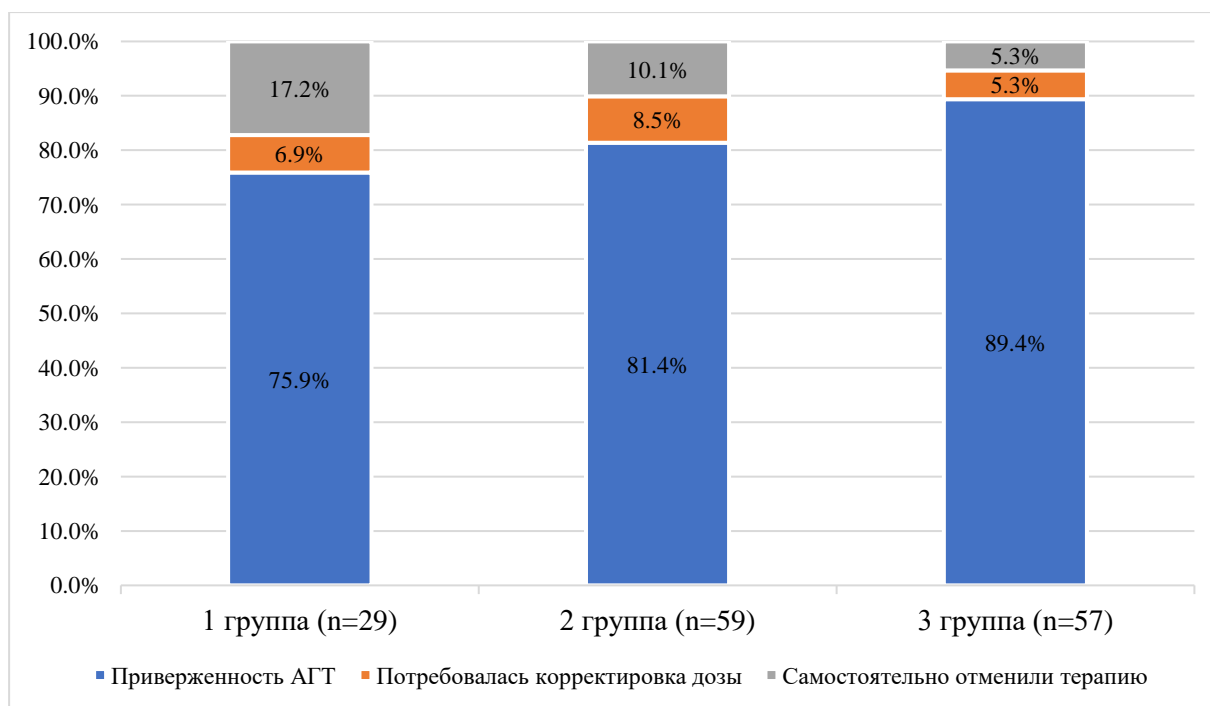


Рисунок 5.2 – Прием назначенной терапии через 12 месяцев от начала исследования

Самостоятельно отменили лечение 5 больных (17,2%) в 1 группе, 6 (10,2%) – во 2 и 3 (5,3%) в 3 группе. Высокий уровень несоблюдения схемы лечения пациентами на двойной комбинации, вероятно, связан с более благоприятным течением болезни, отсутствием ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний, а также более молодым возрастом больных. Как правило, пациенты с хорошей субъективной переносимостью повышенного АД и удовлетворительным самочувствием склонны отказываться от лечения. Тем не менее, статистически группы были однородны и продемонстрировали следующие различия при межгрупповом сравнении: $p=0,549$ при сравнении 1 и 2, $p=0,157$ при сравнении 1 и 3 групп, $p=0,523$ при сравнении пациентов на тройной антигипертензивной терапии (традиционной и экспериментальной); $p_{mg}=0,203$ при множественном сравнении. Наглядно данные представлены на рисунке 5.2.

Кроме этого, проводилась оценка числа госпитализаций по поводу АГ, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (рисунок 5.3). С этой целью проводился опрос пациентов, а также поиск по региональной информационно-аналитической медицинской системе (РИАМС) «ПроМед».

Согласно полученным данным фатальных кардиоваскулярных событий за период наблюдения не отмечалось ни в одной из исследуемых групп.

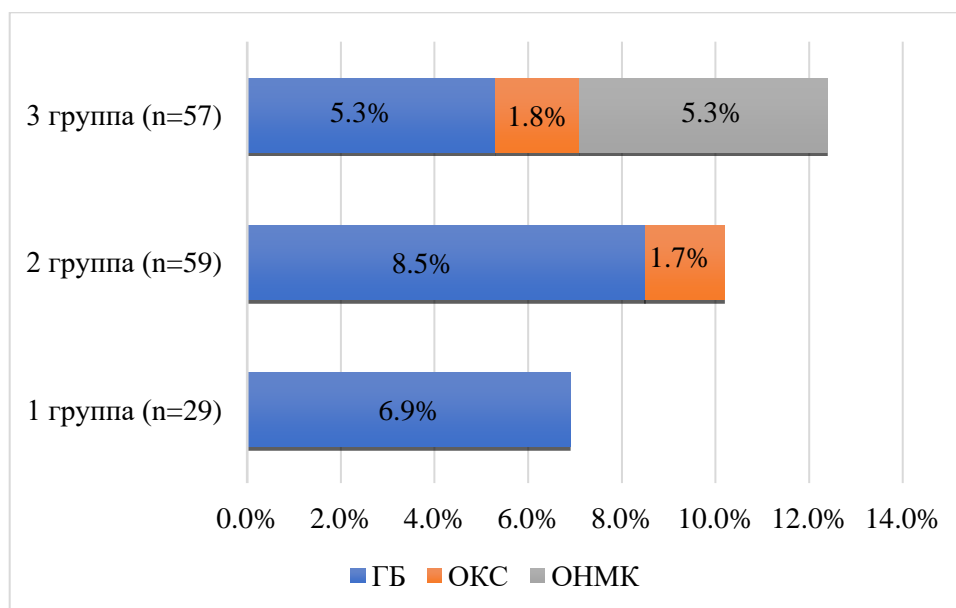


Рисунок 5.3 – Частота госпитализаций по поводу нефатальных сердечно-сосудистых событий за 12 месяцев наблюдения

Оценка частоты госпитализаций по поводу гипертонической болезни (коды МКБ-10 I11.0/ I11.9) показала, что в группе успешной двойной комбинации за указанный период были госпитализированы 2 больных (6,9%), в группе традиционной пошаговой схемы лечения – 5 (8,5%) и в группе рестартовой тройной антигипертензивной комбинации – 3 (5,3%) испытуемых. Группы были сопоставимы по частоте госпитализаций: $p=0,872$ при сравнении 1 и 2, $p=0,857$ при сравнении 1 и 3 и $p=0,753$ при сравнении 2 и 3 групп; $p_{mg}=0,792$ при множественном сравнении.

Анализ числа госпитализаций по поводу ОКС (коды по МКБ-10 I21.0, I20.0) показал, что в группе успешного контроля АД на фоне приема двух гипотензивных препаратов за 12 месяцев не наблюдалось госпитализаций по поводу острых коронарных событий. При этом в группе традиционной пошаговой тройной комбинации зафиксирован 1 случай острого переднего инфаркта миокарда (1,7%), а в группе начальной тройной комбинации – 1 эпизод

нестабильной стенокардии (1,8%). Межгрупповой анализ тройной схемы лечения не выявил статистически значимых различий ($p=0,492$).

Острые цереброваскулярные состояния за указанный период зарегистрированы только в группе экспериментальной тройной комбинации (коды по МКБ-10 I64, G45.1, I63.5) – 3 пациентов (5,3%) были госпитализированы за 12 месяцев наблюдения в профильное отделение. Стоит отметить, что исходно в этой группе 10 (17,5%) больных имели указание в анамнезе на ОНМК и ТИА, что было значительно чаще, чем в 1 и 2 группах ($p=0,041$ и $p=0,028$ соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология на сегодняшний день является ведущей проблемой системы здравоохранения и лидирующей причиной инвалидизации и смертности населения. При этом неоспоримый вклад в возникновение и прогрессирование ССЗ вносит повышенное АД [30, 52, 150]. Являясь хорошо изученным, наиболее распространенным и важнейшим модифицируемым фактором ССР, АГ продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном неуклонном росте распространенности АГ в мире. В литературе приводятся усредненные показатели частоты встречаемости данного патологического состояния: 30-45% населения страдает от повышенного АД [47]. По результатам недавнего мета-анализа, включавшего когорту размерами более 104 миллионов обследованных, общее количество больных с АГ за последние 30 лет увеличилось вдвое с 1990 года: 317 миллионов против 626 миллионов в 2019 году [286]. Что касается российской популяции, то по данным исследования ЭССЕ-РФ-2, также наблюдается тенденция к росту распространенности АГ, преимущественно за счет мужского населения [45]. Несмотря на большое количество исследований, широкий спектр доступных диагностических мероприятий и лекарственных препаратов с доказанной клинической эффективностью, в популяции сохраняется низкий уровень контроля АД, что способствует росту бремени кардио- и цереброваскулярных заболеваний [1, 44, 98, 150]. В частности, неконтролируемое течение АГ ежегодно становится причиной 10 миллионов летальных исходов и более чем 200 миллионов случаев инвалидности [150]. Это приводит к тому, что проблема АГ становится не только медицинской, но и экономической [8]. По данным эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ-2 достичь эффективного контроля АД удастся не более чем у 25% больных [45, 47, 48].

Возрастающее число пациентов с осложненным течением АГ приводит к значительным экономическим потерям. Так, подсчитан экономический ущерб для российского бюджета от АГ в 2016 году, и он равнялся около 870 миллиардам рублей, что составляет около 1% ВВП [65].

Существует доказанная взаимосвязь между неконтролируемым АД и возникновением, и прогрессированием кардио-, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Вместе с тем, нормализация уровней АД достоверно снижает риск возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [150]. Получены данные о преимуществе более низких целевых показателей АД, рекомендуемых на основании результатов исследования SPRINT [287]. Так, проведенный мета-анализ (2019) продемонстрировал значимое снижение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых событий при достижении АД <130/80 мм рт. ст. [215]. А результаты другого авторитетного исследования заявляют о 10% снижении риска возникновения основных кардиоваскулярных событий при снижении уровня САД на 5 мм рт. ст., вне зависимости от анамнестических данных [220]. Именно проблема низкого контроля АД диктует необходимость постоянного научного поиска в целях повышения эффективности антигипертензивной терапии.

Двойная антигипертензивная терапия – первый шаг в лечении большинства пациентов с АГ, утвержденный действующими клиническими рекомендациями как в России, так и за рубежом [1, 150]. О преимуществах назначения двух гипотензивных препаратов свидетельствуют результаты проведенных системных обзоров и мета-анализов клинических исследований [139, 145, 185, 236]. Тем не менее, использование двойной антигипертензивной терапии не продемонстрировало ожидаемого результата, а уровень контроля АД на сегодняшний день в популяции так же остается неудовлетворительным [52]. Данный факт наводит на мысль, что у некоторого числа пациентов для улучшения контроля АГ и быстрого достижения целевых уровней АД, возможно назначение в качестве начальной стратегии лечения тройной комбинации антигипертензивных лекарственных препаратов.

Первой задачей нашего исследования являлась оценка эффективности двойной антигипертензивной терапии у пациентов, ранее не получавших адекватного медикаментозного лечения, а также выявление предикторов неэффективности двойной лекарственной комбинации. С этой целью оценивались исходы двойной терапии в 1 когорте больных ($n=96$). Эффективный уровень контроля АД с применением двух лекарственных средств оказался довольно низким – примерно треть пациентов достигли целевых уровней АД (30,2%), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований ВР-CARE [95], CONTROL NT [209], ЭССЕ-РФ [47]. Более чем у половины испытуемых удалось добиться адекватного контроля с помощью добавления третьего антигипертензивного агента (61,5%), тогда как резистентная АГ выявлена у 8,3% больных. Сравнительный анализ эффективной двойной и тройной комбинации позволил выделить ряд характеристик, по которым группы статистически значимо различались ($p<0,05$).

