

На правах рукописи

ЛИНЧАК
Руслан Михайлович

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ
У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

14.00.05. – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва
2009

Работа выполнена в:

ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Росздрава»
ФГУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

доктор медицинских наук, профессор **Бойцов Сергей Анатольевич**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор
Подзолков Валерий Иванович – ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава

доктор медицинских наук, профессор
Кисляк Оксана Андреевна – ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава

доктор медицинских наук, профессор
Палеев Филипп Николаевич – Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Российский университет дружбы народов

Защита состоится "___" декабря 2009 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.123.01 в ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Росздрава» (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава»

Автореферат разослан "___" октября 2009 г.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

доктор медицинских наук, профессор Матвеев С.А.

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Активное развитие фармакологической промышленности, начавшееся во второй половине XX столетия, способствовало появлению целого арсенала антигипертензивных средств, что существенно изменило эпидемиологическую ситуацию по артериальной гипертензии (АГ). По данным Е.Е. Гогина (1997), на фоне медикаментозной терапии частота злокачественных форм гипертензии снизилась с 53% в 40-х годах до 2% во второй половине 50-х, а в последующем подобные варианты гипертонической болезни (ГБ) и вовсе перестали регистрироваться. Значительно уменьшилась частота гипертонических кризов, развития почечной и сердечной недостаточности у больных с АГ (Голиков А.П. и др., 1987). Аналогичные тенденции были зарегистрированы и в других развитых странах мира. В США активное медикаментозное вмешательство в течение ГБ за 20 летний период 1972-1990 гг. привело к снижению смертности от ИБС более чем на 45%, от инсульта - более чем на 55%, тогда как летальность от некардиальных причин уменьшилась менее чем на 10%.

Вместе с тем, с середины 90-х годов наметился некоторый спад темпов улучшения эпидемиологической обстановки по АГ. Более того, в некоторых странах фиксируется даже рост заболеваемости ГБ и ее осложнений, что стало поводом для ожидания «второй волны» эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). И одной из возможных причин такой ситуации является универсальный подход к ГБ как единому заболеванию, когда слабо учитываются или не учитываются вовсе возрастные, половые особенности формирования АГ, а значит, отсутствует индивидуальный подход к гипотензивной терапии. Кроме того, помимо существенного роста влияния классических факторов риска в развитии ССЗ, таких как курение, гиподинамия, ожирение и др., в последние годы активно обсуждается вопрос о возможной роли в этом процессе внутриклеточной инфекции, воспалительного фактора, некоторых генетических полиморфизмов. Однако к настоящему времени подобных данных либо явно недостаточно, либо они крайне противоречивы для формирования окончательных выводов.

Тот факт, что ГБ является не единым (универсальным) заболеванием, а имеет свои особенности у лиц различного пола и возраста убедительно демонстрируют результаты эпидемиологических исследований. Так, по данным С.А. Шальной (2006), в России АГ регистрируется у 36,9% мужчин и 42% женщин, причем, если до 50 лет распространенность этого заболевания преобладает в мужской популяции, то после 50-летнего рубежа у женщин АГ регистрируется значительно чаще, чем у мужчин. Для возрастного диапазона 50-60 лет описана еще одна эпидемиологическая особенность АГ – изменение ее характера (Гогин Е.Е. и др., 2005; Остроумова О.Д., 2005). Притом что систолическое артериальное давление (САД) продолжает прогрессивно увеличиваться, диастолическое артериальное давление (ДАД), наоборот – начинает уменьшаться.

Однако при таких высоких значениях распространенности АГ среди населения в России информированность о заболевании чрезвычайно низка. Результаты эпидемиологических опросов показывают, что в нашей стране более 60% мужчин и 40% женщин даже не знают о наличии у них повышенного артериального давления (АД). Остаются актуальными вопросы приверженности к терапии, а также учета гендерного и возрастного факторов при назначении лечения, поскольку получают медикаментозные препараты только каждый пятый мужчина и каждая вторая женщина с АГ, но целевые цифры АД достигаются лишь у 6% мужчин и 18% женщин (Шальнова С.В., 2005). Вместе с тем, даже в самых развитых странах мира эпидемиологическая ситуация остается напряженной: число больных мужчин, эффективно контролирующих свой уровень АД, не превышает в США 21%, Канаде – 16%, Англии – 9% (Primatesta P. et al., 2001).