Среди факторов ССР в группе тройной терапии достоверно чаще встречался возрастной фактор риска ($p=0,033$), избыточная масса тела ($p<0,001$), ожирение всех степеней ($p=0,008$), бессимптомная гиперурикемия ($p=0,038$). При сопоставимом числе и характеристике жалоб, пациенты, нуждающиеся в назначении третьего лекарственного препарата, демонстрировали более высокие цифры офисного САД ($p=0,002$), тогда как по уровню ДАД группы были однородны ($p=0,498$). Анализ лабораторных параметров позволил выявить более высокие уровни мочевой кислоты ($p=0,028$) в группе тройной схемы лечения, при этом по остальным параметрам группы были сопоставимы ($p>0,05$). Большие надежды возлагались на определение маркеров неспецифического воспаления, однако группы оказались сопоставимы по уровню вч-СРБ ($p>0,05$).

Комплекс проведенных инструментальных обследований также позволил выделить ряд отличительных характеристик, присущих группе пациентов, не достигших контроля при применении двойной антигипертензивной комбинации в качестве терапии первого шага. По данным СМАД, эти больные демонстрировали более высокие средние показатели дневного ($p=0,034$), ночного ($p=0,008$) и

суточного САД ($p=0,018$), среднего ночного АД ($p=0,010$). Соответственно, в группе тройной комбинации достоверно выше оказались и ИНД: для дневного ($p=0,024$) и суточного САД ($p=0,005$). При этом по уровню ПАД и вариабельности показателей АД анализируемые группы были однородны ($p>0,05$). Анализ суточных профилей АД также выявил ряд различий, так частота патологического ночного повышения САД (night-peaker) среди пациентов, получающих тройную терапию, была значительно выше, чем в группе успешной двойной комбинации ($p=0,031$), тогда как нормальный профиль ночного снижения САД встречался примерно у четверти больных в обеих выборках ($p=0,824$). Аналогичные результаты получены и при анализе динамики ДАД в течение суток: если профиль «dipper» выявлен у трети больных в анализируемых группах ($p=0,650$), то патологическое ночное повышение ДАД чаще наблюдалось в группе неответчиков на двойную комбинацию ($p=0,038$).

Оценка структурных и функциональных характеристик сердца, проведенная с помощью трансторакальной эхоКГ, также выявила ряд различий. Зарегистрированы большие значения диаметров корня ($p=0,005$) и восходящего отдела аорты ($p=0,004$), толщины МЖП ($p=0,004$) и ЗСЛЖ ($p=0,033$), размеров правого предсердия ($p=0,010$) и правого желудочка ($p=0,024$). На основании результатов расчета ИММЛЖ, установлены большие значения массы миокарда в группе нон-респондеров ($p=0,049$). Кроме этого, чаще выявлялась ГЛЖ в группе тройной терапии и по данным ЭКГ-критериев ($p=0,016$). ПАД ≥ 60 мм рт. ст. значительно чаще встречалось у пациентов, нуждавшихся в добавлении третьего лекарственного агента ($p=0,005$), однако после поправки на пожилой возраст, это различие нивелировалось ($p=0,588$).

С помощью метода компьютерной капилляроскопии удалось выявить значительные различия в структурном состоянии микроциркуляторного русла в анализируемых группах. Так, группа неответчиков на двойную схему лечения характеризовалась более низкими показателями линейной ($p=0,001$) и площадной ($p<0,001$) плотности капиллярной сети, большей шириной ПВЗ ($p<0,001$), меньшими диаметрами артериального ($p=0,009$) и переходного ($p=0,006$) отделов

капилляра. Кроме этого, в группе тройной комбинации наблюдалось большее число агрегатов эритроцитов ($p < 0,001$) и увеличение интегрального расчетного коэффициента ремоделирования микрососудистого русла ($p < 0,001$), что свидетельствует о более глубокой перестройке микроциркуляции. Анализ распределения капилляров на типы продемонстрировал тенденцию к уменьшению числа нормальных типов микрососудов в группе, требующей более интенсивного лечения. Так, 1 тип капилляров встречался статистически реже в группе тройной терапии ($p < 0,001$), а 2 и 3 тип чаще ($p = 0,002$ и $p = 0,007$ соответственно).

С помощью метода респираторной полиграфии сна выявлены более высокие показатели ИАГ ($p = 0,002$) и индекса десатурации ($p = 0,007$) в группе тройной комбинации. Анализ величины ИАГ привел к обнаружению следующей закономерности: в группе не-ответчиков число больных с нормальными значениями было значительно ниже ($p = 0,028$), тогда как СОАС умеренной степени тяжести выявлялся у большего числа испытуемых ($p = 0,046$).

С помощью метода бинарной логистической регрессии нам удалось выделить ряд предикторов неэффективности двойной антигипертензивной терапии, среди которых оказались толщина МЖП (ОШ 3,44; $p = 0,009$), ЛПКС (ОШ 4,65, $p < 0,001$), ППКС (ОШ 3,98; $p < 0,001$), ширина ПВЗ (ОШ 6,04; $p = 0,002$), диаметр АО (ОШ 2,86; $p = 0,007$), диаметр ПО капилляра (ОШ 3,59; $p = 0,005$), коэффициент ремоделирования (ОШ 8,40; $p = 0,003$), среднее ночное САД (ОШ 1,94; $p = 0,014$), среднее суточное САД (ОШ 2,86; $p = 0,014$), SDNNi (ОШ 2,86; $p = 0,007$). Дальнейший анализ и проверка прогностических факторов на мультиколлинеарность позволили уменьшить число значимых характеристик, а пошаговое включение переменных привело к созданию прогностической модели, обладающей 83,1% чувствительностью и 69,0% специфичностью. Независимыми предикторами, обладающими наибольшей предсказательной способностью и вошедшими в итоговую модель, оказались ППКС, толщина МЖП и среднее суточное САД.

Результаты проведенного нами исследования представляют интерес для практической медицины, поскольку результаты проведенных ранее изысканий,

посвященных данной проблеме, носят разрозненный характер, как правило, анализируя эффективность либо отдельных препаратов, либо популяции в целом. Так, по мнению некоторых авторов, недостатками существующих в настоящее время алгоритмов подбора лечения АГ являются усложнение максимальным учетом динамики заболевания, а также отсутствие возможности включения результатов комплексной диагностики, субъективных данных со стороны пациента и врача [11]. Для устранения этих недостатков предпринимаются попытки включения в алгоритмы прогнозирования данных опросников и различных шкал, отражающих отношение пациента к своему здоровью. Так, Sadeghi R. и соавт. изучили возможность использования модели НВМ (Health belief model) в качестве прогностического инструмента у пациентов АГ во время эпидемии новой коронавирусной инфекции. Установлено, что воспринимаемые барьеры ($\beta = -0,291$), сигналы к действию ($\beta = -0,590$) и знания ($\beta = 0,973$) предсказывают более 26% вариабельности контроля над АГ [228].

Ряд исследований продемонстрировал возможность прогнозирования вероятности достижения контроля АД на основании факторов, определяющих ССР у пациентов с АГ. Так, доступны результаты крупного обсервационного исследования CONTROL NT (Польша), в котором предикторами неэффективного контроля АД являлись избыточная масса тела (ИМТ ≥ 30 кг/м²), частота сердечных сокращений ≥ 70 ударов в минуту, стаж АГ ≥ 7 лет и хроническое заболевание почек (отношение шансов с поправкой на возраст и пол — 0,61; 0,76; 0,79 и 0,76 соответственно) [209]. Результаты частично согласуются с полученными нами данными: в группе не-ответчиков на двойную стартовую терапию было больше пациентов с ожирением ($p=0,008$), хотя данный фактор и не вошел в итоговую модель логистической регрессии. От проведенного нами исследования данный проект отличался включением пациентов с ИБС и частым назначением бета-блокаторов (42,2% испытуемых). Кроме этого, поиск предикторов неэффективности лечения проводился для общей популяции, в отношении как одно-, так и многокомпонетных схем лечения. В другом наблюдательном исследовании, включавшем 334 мужчин и 436 женщин,

неэффективный контроль АД ассоциировался с возрастным фактором, наличием ожирения, хроническим заболеванием почек, повышением гликемии и уровня триглицеридов крови [26]. Дизайн исследования также предполагал включение пациентов с АГ на фоне приема различных схем антигипертензивной терапии.

Схожие с нашими результаты получены в другом исследовании, где независимыми отрицательными прогностическими маркерами в плане достижения целевого АД служили показатели СМАД: повышение среднего суточного ДАД >76 мм рт. ст. (ОШ = 47,8), вариабельность САД за сутки >17 мм рт. ст. (ОШ = 4,6), а также время максимальной АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов >143 с (ОШ = 3,4) [23]. Это согласуется с полученным нами данным, согласно которым, показатели СМАД (среднее дневное, ночное и суточное САД, ИНД САД за сутки, суточный профиль АД) связаны со степенью успешного контроля АД.

Согласно данным субанализа общероссийского исследования ЭССЕ-РФ, среди пациентов с АГ выявлена положительная ассоциация между неэффективным контролем АД и рядом факторов, таких как возраст ($p < 0,0001$), ожирение и гипертриглицеридемия ($p < 0,0009$), повышенная ЧСС ($p < 0,0001$) [27]. Visco V. и соавт. сообщают о высокой вероятности низкого контроля АД при наличии у пациента таких факторов риска, как пожилой возраст, женский пол, исходно высокий уровень САД и отягощенный семейный анамнез [128]. Исследование для определения прогностических маркеров в оценке эффективности лечения АГ с использованием телмисартана (монотерапия) у пациентов с сопутствующей патологией в виде ожирения и сахарного диабета показало, что пациенты с длительным течением заболевания (стаж АГ >11 лет) и в возрасте >71 года чаще нуждаются в назначении дополнительного антигипертензивного агента для достижения целевых уровней АД [64]. А в ретроспективном исследовании, основанном на исследовании амбулаторных карт 105 больных, вообще не удалось выявить статистически значимых различий между пациентами со стабильным и кризовым течением АГ. Особое внимание авторы уделяют вопросу соблюдения практикующими врачами клинических

рекомендаций по ведению пациентов с АГ, отмечая низкую приверженность клиницистов к соблюдению рекомендованных схем и алгоритмов ведения больных, что играет основную роль в неэффективности антигипертензивной терапии [23]. Кроме этого, в литературе описаны попытки создания виртуальных моделей пациентов и популяции с различными значениями необходимых параметров для прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии и оптимизации подбора схемы лечения [199]. Ограничение применения данных моделей на практике связано, в первую очередь, с идеальными условиями виртуальных наблюдений, которые сложно воспроизвести в реальных условиях.

Обращает на себя внимание тот факт, что в настоящем исследовании параметры компьютерной капилляроскопии ассоциировались с вероятностью успеха антигипертензивной терапии, более того, в итоговую модель логистической регрессии наравне с традиционными для АГ результатами обследования (уровень САД по данным СМАД, МЖП по результатам трансторакальной эхоКГ) вошли параметры капиллярного кровотока (ППКС). Существует мнение, что оценка микрососудистых изменений может представлять собой клинически значимую информацию с точки зрения лучшей стратификации ССР, при этом большинство исследований, изучавших процессы ремоделирования капилляров при АГ, имеют схожие результаты и свидетельствуют о существовании тесных связей между изменениями микроциркуляторной гемодинамики и факторами риска, ПОМ и другими системными проявлениями гипертензии [81, 247]. Таким образом, использование компьютерной капилляроскопии как неинвазивного и доступного метода обследования может использоваться в клинической практике для прогнозирования эффективности достижения контроля АД при назначении двойной терапии в качестве первого шага.

Стоит отметить, что при валидации в рамках клинических исследований установлены требования к медицинским системам искусственного интеллекта в России, а именно – чувствительность моделей >95% и специфичность >80% [34]. Полученная в исследовании модель хотя обладает меньшими уровнями

чувствительности и специфичности, тем не менее, посвящена перспективному направлению кардиологии, в особенности учитывая отсутствие утвержденных алгоритмов прогнозирования эффективности гипотензивного лечения. Таким образом, разработанная модель представляет клинический интерес и может быть полезна в достижении лучшего контроля АД, однако для улучшения ее качества в целях увеличения чувствительности и специфичности метода требуется проверка на тестовой выборке, а также дальнейшее изучение на выборках большего объема.

Вторая часть нашего исследования была посвящена оценке экспериментальной стратегии ведения пациентов с АГ, а именно, назначению тройной антигипертензивной схемы в качестве терапии первого шага. С этой целью проводился набор пациентов ($n=69$), имеющих в анамнезе указание на неэффективное применение в прошлом двойных комбинаций препаратов из групп РАСС, БКК и ТД. Отметим, что исходное назначение тройной терапии позволило достичь контроля у 82,6% испытуемых, тогда как 17,4% нуждались в добавлении четвертого препарата. Проводилось сравнение экспериментальной группы с пациентами на успешной двойной комбинации, а также достигшими контроля при применении традиционной пошаговой тройной схемы лечения.

Так, группа экспериментальной группы по большей части параметров была сопоставима с традиционной пошаговой схемой лечения. Однако, выявлены и различия по ряду характеристик. Так, пациенты на рестартовой тройной комбинации демонстрировали более высокие уровни офисного САД ($p=0,006$) и ДАД ($p=0,001$). А по данным лабораторного обследования выявлены признаки более выраженного неспецифического воспаления по сравнению как с успешной двойной схемой ($p=0,013$), так и с традиционной тройной терапией ($p=0,031$). По данным СМАД обнаружены более высокие уровни среднего дневного ($p=0,026$), ночного ($p=0,012$) и суточного САД ($p=0,020$), среднего ДАД в ночное время суток ($p=0,012$), среднего АД ночью ($p=0,008$) и за сутки ($p=0,049$). Соответственно, значительно выше оказался ИНД в экспериментальной группе: для среднего ночного САД ($p=0,003$), суточного САД ($p=0,010$), ночного ДАД

($p=0,017$), ночного ($p=0,004$) и суточного АД ($p=0,012$). Дополнительно по данным эхоКГ выявлены большие значения диаметра легочной артерии при сравнении с группой традиционной тройной комбинации ($p=0,014$).

Стоит отметить, что 26,3% пациентов в группе рестартовой тройной терапии страдали сахарным диабетом, что достоверно чаще, чем в группе успешной двойной ($p=0,049$) и традиционной тройной пошаговой комбинации ($p=0,022$). Вероятно, с этим связаны и выраженные нарушения микроциркуляторного русла, обнаруженные с помощью компьютерной капилляроскопии, где по большинству анализируемых параметров различия были высоко значимыми ($p<0,001$ для ЛПКС, ППКС, наличие агрегатов эритроцитов, ширина ПВЗ, патологические типы капилляров). Коэффициент ремоделирования также был значительно выше при сравнении с классической тройной терапией ($p=0,003$). По данным респираторной полиграфии сна выявлены более высокие значения ИАГ и индекса десатурации ($p=0,004$ и $p=0,008$ соответственно при сравнении со 2 группой). Такую высокую частоту ночного апноэ частично можно объяснить наличием сопутствующей цереброваскулярной патологии в экспериментальной группе, где о перенесенном ОНМК сообщали 17,5% больных, что значительно выше, чем в группе успешной двойной ($p=0,041$) и традиционной пошаговой тройной терапии ($p=0,028$). Тем не менее, по большинству клинических и лабораторно-инструментальных маркеров группы тройной схемы были однородны ($p>0,05$).

В проведенном исследовании частота нежелательных побочных реакций на снижение АД в экспериментальной группе была сопоставима с традиционной пошаговой схемой лечения, что согласуется с результатами проведенных ранее исследований стартового применения трех и четырех гипотензивных средств [144, 157, 193, 224, 235, 278]. Так, на фоне проводимой антигипертензивной терапии наблюдались эпизоды гипотонии со снижением АД ниже индивидуального целевого уровня, не сопровождающиеся клинически значимой симптоматикой и не требующие отмены лечения или снижения дозы гипотензивных препаратов. Если в группе исходного назначения трех активных

молекул о нежелательных лекарственных реакциях сообщили 7 испытуемых (11,9%), то в группе традиционной пошаговой комбинации – 9 (15,8%). Межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий по анализируемому параметру ($p=0,732$). Таким образом, проведенное исследование подтвердило предположения о безопасности и эффективности применения тройной антигипертензивной терапии в качестве первого шага лечения. Более того, данная тактика лечения может быть более интересна в плане быстрого снижения АД до целевых цифр.

Сравнение стратегий тройной антигипертензивной терапии (традиционной и рестартовой) продемонстрировало более низкие показатели САД и ДАД, а также более значимое снижение уровней АД через месяц лечения в экспериментальной группе, получавшей исходно три гипотензивных препарата ($p<0,001$). Более того, через 1 месяц лечения в группе исходного использования трех лекарственных средств целевого уровня АД достигли 70,2% больных, тогда как в группе традиционной пошаговой схемы лечения – лишь 16,9% ($p<0,001$). Таким образом, назначение более агрессивной тактики лечения позволило достичь контроля над заболеванием у большинства больных уже через 1 месяц лечения при сопоставимом числе побочных эффектов (ОШ 11,53; 95% ДИ 4,76–27,96). Действительно, одним из основных достоинств использования многокомпонентной схемы лечения пациентов с неконтролируемым течением АГ считается быстрое достижение целевых уровней АД, поскольку время, необходимое для достижения контроля АД, является важной детерминантой, особенно у пациентов высокого и очень высокого ССР [150], что, согласно результатам проведенных ранее исследований, может способствовать снижению смертности от всех причин при сокращении сроков достижения целевых уровней АД до 1 месяца [273]. Тройная антигипертензивная терапия в настоящее время не рассматривается в качестве стратегии первого шага в лечении пациентов с АГ, а на момент проведения исследования РКИ, сравнивающие частоту основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ при назначении исходной моно- или многокомпонентной гипотензивной терапии, отсутствовали [150]. Однако на

сегодняшний день, доступны результаты исследований, сравнивавших эффективность назначения трех- и даже четырехкомпонентной низкодозовой терапии в качестве начальной схемы лечения [144, 157, 193, 224, 235, 278]. Во всех указанных исследованиях сообщается о преимуществах исходной многокомпонентной схемы лечения перед монотерапией в плане быстрого достижения контроля АД при сопоставимом числе побочных реакций. В отличие от зарубежных источников, в отечественных публикациях нами не обнаружены исследования со стартовым использованием трех антигипертензивных лекарственных средств. Наибольший интерес представляют результаты крупного РКИ QUARTET (США), в котором сравнивалась комбинация (кандесартан 2 мг + амлодипин 1,25 мг + индапамид 0,625 мг + бисопролол 2,5 мг) и монотерапия кандесартаном в дозировке 8 мг [144]. А в исследовании QUARTET (Австралия и Новая Зеландия) проводился сравнительный анализ комбинации (ирбесартан 37,5 мг + амлодипин 1,25 мг + индапамид 0,625 мг + бисопролол 2,5 мг) и полной дозы ирбесартана 150 мг [278]. Этим отличался дизайн нашего исследования, предполагавший сравнение двух групп, получающих тройную антигипертензивную терапию в различных режимах: пошаговой титрации исходной двойной антигипертензивной комбинации и изначального назначения трех активных молекул с различным механизмом действия.

Подводя итог вышесказанного, отметим, что в нашем исследовании использование тройной антигипертензивной терапии в качестве стратегии первого шага у пациентов с неконтролируемым течением АГ, продемонстрировало преимущество перед традиционным алгоритмом подбора терапии в виде более раннего достижения целевого АД, тогда как число гипотонических состояний в анализируемых группах было сопоставимым. Таким образом, данная стратегия может представлять интерес для дальнейшего изучения и внедрения в практическую медицину.

Анализ клинической эффективности различных схем лечения (успешной двойной терапии, традиционной пошаговой и рестартовой тройной комбинации) выявил статистически значимое снижение частоты жалоб во всех группах ($p < 0,05$

для тошноты, головной боли, головокружения, общей слабости, шума в голове и звона в ушах). Кроме того, отмечена значительная положительная динамика показателей КЖ ($p < 0,001$ для всех шкал). Действительно, все использованные алгоритмы лечения привели к улучшению физического самочувствия больных. Также отмечалось улучшение социального функционирования, что крайне важно для больных кардиологического профиля, ведь социальная изоляция и низкая социальная поддержка являются доказанными психосоциальными факторами риска, оказывающими негативное воздействие на течение АГ [39, 52].

Для оценки эффективности проводимого лечения помимо измерения офисного АД использовали метод суточного мониторинга, что позволило исключить превышение целевых показателей в ночное время суток и вне кабинета врача, так называемую «скрытую неконтролируемую АГ». На фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах через 3 месяца лечения наблюдалось высоко статистически значимое снижение средних показателей САД, ДАД и АД днем, ночью и в течение суток ($p < 0,001$ для всех показателей). Более того, отмечалось уменьшение вариабельности АД, что связано с улучшением сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ [51]. Так, в группе успешной двойной антигипертензивной схемы лечения отмечалось статистически значимое снижение вариабельности САД в дневное время суток ($p < 0,001$), в ночное время суток ($p < 0,001$) и за сутки ($p < 0,001$), продемонстрирована положительная тенденция в виде снижения вариабельности ДАД днем и за сутки ($p < 0,001$ в обоих случаях), в отношении изменчивости показателей АД также отмечены сдвиги в сторону их снижения ($p < 0,001$ для дневного и суточного, $p = 0,037$ для ночного АД). Стратегии тройной антигипертензивной терапии были схожи по оцениваемым параметрам. Так, в группах традиционной и рестартовой тройной гипотензивной схемы лечения снизилась вариабельность таких показателей как дневного САД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного САД ($p < 0,001$ в обеих группах), дневного ДАД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного ДАД ($p < 0,001$ в обеих группах), дневного АД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного АД ($p < 0,001$ в обеих группах). Дополнительно отмечалось снижение

вариабельности САД в ночное время суток в группе пошаговой тройной схемы лечения ($p < 0,001$). На фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение как абсолютных величин, так и вариабельности ПАД во всех группах. В группе успешной стартовой двойной терапии наблюдалось снижение дневного ($p = 0,01$), ночного ($p < 0,001$) и суточного ПАД ($p < 0,001$), отмечалась положительная динамика в виде снижения его вариабельности днем и в течение суток ($p < 0,001$ в обеих ситуациях). В группах тройной комбинации (традиционной и рестартовой) также отмечалось высоко статистически значимое снижение величин ПАД днем ($p < 0,001$ в обеих группах), ночью ($p < 0,001$ в обеих группах) и в течение суток ($p < 0,001$ в обеих группах). Вариабельность ПАД также имела тенденцию к снижению на уровне значимости $p < 0,001$ в случае оценки дневного и суточного ПАД в обоих случаях. Оценка индекса нагрузки в динамике продемонстрировала значительное улучшение параметров во всех группах анализа на уровне значимости $p < 0,001$.

Анализ показателей ВСР в динамике на фоне проводимой антигипертензивной терапии выявил статистически значимое повышение временных показателей ВСР ($pNN50$, $SDNNi$, $HRVTI$, $SDNN$, $SDANN$, $rMSSD$) во всех группах ($p < 0,001$ для всех величин). Таким образом, повышение вариабельности на фоне проводимого лечения и нормализации цифр АД отражает улучшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ, нормализацию вегетативной регуляции и снижение ССР.

Анализ отдаленных результатов лечения показал высокий уровень приверженности лечению. О продолжении терапии в полном объеме сообщили 75,9% больных в группе успешной двойной комбинации, 81,4% – в группе традиционной пошаговой и 89,5% – в группе успешной рестартовой тройной антигипертензивной терапии. Оценка числа госпитализаций по поводу АГ, острого коронарного синдрома и ОНМК не выявила различий в группах ($p > 0,05$ по всем параметрам). Фатальных кардиоваскулярных событий за период наблюдения не отмечалось ни в одной из исследуемых групп.

Выводы

1. В проведенном исследовании эффективный контроль артериального давления при использовании двухкомпонентной терапии наблюдался у 30,2% пациентов. Результаты клинико-инструментальных обследований необходимо учитывать при выборе первичной стратегии антигипертензивной терапии в целях повышения ее эффективности.
2. Вероятность неэффективности контроля артериального давления при использовании стартовой двойной комбинации достигала 80% при линейных параметрах МЖП более 1,3 см, редификации микрососудистого русла в виде снижения ЛПКС менее 7 капилляров/мм и ППКС менее 35 капилляров/мм², уменьшении диаметров АО менее 7,5 мкм, а ПО менее 11 мкм, SDNNi менее 30 мс. При величине интегрального коэффициента ремоделирования микроциркуляторного русла более 1,45 – 90%. А при ширине ПВЗ более 130 мкм и приближении среднесуточных и средних ночных показателей САД к значению в 160 мм рт. ст. – почти 100%. Двойная антигипертензивная терапия была неэффективна у всех больных, имевших сочетание трех и более из указанных факторов.
3. Факторами, влияющими на эффективность двойной антигипертензивной терапии у пациентов с высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, выступают: толщина МЖП (ОШ 3,44; p=0,009), ЛПКС (ОШ 4,65, p<0,001), ППКС (ОШ 3,98; p<0,001), ширина периваскулярной зоны (ОШ 6,04; p=0,002), диаметр артериального отдела (ОШ 2,86; p=0,007), диаметр переходного отдела капилляра (ОШ 3,59; p=0,005), коэффициент ремоделирования (ОШ 8,40; p=0,003), среднее ночное САД (ОШ 1,94; p=0,014), среднее суточное САД (ОШ 2,86; p=0,014), SDNNi (ОШ 2,86; p=0,007). В итоговую прогностическую модель отрицательного исхода двойной антигипертензивной терапии вошли толщина МЖП, площадная плотность капиллярной сети, среднее суточное САД. Чувствительность представленной модели составила 83,1%, специфичность – 69,0%. Площадь

под ROC-кривой составила $0,805 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,707-0,882. Полученная модель была статистически значима ($p < 0,0001$). Пороговое значение вероятности исхода в точке cut-off равно 0,599.

4. Использование метода компьютерной капилляроскопии позволяет оценить состояние микрососудистого русла и выявить ранние нарушения микроциркуляции у пациентов с АГ. Показатели капилляроскопии (линейная плотность капиллярной сети, площадная плотность капиллярной сети, ширина периваскулярной зоны, диаметр артериального и переходного отделов капилляра, коэффициент ремоделирования) наряду с результатами традиционных обследований (эхоКГ, СМАД, суточный мониторинг ЭКГ) продемонстрировали прогностическую значимость в отношении прогноза неэффективности двойной антигипертензивной терапии.
5. Использование рестартовой тройной лекарственной комбинации у пациентов, указывающих на отсутствие контроля артериального давления при использовании двух антигипертензивных препаратов в прошлом, продемонстрировало быструю скорость достижения целевых уровней артериального давления: через 1 месяц в группе рестартовой тройной комбинации уровня $< 140/90$ мм рт. ст. достигли 70,2% испытуемых против 16,9% в группе традиционного пошагового усиления схемы лечения ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов, имеющих предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии, можно рекомендовать сокращение сроков первого шага с ранним переходом на тройную антигипертензивную комбинацию с целью достижения эффективного контроля артериального давления в кратчайшее время.
6. Использование различных режимов антигипертензивной терапии, сопровождающееся достижением целевых уровней АД, привело к сопоставимому значимому снижению частоты жалоб ($p < 0,05$), средних показателей САД, ДАД и АД днем, ночью и в течение суток ($p < 0,001$ для всех показателей), повышение всех временных показателей ВСР ($p < 0,001$), а также улучшению КЖ пациентов с АГ ($p < 0,001$ для всех шкал).

Рекомендации

1. Перед назначением двойной антигипертензивной терапии пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска необходимо оценить исходные факторы, влияющие на эффективность контроля АД: толщину МЖП по данным трансторакальной эхоКГ, линейную и площадную плотность капиллярной сети, ширину периваскулярной зоны, диаметры артериального и переходного отделов капилляра, коэффициент ремоделирования микрососудистого русла, среднее ночное и суточное САД, SDNNi.
2. В случае выявления предикторов неэффективности контроля АД при использовании двухкомпонентной медикаментозной терапии рекомендуется сокращение сроков традиционного первого шага терапии до 2 недель с ранним переходом на тройную антигипертензивную комбинацию с целью сокращения времени достижения целевого артериального давления.
3. Рекомендуется использовать метод компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с АГ для оценки состояния микроциркуляторного русла перед назначением антигипертензивного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая сохраняющуюся тенденцию к увеличению распространенности АГ в популяции, значительный вклад неконтролируемого АД в возникновение и прогрессирование важнейших кардио- и цереброваскулярных заболеваний, а также низкий уровень эффективного контроля АД, представляет интерес дальнейшее изучение клинического течения АГ, предикторов неэффективности начальной двойной антигипертензивной терапии, а также эффективности и безопасности использования многокомпонентных схем лечения в качестве исходной стратегии. Представляется перспективным применение тройных лекарственных комбинаций у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с выявленными предикторами неэффективности двойной схемы лечения.

Заслуживают дальнейшей разработки полученные данные о необходимости проведения тщательного обследования пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска до назначения антигипертензивной терапии первого шага. Разработка и внедрение алгоритма прогнозирования неэффективности двойной лекарственной комбинации будет способствовать повышению эффективности антигипертензивной терапии, назначению фиксированных лекарственных комбинаций в целях повышения приверженности лечению, сокращению сроков достижения целевых уровней АД, повышению качества жизни и улучшению сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АКС – ассоциированные клинические состояния
АО – артериальный отдел
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина-II
ВАР – вариабельность
ВО – венозный отдел
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВСР – вариабельность сердечного ритма
вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ВЧ – мощность в диапазоне высоких частот
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИНД – индекс нагрузки давлением
ИРН – индекс респираторных нарушений
ИФА – иммуноферментный анализ
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КЖ – качество жизни
КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПКС – линейная плотность капиллярной сети
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
МК – мочевая кислота
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
НЧ – мощность в диапазоне низких частот
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОГК – органы грудной клетки
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКТА – оптическая когерентная томография-ангиография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПВЗ – периваскулярная зона
ПО – переходный отдел
ПОМ – поражение органов-мишеней
ППКС – площадьная плотность капиллярной сети
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РПС – респираторная полиграфия сна
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СИ – суточный индекс
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СН – сердечная недостаточность
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ССР – сердечно-сосудистый риск
СрАД – среднее артериальное давление
ФВ – фракция выброса
ФГ – флюорография
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦИ – циркадный индекс
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
АСС – Американское общество кардиологов
АНА – Американская ассоциация сердца
ASE – Американская ассоциация эхокардиографии
ВР – шкала «интенсивность боли»
ESC – Европейское общество кардиологов
ESH – Европейское общество по изучению гипертензии
GH – шкала «общее состояние здоровья»
Me – медиана
MH – шкала «психическое здоровье»
NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца
PF – шкала «физическое функционирование»
Q – квартиль
RE – шкала «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным

состоянием»

RP – шкала «ролевое функционирование», обусловленное физическим состоянием

СКD-EPI – формула расчета СКФ

CPAP-терапия – режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением

rNN50 – процент смежных интервалов RR, разница между которыми составляет больше 50 мс

rMSSD – среднеквадратическое отклонение разницы последовательных интервалов RR

SDNN – стандартное отклонение RR интервалов

SDNNi – стандартное отклонение средних интервалов RR на всех 5-минутных сегментах записи электрокардиограммы

SF – шкала «социальное функционирование»

SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

VT – шкала «жизненная активность»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, N 3. – С. 149–218.
2. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по 2007 год : чего мы добились на популяционном уровне? / И. В. Фомин, Д. С. Поляков, Ю. В. Бадин [и др.]. – Текст : непосредственный // Сердце : журнал для практикующих врачей. – 2016. – Т. 15, N 5. – С. 369–378.
3. Артериальная гипертензия среди лиц 25–65 лет : распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, N 4. – С. 4–14.
4. Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. – Текст: электронный. – URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/> (дата обращения : 24.06.2023).
5. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. Д. Деев, С. А. Шальнова. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, N 1. – С. 5–13.
6. Бойцов, С. А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, N 8. – С. 98–103.
7. Взаимосвязь параметров капиллярного кровотока, измеренных *in vivo*, и микрореологических параметров крови, измеренных *in vitro*, при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / И. М. Каданова, А. И. Незнанов, А.

Е. Луговцов [и др.]. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, N 1(77). – С. 17–24.

8. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, N 5. – С. 164–174.

9. Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна / О. Д. Остроумова, Р. И. Исаев, Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, N 9–2. – С. 46–54.

10. Выбор фиксированной антигипертензивной комбинации в различных клинических ситуациях / О. Н. Крючкова, Е. А. Ицкова, Ю. А. Лутай [и др.]. – Текст : непосредственный // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – N 2. – С. 23–27.

11. Гафанович, Е. Я. Прогнозирование исходов и выбор рационального лечения артериальной гипертензии с применением математических методов / Е. Я. Гафанович, И. Я. Львович. – Текст : непосредственный // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2013. – Т. 9, N 4. – С. 84–86.

12. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Г. В. Артамонова [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, N 2. – С. 153–159.

13. Гончарова, Е. В. Состояние микроциркуляции и структурные параметры левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / Е. В. Гончарова, М. В. Чистякова, Н. В. Карасева. – Текст : непосредственный // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – N 4. – С. 47–54.

14. Горбунова, М. В. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна / М. В. Горбунова, С. Л. Бабак, А. Г. Малявин. – Текст : непосредственный // Архив Внутренней Медицины. – 2019. –

№ 9. – С. 85–92.

15. ГОСТ Р 53079.4 – 2008. Технологии медицинские лабораторные. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. – Москва : Стандартинформ, 2009. – 65 с. – Текст : непосредственный.

16. Григорьев, П. Е. Статистические методы в психологических исследованиях / П. Е. Григорьев, И. В. Васильева. – Тюмень : Издательство Тюменского государственного университета, 2018. – 216 с. – Текст : непосредственный.

17. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов / Р. В. Бузунов, А. Д. Пальман, А. Ю. Мельников [и др.]. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 35. – С. 34–45.

18. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022) / И. Е. Чазова, Н. М. Чихладзе, Н. В. Блинова [и др.]. – Текст : непосредственный // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2023. – № 1. – С. 6–65.

19. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России : данные исследования ЭССЕ-РФ / М. В. Бочкарев, Л. С. Коростовцева, И. А. Фильченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 152–158.

20. Жеманюк, С. П. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу / С. П. Жеманюк, В. В. Сиволап. – Текст : непосредственный // Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 6, № 19. – С. 706–710.

21. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией / Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович, А. Н. Рогоза. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и

микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, N 4. – С. 18–27.

22. Загиддулин, Н. Ш. Алгоритм повышения эффективности контроля артериального давления при артериальной гипертензии / Н. Ш. Загиддулин, Д. Ф. Гареева, Н. Н. Сухарева. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2017. – Т. 25, N 20. – С. 1429–1434.

23. Исследование возможных предикторов нестабильного течения артериальной гипертензии в условиях городской поликлиники / И. М. Бурькин, Р. Х. Хафизьянова, Р. Ш. Аглиуллин [и др.]. – Текст : непосредственный // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2021. – Т. 2, N 70. – С. 52–58.

24. Исследование ЭССЕ-РФ : эпидемиология и укрепление общественного здоровья / А. В. Концевая, С. А. Шальнова, О. М. Драпкина. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, N 5. – С. 2987.

25. Итоги внедрения программы скрининговой диагностики синдрома обструктивного апноэ сна с применением компьютерных пульсоксиметров в медицинских учреждениях Управления делами Президента Российской Федерации / Р. В. Бузунов, И. В. Легейда, З. Р. Альбеева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – N 1. – С. 11–14.

26. Кавешников, В. С. Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста / В. С. Кавешников, И. А. Трубачева, В. Н. Серебрякова. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, N 5. – С. 546–556.

27. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Баланова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, N 4. – С. 53–60.

28. Карпов, Ю. А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной

антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР / Ю. А. Карпов, В. М. Горбунов, Н. А. Логунова от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, N 10. – С. 4130.

29. Качество жизни пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторных условиях / В. В. Киреева, Ю. К. Усольцев, С. А. Лепехова [и др.]. – Текст : непосредственный // Евразийский союз ученых. Серия : медицинские, биологические и химические науки. – 2021. – Т.7, N 88. – С. 15–21.

30. Клинические рекомендации по медикаментозной терапии артериальной гипертензии у взрослых. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 г. – Текст : электронный. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/364490> (ссылка активна на 30.06.2023).

31. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2021. – Т. 25, N 5. – С. 10–82.

32. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском : 2022 / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, О. А. Кисляк [и др.]. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, N 1. – С. 5–22.

33. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии / А. В. Аксенова, О. А. Сивакова, Н. В. Блинова [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, N 9. – С. 1018–1029.

34. Лучинин, А. С. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии : проблемы и решения / А. С. Лучинин, А. В. Лянгузов. – Текст : непосредственный // Качественная клиническая практика. – 2022. – N 2. – С. 13–20.

35. Менопауза и гиперурикемия у женщин в российской популяции (результаты исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Максимов, С. А. Шальнова, Г. А. Муромцева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии

медицинских наук. – 2021. – Т. 76, N 5. – С. 449–457.

36. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертензии / И. В. Атюнина, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович [и др.]. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2012. – N 2. – С. 29–33.

37. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, О. О. Куприянова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, N 2. – С. 6–71.

38. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна : комплексный подход к лечению / О. О. Михайлова, К. О. Гогиберидзе, Е. М. Елфимова [и др.]. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, N 3. – С. 41–47.

39. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – 2-е изд. / А. А. Новик, Т. И. Ионова; под ред. акад. РАМН Шевченко Ю. Л. – Москва : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с. – Текст : непосредственный.

40. Новый подход к интегральной оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией / Ю. И. Гурфинкель, О. Ю. Атьков, М. Л. Сасонко, Р. М. Саримов. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – N 1. – С. 101–106.

41. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований : методические рекомендации / А. А. Кишкун, А. Ж. Гильманов, Т. И. Долгих [и др.]. – Текст : непосредственный // Поликлиника. – 2013. – N 3. – С. 34–39.

42. Оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт / О. Н. Крючкова, И. Л. Кляритская, Э. Ю. Турна [и др.]. – Текст : непосредственный // Cardiology in Belarus. – 2022. – Т. 14, N 3. – С. 280–292.

43. Подзолков, В. И. Резистентная гипертензия : вопросы и современные ответы / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, К. К. Осадчий. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, N 4. – С. 568–577.
44. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19 / О. П. Ротарь, К. М. Толкунова, В. Н. Солнцев [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, N 3. – С. 37–45.
45. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, N 4. – С. 450–456.
46. Распространенность повышенного уровня С-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации / С. Е. Евстифеева, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, N 6. – С. 597–605.
47. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, N 6. – С. 4–11.
48. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА) : диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С. А. Бойцов, М. М. Лукьянов, С. С. Якушин [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, N 6. – С. 44–50.
49. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых : отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой

визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического сообщества (ASE) / под ред. д-ра мед. наук, проф. А. Б. Хадзеговой, чл.-кор. РАН С. Т. Мацкеплишвили; перевод с англ. : канд. мед. наук П. В. Крикунова / Т. Н. Marwick, T. C. Gillebert, G. Aurigemma [et al.]. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, N 2. – С. 6–28.

50. РЕЛИФ – регулярное лечение и профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России : результаты российского многоцентрового исследования / Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова, И. Е. Колтунов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2008. – Т. 48, N 4. – С. 46–53.

51. Ройтберг, Г. Е. Контроль эффективности гипотензивной терапии : Сопоставление офисных измерений и показателей суточного мониторирования артериального давления / Г. Е. Ройтберг, И. Д. Слестникова, О. Е. Платонова. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 6, N 20. – С. 14–18.

52. Российское кардиологическое общество. Проект клинических рекомендаций 2022. Артериальная гипертензия у взрослых. – Текст : электронный. – URL: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/proekt_rekomendaciy_po_arterialnoy_gipertenzii_u_vzroslyh/ (ссылка активна на 24.06.2023).

53. Сасонко, М. Л. Оценка изменений параметров макро- и микроциркуляции у пациентов с предгипертензией / М. Л. Сасонко, Ю. И. Гурфинкель. – Текст : непосредственный // III Евразийский конгресс кардиологов : сб. тез. конгр. – Москва, 2014. – С. 107.

54. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.]. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, N 2S. – С. 4–102.

55. Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста (данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ) / С. Е. Евстифеева, С. А.

Шальнова, В. А. Куценко [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, N 5. – С. 74–80.

56. Севостьянова, Е. В. Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / Е. В. Севостьянова, Ю. А. Николаев, В. Я. Поляков. – Текст : непосредственный // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – N 4. – С. 52–62.

57. Сопоставительный анализ микрореологических параметров крови и характеристик капиллярного кровотока при артериальной гипертензии / А. Е. Луговцов, А. Н. Семенов, Ю. И. Гурфинкель [и др.]. – Текст : непосредственный // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – N 4. – С. 212–213.

58. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Д. У. Наткина [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, N 4. – С. 495–501.

59. С-реактивный белок, скорость клубочковой фильтрации и показатели эхокардиографии у лиц с различными категориями сердечно-сосудистого риска / И. Т. Муркамилов, З. Р. Раимжанов, А. И. Сабирова [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень науки и практики. – 2023. – Т. 9, N 4. – С. 322–348.

60. Суточные профили артериального давления у больных с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна в различных возрастных группах / А. Н. Кучмин, В. В. Екимов, Д. А. Галактионов [и др.]. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 21, N 5. – С. 530–535.

61. Торбас, Е. А. Влияние гиперурикемии на упруго-эластические свойства артерий у пациентов с артериальной гипертензией / Е. А. Торбас, О. Л. Рековец, Ю. Н. Сиренко. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 4, N 54. – С. 58–65.

62. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Л. Беграмбекова [и др.]. – Текст :

непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, N 11. – С. 40–83.

63. Шальнова, С. А. Влияние фиксированных комбинаций эналаприла и гидрохлоротиазида на течение артериальной гипертензии. II часть исследования ГАРАНТ / С. А. Шальнова, А. Д. Деев. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 6, N 8. – С. 28–33.

64. Шелест, Б. О. Клініко-анамнестичні параметри та їхня прогностична вагомість у терапії артеріальної гіпертензії з коморбідною патологією / Б. О. Шелест. – Текст : непосредственный // Патологія. – 2018. – Т.15, N 3(44). – С. 284–289.

65. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / Ю. А. Баланова, А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, N 3. – С. 415–423.

66. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования / О. М. Драпкина, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, N 5. – С. 48–57.

67. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults : report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA. – 2014. – Vol. 311, N 5. – P. 507–520.

68. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual [et al.]. – Текст : непосредственный // Ann Rheum Dis. – 2017. – Vol. 76, N 1. – P. 29–42.

69. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in

Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, N 6. – P. 1269–1324.

70. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, N 2. – P. 255–323.

71. 2020 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout / J. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls [et al.]. – Текст : непосредственный // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2020. – Vol. 72, N 8. – P. 744–760.

72. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult / G. J. Pearson, G. Thanassoulis, T. J. Anderson [et al.]. – Текст : непосредственный // Can J Cardiol. – 2021. – Vol. 37, N 8. – P. 1129–1150.

73. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 42, N 36. – P. 3599–3726.

74. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) / G. C. Mancia, K. R. Co-Chair, M. Brunström [et al.]; Authors/Task Force Members // J Hypertens. – 2023. – Текст : электронный. – URL: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

75. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy / L. Degli-Esposti, E. Degli Esposti, G. Valpiani [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Ther. – 2002. – Vol. 24, N. 8. – P. 1347–1357.

76. Abufarha, M. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs /

M. Abufarha, K. Behbehani, N. Elkum. – Текст : непосредственный // *Cardiovasc Diabetol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 76.

77. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients / A. Triantafyllou, P. Anyfanti, X. Zabulis [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Soc Hypertens.* – 2014. – Vol. 8, N 8. – P. 542–549.

78. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials / M. Böhm, H. Schumacher, K. K. Teo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, N 10085. – P. 2226–2237.

79. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe : the EURIKA study / J. R. Banegas, E. López-García, J. Dallongeville [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 17. – P. 2143–2152.

80. Adhering to the principles of clinical pharmacology – the correct fixed combinations of antihypertensive drugs / P. Lopatowska, E. Mlodawska, A. Tomaszuk-Kazberuk [et al.]. – Текст : непосредственный // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, N 2. – P. 165–170.

81. Agabiti-Rosei, E. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint / E. Agabiti-Rosei, D. Rizzoni. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, N 5. – P. 914–921.

82. Alem, M. M. Allopurinol and endothelial function : A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials / M. M. Alem. – Текст : непосредственный // *Cardiovasc Ther.* – 2022. – Vol. 36, N 4. – P. e12432.

83. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE) : a randomised, parallel-group trial / M. J. Brown, G. T. McInnes, C. C. Papst [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377, N 9762. – P. 312–320.

84. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to

angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. – Текст : непосредственный // JAMA. – 2002. – Vol. 289, N 5. – P. 2981–2997.

85. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension / C. J. Beattie, R. L. Fulton, P. Higgins [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2014. – Vol. 64, N 5. – P. 1102–1107.

86. Angiogenic potential of early and late outgrowth endothelial progenitor cells is dependent on the time of emergence / Y. Minami, T. Nakajima, M. Ikutomi [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Cardiol. – 2015. – Vol. 186. – P. 305–314.

87. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals / S. E. Kaiser, A. F. Sanjuliani, V. Estato [et al.]. – Текст : непосредственный // Microcirculation. – 2013. – Vol. 20, N 8. – P. 703–716.

88. Association Between Arterial Stiffness and Skin Microvascular Function : The SUVIMAX2 Study and The Maastricht Study / T. T. van Sloten, S. Czernichow, A. J. Houben [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Hypertens. – 2015. – Vol. 28, N 7. – P. 868–876.

89. Association Between Sleep Apnea and Blood Pressure Control Among Blacks Jackson Heart Sleep Study / D. A. Johnson, S. J. Thomas, M. Abdalla [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2019. – Vol. 139, N 10. – P. 1275–1284

90. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study / F. Nieto, T. B. Young, B. K. Lind [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA. – 2000. – Vol. 283, N 14. – P. 1829–1836.

91. Asymptomatic hyperuricemia is not an independent risk factor for cardiovascular events or overall mortality in the general population of the Busselton Health Study / J. Nossent, W. Raymond, M. Divitini, M. Knuiman. – Текст : непосредственный // BMC Cardiovasc Disord. – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 256.

92. Automated structure and flow measurement – a promising tool in nailfold

capillaroscopy / M. Berks, G. Dinsdale, A. Murray [et al.]. – Текст : непосредственный // *Microvasc Res.* – 2018. – Vol. 118. – P. 173–177.

93. Bidirectional and temporal association between hypertension and microalbuminuria : a longitudinal study in Chinese adults / M. Zhang, Y. Jiang, Q. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, N 22. – P. e010723.

94. Blood pressure and lipid goal attainment in the hypertensive population in the primary care setting in Spain / V. Barrios, C. Escobar, A. Calderón [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2007. – Vol. 9, N 5. – P. 324–329.

95. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries : results of the BP-CARE study / G. Grassi, R. Cifkova, S. Laurent [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 2. – P. 218–225.

96. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk : the TALENT study / G. Mancia, G. Parati, G. Bilo [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, N 3. – P. 600–609.

97. Blood Pressure Control in Hypertensive Patients, Cardiovascular Risk Profile and the Prevalence of Masked Uncontrolled Hypertension (MUCH) / N. Naser, A. Dzibur, A. Durak [et al.]. – Текст : непосредственный // *Med Arch.* – 2016. – Vol. 70, N 4. – P. 274–279.

98. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death : a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, N 10022. – P. 957–967.

99. Blood Pressure Variability in Obstructive Sleep Apnoea : Data from 4 Randomised Controlled CPAP Withdrawal Trials / F. Lettau, E. I. Schwarz, J. R. Stradling, M. Kohler. – Текст : непосредственный // *Respiration.* – 2017. – Vol. 93, N 5. – P. 311–318.

100. Blood pressure-lowering efficacy and safety of

perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension : a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial / J. J. Mourad, C. Amodeo, M. de Champvallins [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, N 7. – P. 1481–1495.

101. Body mass index, fat free mass, uric acid, and renal function as blood pressure levels determinants in young adults / A. Sidoti, S. Nigrelli, A. Rosati [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nephrology (Carlton).* – 2017. – Vol. 22, N 4. – P. 279–285.

102. Burden of sleep apnea : rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study / T. Young, M. Palta, J. Dempsey [et al.]. – Текст : непосредственный // *WMJ.* – 2009. – Vol. 108, N 5. – P. 246–249.

103. Burnier, M. Adherence in hypertension / M. Burnier, B. M. Egan. – Текст : непосредственный // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124, N 7. – P. 1124–1140.

104. Caillon, A. Role of inflammation and immunity in hypertension : recent epidemiological, laboratory, and Clinical Evidence / A. Caillon, E. L. Schiffrin. – Текст : непосредственный // *Curr Hypertens Rep.* – 2016. – Vol. 18, N 3. – P. 21.

105. Cameron, A. C. Drug treatment of hypertension : Focus on vascular health / A. C. Cameron, N. N. Lang, R. M. Touyz. – Текст : непосредственный // *Drugs.* – 2016. – Vol. 76, N 16. – P. 1529–1550.

106. Capillary density : An important parameter in nailfold capillaroscopy / Z. Emrani, A. Karbalaie, A. Fatemi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Microvasc Res.* – 2017. – Vol. 109. – P. 7–18.

107. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients / A. Triantafyllou, P. Anyfanti, A. Pyrpasopoulou [et al.]. – Текст : непосредственный // *Curr Hypertens Rep.* – 2015. – Vol. 17, N 5. – P. 33.

108. Capillary Rarefaction Associates with Albuminuria : The Maastricht Study / R. J. Martens, R. M. Henry, A. J. Houben [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol. 27, N 12. – P. 3748–3757.

109. Cheng, C. A reproducible computerized method for quantitation of capillary density using nailfold capillaroscopy / C. Cheng, C. W. Lee, C. Daskalakis. –

Текст : непосредственный // J Vis Exp. – 2015. – Vol. 105. – P. e53088.

110. Cheng, C. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects / C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner. – Текст : непосредственный // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2008. – Vol. 2, N 2. – P. 79–88.

111. Chhablani, J. OCT angiography in retinal and macular diseases / J. Chhablani. – Текст : непосредственный // Indian J Med Res. – 2018. – Vol. 147, N 2. – P. 212.

112. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline / V. K. Kapur, D. H. Auckley, S. Chowdhuri [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Sleep Med. – 2017. – Vol. 3, N 13. – P. 479–504.

113. Combination Antihypertensive Therapy with Perindopril and Indapamide in Patients with Essential Hypertension : Effect on Endothelial and Cognitive Markers of Vascular Improvement / E. A. Zheleznykh, Y. A. Danilogorskaya, E. V. Privalova [et al.]. – Текст : непосредственный // Adv Ther. – 2018. – Vol. 35, N 10. – P. 1698–1712.

114. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension : A Double-Blind Randomized Controlled Trial / T. M. MacDonald, B. Williams, D. J. Webb [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, N 11. – P. e006986.

115. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure : meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials / D. S. Wald, M. Law, J. K. Morris [et al.]. – Текст : непосредственный // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122, N 3. – P. 290–300.

116. Comparison between invasive and noninvasive techniques of evaluation of microvascular structural alterations / C. De Ciuceis, C. Agabiti Rosei, S. Caletti [et al.] . – Текст : непосредственный // J Hypertens. – 2018. – Vol. 36, N 5. – P. 1154–1163.

117. Comparison of amlodipine/ valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination and free combination : adherence, persistence, healthcare utilization and costs / G. Machnicki, S. H. Ong, W. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // Curr

Med Res Opin. – 2015. – Vol. 31, N 12. – P. 2287–2296.

118. Comparison of lercanidipine plus hydrochlorothiazide vs. lercanidipine plus enalapril on micro and macrocirculation in patients with mild essential hypertension / C. De Ciuceis, M. Salvetti, A. Paini [et al.]. – Текст : непосредственный // Intern Emerg Med. – 2017. – Vol. 12, N 7. – P. 963–974.

119. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes : a systematic, multinational, large-scale analysis / M. A. Suchard, M. J. Schuemie, H. M. Krumholz [et al.]. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2019. – Vol. 394, N 10211. – P. 1816–1826.

120. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends : The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2016 / M. Chen-Xu, C. Yokose, S. K. Rai [et al.]. – Текст : непосредственный // Arthritis Rheumatol. – 2019. – Vol. 71, N 6. – P. 991–999.

121. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension : a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Liu, Q. Cao, Z. Guo, Q. Dai. – Текст : непосредственный // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2016. – Vol. 18, N 2. – P. 153–158.

122. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea / R. D. McEvoy, N. A. Antic, E. Heeley [et al.]. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375, N 10. – P. 919–931.

123. CPAP vs mandibular advancement devices and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea : a systematic review and meta-analysis / D. J. Bratton, T. Gaisl, A. M. Wons, M. Kohler. – Текст : непосредственный // JAMA. – 2015. – Vol. 314, N 21. – P. 2280–2293.

124. C-reactive protein levels in patients at cardiovascular risk : EURIKA study / J. P. Halcox, C. Roy, F. Tubach [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Cardiovasc Disord. – 2014. – Vol. 14. – P. 25.

125. Creamer, J. L. Surgical Treatments for Obstructive Sleep Apnea : Updated Guidelines from the American Academy of Sleep Medicine / J. L. Creamer, S. K. Arora, M. R. Rusling. – Текст : непосредственный // Am Fam Physician. – 2022. –

Vol. 106, N 6. – P. 723–724.

126. Current challenges for hypertension management : From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control / G. Parati, C. Lombardi, M. Pengo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Cardiol.* – 2021. – Vol. 331. – P. 262–269.

127. Debbabi, H. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients / H. Debbabi, P. Bonnin, B. I. Levy. – Текст : непосредственный // *Am J Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, N 10. – P. 1136–1143.

128. Difficult-to-control hypertension : identification of clinical predictors and use of ICT-based integrated care to facilitate blood pressure control / V. Visco, R. Finelli, A. V. Pascale [et al.] . – Текст : непосредственный // *J Hum Hypertens.* – 2018. – Vol. 32, N 7. – P. 467–476.

129. Distribution of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Its Relationship with Other Cardiovascular Risk Factors in the Middle-Aged Chinese Population / Z. Wang, X. Wang, Z. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Environ Res Public Health.* – 2016. – Vol. 13, N 9. – P. 872.

130. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Blood Pressure and Arterial Stiffness in Response to Antihypertensive Treatment? / F. Fatureto-Borges, R. Jenner, V. Costa-Hong [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72. – P. 399–407.

131. Düsing, R. Blood pressure treatment goals in hypertension / R. Düsing // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol. 10, N 6. – P. 332–337.

132. Effect of antihypertensive treatment with lercanidipine on endothelial progenitor cells and inflammation in patients with mild to moderate essential hypertension / C. De Ciuceis, C. Rossini, A. Tincani [et al.]. – Текст : непосредственный // *Blood Press.* – 2016. – Vol. 25, N 6. – P. 337–343.

133. Effect of continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea and hypertension : a meta-analysis / X. Lin, G. Chen, J. Qi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2016.

– Vol. 273, N 12. – P. 4081–4088.

134. Effect of hyperuricemia on the blood pressure response to antihypertensive agents in hospitalized elderly patients / P. Zhu, F. Lin, C. Lin [et al.]. – Текст : непосредственный // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2012. – Vol. 13, N 11. – P. 741–746.

135. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension / T. Kasai, T. D. Bradley, O. Friedman, A. G. Logan. – Текст : непосредственный // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32, N 3. – P. 673–680.

136. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure : results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study / P. E. Drawz, N. M. Pajewski, J. T. Bates [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, N 1. – P. 42–50.

137. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy / M. G. Ziegler, M. Milic, X. Lu [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Exp Hypertens. – 2017. – Vol. 39, N 5. – P. 409–415.

138. Effect of uric acid-lowering agents on endothelial function : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / L. Borgi, C. McMullan, A. Wohlhueter [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, N 2. – P. 243–248.

139. Effectiveness of fixed dose combination medication (“polypills”) compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk : a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries / R. Webster, A. Patel, V. Selak [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 205. – P. 147–156.

140. Effects of age, blood pressure and antihypertensive treatments on retinal arterioles remodeling assessed by adaptive optics / D. Rosenbaum, A. Mattina, E. Koch [et al.]. – Текст : непосредственный // J Hypertens. – 2016. – Vol. 34, N 6. – P. 1115–1122.

141. Effects of Allopurinol on Arterial Stiffness : A Meta-Analysis of

Randomized Controlled Trials / G. Deng, Z. Qiu, D. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // *Med Sci Monit.* – 2016. – Vol. 22. – P. 1389–1397.

142. Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension / D. A. Calhoun, Y. Lacourcière, N. Crikelair [et al.]. – Текст : непосредственный // *Curr Med Res Opin.* – 2013. – Vol. 29, N 8. – 901–910.

143. Effects of valsartan and amlodipine on oxidative stress in type 2 diabetic patients with hypertension : A randomized, multicenter study / H. J. Kim, S. J. Han, D. J. Kim [et al.]. – Текст : непосредственный // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32, N 3. – P. 497–504.

144. Efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension (QUARTET USA) : Rationale and design for a randomized controlled trial / A. S. Baldrige, M. D. Huffman, D. Lazar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am Heart J.* – 2022. – Vol. 254. – P. 183–193.

145. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Salam, R. Kanukula, E. Atkins [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, N 9. – P. 1768–1774.

146. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension : the EX-STAND study / J. M. Flack, D. A. Calhoun, L. Satlin [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hum Hypertens.* – 2009. – Vol. 23, N 7. – P. 479–489.

147. Efficacy and Safety of Low-Dose Triple and Quadruple Combination Pills vs Monotherapy, Usual Care, or Placebo for the Initial Management of Hypertension : A Systematic Review and Meta-analysis [et al.] / N. Wang, P. Rueter, E. Atkins [et al.]. – Текст : непосредственный // *JAMA Cardiol.* – 2023. – Vol. 8, N 6. – P. 606–611.

148. Endothelial Dysfunction, Increased Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk Prediction in Patients with Coronary Artery Disease : FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study / T. Maruhashi, J. Soga, N. Fujimura [et al.]. – Текст :

непосредственный // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, N 14. – P. e008588.

149. Epidemiology of sleep disturbances and cardiovascular consequences / M. Badran, B. A. Yassin, N. Fox [et al.]. – Текст : непосредственный // Can J Cardiol. – 2015. – Vol. 31, N 7. – P. 873–879.

150. 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) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, N 33. – P. 3021–3104.

151. 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) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, N 28. – P. 2159–2129.

152. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea : a literature-based analysis / A. V. Benjafield, N. T. Ayas, P. R. Eastwood [et al.]. – Текст : непосредственный // Lancet Respir Med. – 2019. – N 7. – P. 687–698.

153. Evaluation of Blood Pressure Control in an Obstructive Sleep Apnea Population Followed in Cardiology / P. Delsart, M. Takla, P. Marboeuf [et al.]. – Текст : непосредственный // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2015. – Vol. 22, N 2. – P. 159–164.

154. Evaluation of microvascular structure in humans : a 'state-of-the-art' document of the Working Group on Macrovascular and Microvascular Alterations of the Italian Society of Arterial Hypertension / A. Viridis, C. Savoia, G. Grassi [et al.]. – Текст : непосредственный // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32, N 11. – P. 2120–2129.

155. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk : 2021 update / C. Borghi, J. Domienik-Karłowicz, A. Tykarski [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiol J. – 2021. – Vol. 28, N 1. – P. 1–14.

156. Fatureto-Borges, F. Effectiveness of continuous positive airway pressure in

lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea : a critical review of the literature / F. Fatureto-Borges, G. Lorenzi-Filho, L. F. Drager. – Текст : непосредственный // *Integr Blood Press Control*. – 2016. – Vol. 9. – P. 43–47.

157. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients with Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial / R. Webster, A. Salam, H. A. de Silva [et al.]. – Текст : непосредственный // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320, N 6. – P. 566–579.

158. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease : an individual participant data meta-analysis / P. Joseph, G. Roshandel, P. Gao [et al.]; Polypill Trialists' Collaboration. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, N 10306. – P. 1133–1146.

159. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control : From Clinical Trials to Clinical Practice / A. Mazza, S. Lenti, L. Schiavon [et al.]. – Текст : непосредственный // *Adv Ther*. – 2017. – Vol. 34, N 4. – P. 975–985.

160. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G.A. Mensah, M. Ezzati. – Текст : непосредственный // *Nat Rev Cardiol*. – 2021. – Vol. 18, N 11. – P. 785–802.

161. González-Gómez, S. Fixed-dose combination therapy to improve hypertension treatment and control in Latin America / S. González-Gómez, M. A. Meléndez-Gomez, P. López-Jaramillo. – Текст : непосредственный // *Arch Cardiol Mex*. – 2018. – Vol. 88, N 2. – P. 129–135.

162. Gorostidi, M. Combination therapies for hypertension - why we need to look beyond RAS blockers / M. Gorostidi, A. de la Sierra. – Текст : непосредственный // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2018. – Vol. 11, N 9. – P. 841–853.

163. Grote, L. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension / L. Grote, J. Hedner, J. H. Peter. – Текст : непосредственный // *J Hypertens*. – 2000. – Vol.18, N 6. – P. 679–685.

164. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic

Echocardiographic Examination in Adults : Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P. S. Rahko, L. A. Blauwet [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Soc Echocardiogr. – 2019. – Vol. 32, N 1. – P. 1–64.

165. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension / J. R. Banegas, L. M. Ruilope, A. de la Sierra [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35, N 46. – P. 3304–3312.

166. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension / A. G. Logan, S. M. Perlikowski, A. Mente [et al.]. – Текст : непосредственный // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19, N 12. – P. 2271–2277.

167. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects / A. F. Cicero, M. Rosticci, F. Fogacci [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Intern Med. – 2017. – Vol. 37. – P. 38–42.

168. Hypertension therapy using fixed-dose polypills that contain at least three medications / E. T. O'Hagan, D. McIntyre, T. Nguyen, C. K. Chow. – Текст : электронный // Heart. – 2023. – Vol. 21. – doi:10.1136/heartjnl-2022-321496

169. Hyperuricemia and endothelial function : From molecular background to clinical perspectives / T. Maruhashi, I. Hisatome, Y. Kihara, Y. Higashi. – Текст : непосредственный // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 278. – P. 226–231.

170. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. C. Grayson, S. Y. Kim, M. LaValley, H. K. Choi. – Текст : непосредственный // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2011. – Vol. 63, N 1. – P. 102–110.

171. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism / M. Mazzali, J. Kanellis, L. Han [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Physiol Renal Physiol. – 2002. – Vol. 282, N 6. – P. F991–7.

172. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers / N. R. Barbaro, V. Fontana, R. Modolo [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood Press. – 2015. – Vol. 24, N 1. – P. 7–13.

173. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin / R. G. IJzerman, R. T. de Jongh, M. A. Beijk [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Clin Invest. – 2003. – Vol. 33, N 7. – P. 536–542.

174. Inflammation markers and risk of developing hypertension : a meta-analysis of cohort studies / A. Jayedi, K. Rahimi, L. E. Bautista [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart. – 2019. – Vol. 105, N 9. – P. 686–692.

175. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients : a matched cohort study / A. H. Gradman, H. Parisé, P. Lefebvre [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2013. – Vol. 61, N 2. – P. 309–318.

176. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET) : a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial / K.C. Chow, E. R. Atkins, G. S. Hillis [et al.]. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2021. – Vol. 398, N 10305. – P. 1043–1052.

177. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer : Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / L. Ge, G. Guyatt, J. Tian [et al.]. – Текст : непосредственный // Sleep Medicine Reviews. – 2019. – Vol. 48. – P. 101215.

178. Javaheri, S. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea patients : The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES) / S. Javaheri, D. J. Gottlieb, S. F. Quan. – Текст : непосредственный // J Sleep Res. – 2019. – Vol. 29, N 2. – P. e12943.

179. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth sleepiness scale / M. W. Johns. – Текст : непосредственный // Sleep. – 1991. – Vol. 14, N 6. – P. 540–545.

180. Khokhrina, A. The prevalence of sleep-disordered breathing in Northwest Russia : The ARKHsleep study / A. Khokhrina, E. Andreeva, J. M. Degryse. – Текст : непосредственный // Chron Respir Dis. – 2020. – Vol.17. – P. 1479973120928103.

181. Kobalava, Z. D. Combined Therapy of Arterial Hypertension with Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice : The Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study / Z. D. Kobalava, E. A. Troitskaya, V. V. Tolkacheva. – Текст : непосредственный // *Kardiologiya*. – 2018. – Vol. 58, N 9. – P. 21–30.
182. Kones, R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective / R. Kones. – Текст : непосредственный // *Drug Des Devel Ther*. – 2010. – Vol. 4. – P. 383–413.
183. Kuwabara, M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension / M. Kuwabara. – Текст : непосредственный // *Pulse (Basel)*. – 2016. – Vol. 3, N 3–4. – P. 242–252.
184. Lavie, P. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension : population study / P. Lavie, P. Herer, V. Hoffstein. – Текст : непосредственный // *BMJ*. – 2000. – Vol. 320, N 7233. – P. 479–482.
185. Law, M. R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease : meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M. R. Law, J. K. Morris, N. J. Wald. – Текст : непосредственный // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b1665.
186. Li, L. Lack of Associations between Elevated Serum Uric Acid and Components of Metabolic Syndrome Such as Hypertension, Dyslipidemia, and T2DM in Overweight and Obese Chinese Adults / L. Li, Q. Song, X. Yang. – Текст : непосредственный // *J Diabetes Res*. – 2019. – P. 3175418.
187. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients / C. Lin, P. Zhang, Y. Xue [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiol J*. – 2017. – Vol. 24, N 6. – P. 623–632.
188. Loperena, R. Oxidative stress and hypertensive disease / R. Loperena, D. Harrison. – Текст : непосредственный // *Med Clin North Am*. – 2017. – Vol. 101, N 1. – P. 169–193.
189. Loreda, J. S. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea / J. S. Loreda, S. Ancoli-Israel, J. E. Dimsdale. – Текст : непосредственный //

Am J Hypertens. – 2001. – Vol. 14, N 9, pt 1. – P. 887–892.

190. Lu, X. Inflammation in Salt-Sensitive Hypertension and Renal Damage / X. Lu, D. S. Crowley. – Текст : непосредственный // Curr Hypertens Rep. – 2018. – Vol. 20, N 12. – P. 103.

191. Lubrano, V. Classes of Lipid Mediators and Their Effects on Vascular Inflammation in Atherosclerosis / V. Lubrano, R. Ndreu, S. Balzan. – Текст : непосредственный // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, N 2. – P. 1637.

192. Maeder, M. T. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease / M. Maeder, O. D. Schoch, H. Rickli. – Текст : непосредственный // Vasc Health Risk Manag. – 2016. – Vol. 12. – P. 85–103.

193. Mahmud, A. Low-dose quadruple antihypertensive combination / A. Mahmud, J. Feely. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2007. – Vol. 49, N 2. – P. 272–275.

194. Management of hypertension in obstructive sleep apnea / S. F. Furlan, C. V. Braz, G. Lorenzi-Filho, L. F. Drager. – Текст : непосредственный // Curr Cardiol Rep. – 2015. – Vol. 17, N 12. – P. 108.

195. Marques-Vidal, P. Angiotensin receptor blockers are not associated with reduced inflammatory markers in the general population / P. Marques-Vidal, P. Vollenweider, G. Waeber [et al.]. – Текст : непосредственный // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33, N 10. – P. 2173–2178.

196. Marrone, O. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea : current perspectives / O. Marrone, M. R. Bonsignore. – Текст : непосредственный // Nat Sci Sleep. – 2018. – Vol. 10. – P. 229–242.

197. Martínez-Hervás, S. Anti-inflammatory Therapies for Cardiovascular Disease : Signaling Pathways and Mechanisms / S. Martínez-Hervás, H. González-Navarro. – Текст : непосредственный // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2019. – Vol. 72, N 9. – P. 767–773.

198. Masked uncontrolled hypertension : Prevalence and predictors / G. Youssef, S. Nagy, A. El-Gengehe [et al.]. – Текст : непосредственный // Egypt Heart

J. – 2018. – Vol. 70, N 4. – P. 369–373.

199. Mathematical modeling of antihypertensive therapy / E. Kutumova, I. Kiselev, R. Sharipov [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1070115.

200. Medication Adherence to Antihypertensive Triple-Combination Therapy Among Patients Enrolled in a Medicare Advantage Plan / X. Wang, H. Chen, E. Essien [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2019. – Vol. 25, N 6. – P. 678–686.

201. Microalbuminuria mediates the association between serum uric acid and elevation of blood pressure : a longitudinal analysis in the Gusu cohort / Y. Jiang, J. Yu, Q. Zhang [et al.] . – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, N 4. – P. 625–632.

202. Microcirculation and biomarkers in patients with resistant or mild-to-moderate hypertension: a cross-sectional study / C. L. C. Junqueira, M. E. C. Magalhães, A. A. Brandão [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertens Res.* – 2018. – Vol. 41, N 7. – P. 515–523.

203. Microcirculation in hypertension: an update on clinical significance and therapy / C. Tsioufis, K. Dimitriadis, N. Katsiki, D. Tousoulis. – Текст : непосредственный // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2015. – Vol. 13, N 3. – P. 413–417.

204. Microvascular remodelling in preeclampsia : quantifying capillary rarefaction accurately and independently predicts preeclampsia / T. F. Antonios, V. Nama, D. Wang, I. T. Manyonda. – Текст : непосредственный // *Am J Hypertens.* – 2013. – Vol. 26, N 9. – P. 1162–1169.

205. Monomeric C-Reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances and Perspectives / I. Melnikov, S. Kozlov, O. Saburova [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – Vol. 24, N 3. – P. 2079.

206. Monotherapy versus dual therapy for the initial treatment of hypertension (PATHWAY-1) : a randomized double-blind controlled trial / T. M. MacDonald, B. Williams, M. Caulfield [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMJ Open.* – 2015. –

Vol. 5, N 8. – P. e007645.

207. Nardin, C. Blood Pressure Variability : Blood Pressure Variability and Therapeutic Implications in Hypertension and Cardiovascular Diseases / C. Nardin, M. Rattazzi, P. Pauletto. – Текст : непосредственный // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2019. – Vol. 26, N 5. – P. 353–359.

208. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019 : a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2021. – Vol. 398, N 10304. – P. 957–980.

209. Negative predictors of treatment success in outpatient therapy of arterial hypertension in Poland. Results of the CONTROL NT observational registry / K. J. Filipiak, M. Tomaniak, A. E. Płatek [et al.] . – Текст : непосредственный // Kardiologia Polska. – 2018. – Vol. 76, N 2. – P. 353–361.

210. Nonadherence to antihypertensive drugs. A systematic review and meta-analysis / T. Abegaz, A. Shehab, E. A. Gebreyohannes [et al.]. – Текст : непосредственный // Medicine. – 2017. – Vol. 96, N 4. – P. e5641.

211. Norlander, A. E. The immunology of hypertension / A. E. Norlander, M. S. Madhur, D. G. Harrison. – Текст : непосредственный // J Exp Med. – 2018. – Vol. 215, N 1. – P. 21–33.

212. O'Donnell, M. Sodium intake and cardiovascular health / M. O'Donnell, A. Mente, S. Yusuf. – Текст : непосредственный // Circ Res. – 2015. – Vol. 116, N 6. – P. 1046–1057.

213. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease : A Scientific Statement from the American Heart Association / Y. Yeghiazarians, H. Jneid, J. R. Tietjens [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2021. – Vol. 144, N 3. – P. e56– e67.

214. Olmesartan/ amlodipine/hydrochlorothiazide in obese participants with hypertension: a TRINITY subanalysis / E. M. Roth, S. Oparil, M. Melino [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2013. – Vol. 15, N 8. – P. 584–592.

215. Optimal blood pressure targets for patients with hypertension : a systematic review and meta-analysis / A. Sakima, H. Satonaka, N. Nishida [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertens Res.* – 2019. – Vol. 42, N 4. – P. 483–495.
216. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension : population based retrospective cohort study / W. Xu, S. I. Goldberg, M. Shubina, A. Turchin. – Текст : непосредственный // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. h158.
217. Osterberg, L. Adherence to Medication / L. Osterberg, T. Blaschke. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 353, N 5. – P. 487–497.
218. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial / S. Julius, S. E. Kjeldsen, M. Weber [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2014. – Vol. 363, N 9426. – P. 2022–2031.
219. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome : The Tromsø Study / J. V. Norvik, H. M. Storhaug, K. Ytrehus [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2016. – Vol. 16. – P. 85–98.
220. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure : an individual participant level data meta-analysis / K. Rahimi, Z. Bidel, M. Nazarzadeh [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, N 10285. – P. 1625–1636.
221. Physical status : the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee / World Health Organization Technical Report Series. – Geneva, 1995. – 452 p. – Текст : непосредственный.
222. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments / C. L. Benn, P. Dua, R. Gurrell [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front Med (Lausanne).* – 2018. – Vol. 5. – P. 160.
223. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension / M. G. Kaya, M. Yarlioglu, O. Gunebakmaz [et al.]. – Текст :

непосредственный // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209, N 1. – P. 278–282.

224. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population / D. Muñoz, P. Uzoije, C. Reynolds [et al.]. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med*. – 2019. – Vol. 381, N 12. – P. 1114–1123.

225. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention / J. M. Castellano, S. J. Pocock, D. L. Bhatt [et al.]; SECURE Investigators. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 387, N 11. – P. 967–977.

226. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension : Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on Obstructive Sleep Apnea / G. Parati, C. Lombardi, J. Hedner [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30, N 4. – P. 633–646.

227. Precision medicine in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment / M. Sánchez-de-la-Torre, A. Khalyfa, A. Sánchez-de-la-Torre [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 66, N 9. – P. 1023–1032.

228. Predictive Factors for the Care and Control of Hypertension Based on the Health Belief Model Among Hypertensive Patients During the COVID-19 Epidemic in Sirjan, Iran / R. Sadeghi, M.R. Masoudi, A. Patelarou, N. Khanjani. – Текст : непосредственный // *Curr Hypertens Rev*. – 2022. – Vol. 18, N 1. – P. 78–84.

229. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries / C. K. Chow, K. K. Teo, S. Rangarajan [et al.]. – Текст : непосредственный // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, N 9. – P. 959–968.

230. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.]; ASCOT Investigators. – Текст : непосредственный // *Lancet*. –

2005. – Vol. 366, N 9489. – P. 895–906.

231. Privalova, E. V. Antihypertensive Efficacy of a Triple Fixed-Dose Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine : Clinical Effectiveness in Ambulatory Practice (Results of the PETRA Study) / E. A. Privalova, A. S. Lishuta. – Текст : непосредственный // *Kardiologiya*. – 2018. – Vol. 58, N 11. – P. 63–71.

232. Proceedings from the 2nd European clinical consensus conference for device-based therapies for hypertension : state of the art and considerations for the future / F. Mahfoud, R. E. Schmieder, M. Azizi [et al.] . – Текст : непосредственный // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38, N 44. – P. 3272–3281.

233. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Resistant Hypertension / A. F. Cortez, E. S. Muxfeldt, C. R. Cardoso, G. F. Salles. – Текст : непосредственный // *Am J Hypertens*. – 2016. – Vol. 29, N 8. – P. 992–1000.

234. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and longterm mortality / M. Bombelli, I. Ronchi, M. Volpe [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, N 6. – P. 1237–1244.

235. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review / C. K. Chow, J. Thakkar, A. Bennett [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, N 10073. – P. 1035–1042.

236. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials / V. Selak, R. Webster, S. Stepien [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart*. – 2019. – Vol. 105, N 1. – P. 42–48.

237. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 1–39.e14.

238. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography : An Update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 17, N 12. – P. 1321–1360.

239. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension : insights into pathogenesis of hypertension : the Framingham Heart Study / J. P. Singh, M. G. Larson, H. Tsuji [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32, N 2. – P. 293–297.

240. Reduced kidney function, albuminuria, and risks for all-cause and cardiovascular mortality in China : a population-based cohort study / J. Wang, F. Wang, S. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMC Nephrol*. – 2017. – Vol. 18, N 1. – P. 188.

241. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy : evidence from a meta-analysis / M. Iskedjian, T. R. Einarson, L. D. MacKeigan [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Ther*. – 2002. – Vol. 24, N 2. – P. 302–316.

242. Relationship between serum uric acid and hypertension : a cross-sectional study in Bangladeshi adults / N. Ali, S. Mahmood, F. Islam [et al.] . – Текст : непосредственный // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 9061.

243. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension / M. Kuwabara, K. Niwa, Y. Nishi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertens Res*. – 2014. – Vol. 37, N 8. – P. 785–789.

244. Relationships of Different Blood Pressure Categories to Indices of Inflammation and Platelet Activity in Sustained Hypertensive Patients with Uncontrolled Office Blood Pressure / D. Erdogan, A. Icli, F. Aksoy [et al.]. – Текст : непосредственный // *Chronobiol Int*. – 2013. – Vol. 30, N 8. – P. 973–980.

245. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts / J. P. Garg, W. J. Elliott, A. Folker [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Hypertens*. – 2005. – Vol. 18, N 5, pt 1. – P. 619–626.

246. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in

essential hypertension / M. Perticone, G. Tripepi, R. Maio [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 243. – P. 473–478.

247. Rizzoni, D. Hemodynamic consequences of changes in microvascular structure / D. Rizzoni, C. Agabiti-Rosei, E. Agabiti-Rosei. – Текст : непосредственный // *Am J Hypertens.* – 2017. – Vol. 30, N 10. – P. 939–946.

248. Role of uric acid in the link between arterial stiffness and cardiac hypertrophy: a cross-sectional study / C. F. Kuo, K. H. Yu, S.F. Luo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – Vol. 49, N 6. – P. 1189–1196.

249. Sakhuja, A. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline : results from NHANES 2011–2012 / A. Sakhuja, S. Textor, S. Taler. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, N 3. – P. 644–652.

250. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men : The Osaka Health Survey / Y. Taniguchi, T. Hayashi, K. Tsumura [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19, N 7. – P. 1209–1215.

251. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – Boston, Mass : The Health Institute, New England Medical Center, 1997. – 316 p. – Текст : непосредственный.

252. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / SHEP Cooperative Research Group. – Текст : непосредственный // *JAMA.* – 1991. – Vol. 265, N 24. – P. 3255–3264.

253. Silva, I. V. G. Review Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation / I. V. G. Silva, R. C. de Figueiredo, D. R. A. Rios. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 14. – P. 3458.

254. Skin microvascular endothelial dysfunction is associated with type 2 diabetes independently of microalbuminuria and arterial stiffness / H. Jonasson, S. Bergstrand, F. H. Nystrom [et al.]. – Текст : непосредственный // *Diab Vasc Dis Res.*

– 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 363–371.

255. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020 / T. Akashiba, Y. Inoue, N. Uchimura [et al.]. – Текст : непосредственный // *Sleep Biol Rhythms*. – 2022. – Vol. 60, N 1. – P. 3–32.

256. Sleep quality and duration are related to microvascular function : the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / T. Bonsen, N. J. Wijnstok, T. Hoekstra [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Sleep Res*. – 2015. – Vol. 24, N 2. – P. 140–147.

257. Soletsky, B. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents / B. Soletsky, D. I. Feig. – Текст : непосредственный // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, N 5. – P. 1148–1156.

258. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2) : a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams, T. M. MacDonald, S. Morant [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, N 10008. – P. 2059–2068.

259. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) / W. C. Cushman, C. E. Ford, J. A. Cutler [et al.]; ALLHAT Collaborative Research Group. – Текст : непосредственный // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2002. – Vol. 4, N 6. – P. 393–404.

260. Systemic microvascular rarefaction is correlated with dysfunction of late endothelial progenitor cells in mild hypertension : a substudy of EXCAVATION-CHN1 / J. Liang, Y. Li, L. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Transl Med*. – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 368.

261. Tangvarasittichai, S. Association of Elevated Serum Lipoprotein(a), inflammation, oxidative stress and chronic kidney disease with hypertension in non-diabetes hypertensive patients / S. Tangvarasittichai, P. Pingmuanglaew, O. Tangvarasittichai. – Текст : непосредственный // *Indian J Clin Biochem*. – 2016. – Vol. 31, N 4. – P. 446–451.

262. The association between high-sensitivity C-reactive protein and blood

pressure in Yi people / L. Pan, G. Li, S. Wan [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Public Health. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 991.

263. The association between high-sensitivity C-reactive protein and hypertension in women of the CARDIA study / I. A. Ebong, P. Schreiner, C. E. Lewis [et al.]. – Текст : непосредственный // Menopause. – 2016. – Vol. 23, N 6. – P. 662–668.

264. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout / M. Hui, A. Carr, S. Cameron [et al.]. – Текст : непосредственный // Rheumatology. – 2017. – Vol. 56, N 7. – P. e1–e20.

265. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China / S. Lewington, B. Lacey, R. Clarke [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA. – 2016. – Vol. 176, N 4. – P. 524–532.

266. The burden of resistant hypertension across the world / L. C. C. Brant, L. G. Passaglia, M. M. Pinto-Filho [et al.]. – Текст : непосредственный // Curr Hypertens Rep. – 2022. – Vol. 24, N 3. – P. 55–66.

267. The combination of abdominal obesity and high-sensitivity C-reactive protein predicts new-onset hypertension in the general Japanese population : the Tanno-Sobetsu study / M. Fujii, H. Ohnishi, S. Saitoh [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertens Res. – 2015. – Vol. 38, N 6. – P. 426–432.

268. The effect of candesartan on pentraxin-3 plasma levels as marker of endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension / V. Buda, M. Andor, C. Cristescu [et al.]. – Текст : непосредственный // Ir J Med Sci. – 2017. – Vol. 186, N 3. – P. 621–629.

269. The effect of gender on the prevalence of hypertension in obstructive sleep apnea / V. Mohsenin, H. K. Yaggi, N. Shah, J. Dziura. – Текст : непосредственный // Sleep Med. – 2009. – Vol. 10, N 7. – P. 759–762.

270. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic : a systematic review and meta-analysis / P. Kizilirma, M. Berktas, Y. Uresin, O. B. Yildiz. – Текст : непосредственный // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2013. – Vol. 15, N 3. – P. 193–

200.

271. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019) / S. Umemura, H. Arima, S. Arima [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertens Res.* – 2019. – Vol. 42, N 9. – P. 1235–1481.

272. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea : Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines / V. Mysliwiec, J. L. Martin, C. S. Ulmer. – Текст : непосредственный // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172, N 5. – P. 325–326.

273. The prognostic value of blood pressure control delay in newly diagnosed hypertensive patients / M. Martín-Fernández, E. Vinyoles, J. Real [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, N 2. – P. 426–431.

274. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension : a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Hu, J. Fan, S. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2015. – Vol. 17, N 3. – P. 215–222.

275. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black [et al.]. – Текст : непосредственный // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289, N 19. – P. 2560–2572.

276. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, N 10. – P. 1921–1932.

277. Tsioufis, C. P. Clinical Diagnosis and Management of Resistant Hypertension / C. P. Tsioufis, A. Kasiakogias, D. Tousoulis. – Текст : непосредственный // *Eur Cardiol.* – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 12–17.

278. Ultra-low-dose quadruple combination blood pressure-lowering therapy in

patients with hypertension: The QUARTET randomized controlled trial protocol / K. C. Chow, E. R. Atkins, L. Billot [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am Heart J.* – 2021. – Vol. 231. – P. 56–67.

279. Uric Acid and Potassium Serum Levels Are Independent Predictors of Blood Pressure Non-Dipping in Overweight or Obese Subjects / R. Zupo, F. Castellana, B. Boninfante [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, N 12. – P. 2970.

280. Uric acid and skin microvascular function : the Maastricht study / J. M. Wijnands, A. J. Houben, D. M. Muris [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, N 8. – P. 1651–1657.

281. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study) : a prospective epidemiological survey / S. Yusuf, S. Islam, C. K. Chow [et al.]; PURE Study Group. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378, N 9798. – P. 1241–1243.

282. Variation in hypertension clinical practice guidelines : a global comparison / R. Philip, T. Beaney, N. Appelbaum [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19, N 1. – P. 117.

283. Wade, B. Role of immune factors in angiotensin II-induced hypertension and renal damage in Dahl salt-sensitive rats / B. Wade, G. Petrova, D. L. Mattso. – Текст : непосредственный // *Am J Phys Regul Integr Comp Phys.* – 2018. – Vol. 314, N 3. – P. R323–R33.

284. WHO. WHO model list of essential medicines (22st list). Geneva: World Health Organization/ 2021. – Текст : электронный. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

285. Why in 2016 are patients with hypertension not 100% controlled? A call to action / J. Redon, J. J. Mourad, R. E. Schmieder [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, N 8. – P. 1480–1488.

286. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019 : a pooled analysis of 1201 population-representative studies

with 104 million participants / B. Zhou, R. M. Carrillo-Larco, G. Danaei [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, N 10304. – P. 957–980.

287. Wright, J. T. Jr. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J. T. Jr. Wright, J. D. Williamson. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373, N 22. – P. 2103–2116.

288. Yip, K. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? / K. Yip, R. E. Cohen, M. H. Pillinger. – Текст : непосредственный // *Curr Opin Rheumatol*. – 2020. – Vol. 32, N 1. – P. 71–79.