Все эти факты побудили нас к собственному исследованию, посвященному поиску особенностей патогенеза АГ, клинической картины и эффективности терапии у мужчин и женщин, разделенных возрастной границей 55 лет.

Цель исследования

Изучить особенности клинической картины и основные механизмы развития АГ, а также эффективность фиксированной комбинированной гипотензивной терапии у мужчин и женщин в различных возрастных диапазонах.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинической картины (влияние «классических» и «возможных» факторов риска, характер АГ, качество жизни) у больных с артериальной гипертензией до и после 55 лет.
2. Исследовать морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (центральная и внутрисердечная гемодинамика, жесткость и эластичность артериального русла, эндотелиальная функция) у лиц с артериальной гипертензией различных возрастных диапазонов.
3. Провести сравнительное исследование функционального состояния почек (микроальбуминурия, концентрационная и экскреторная функции) при артериальной гипертензии в зависимости от возраста.
4. Изучить метаболический (углеводный, липидный, азотистый, электролитный обмена) и нейроэндокринный (активность симпатической нервной (СНС) и ренин-ангиотензиновой систем (РААС)) статус у больных с артериальной гипертензией различных возрастных групп.
5. Исследовать особенности клинической картины у мужчин и женщин с артериальной гипертензией в возрасте до и после 55 лет.
6. Оценить морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) у лиц с артериальной гипертензией различного пола и возраста.

7. Провести сравнительное исследование функционального состояния почек при артериальной гипертензии у лиц различного пола в возрасте до и после 55 лет.
8. Изучить состояние метаболического и нейроэндокринного статусов при артериальной гипертензии у мужчин и женщин различных возрастных групп.
9. Оценить эффективность комбинированной гипотензивной терапии (уровень АД, влияние на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, метаболический статус и качество жизни) в группах пациентов с артериальной гипертензией моложе и старше 55 лет.
10. Исследовать эффективность комбинированной гипотензивной терапии у мужчин и женщин в возрасте до и после 55 лет, страдающих артериальной гипертензией.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ влияния «классических» и «возможных» факторов риска у больных с АГ в зависимости от возраста и пола, показана различная структура изучаемых факторов, что оптимизирует возможности их коррекции.

Впервые изучена динамика АД во время острой респираторной инфекции у мужчин и женщин различного возраста, определены группы повышенного риска дестабилизации течения АГ в этот период.

Проведено комплексное исследование морфо-функционального состояния сердца, сосудов эластического типа, микроциркуляторного русла и эндотелиальной функции у больных с АГ в зависимости от возраста и пола.

Изучено функциональное состояние почек (фильтрационная, концентрационная и экскреторная функции) при АГ у мужчин и женщин различного возраста.

Впервые проведен сравнительный анализ метаболического статуса (углеводный, липидный, азотистый, электролитный обмена) и активности основных нейроэндокринных систем (симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой) у больных с АГ различных возрастных групп.

Впервые изучена эффективность фиксированной комбинированной гипотензивной терапии у мужчин и женщин в возрасте до и после 55 лет, страдающих артериальной гипертензией.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили составить комплексное представление о клинической картине артериальной гипертензии в группах, разделенных по возрасту и полу: степени влияния различных «классических» факторов риска, характере синдрома АГ, качестве жизни пациентов.

Проведен поиск «возможных» факторов АГ (внутриклеточная инфекция, системная воспалительная реакция, структурный полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы), показана роль некоторых из них в

процессе дестабилизации течения заболевания в период острой респираторной инфекции (ОРВИ).

Получено комплексное представление об особенностях центральной и внутрисердечной гемодинамики, упруго-эластических свойствах сосудов, эндотелиальной функции у лиц с АГ различного пола и возраста, что проясняет механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования при данной патологии.

Изучена роль функционального состояния почек в патогенезе АГ, а также состояние метаболического статуса и активность нейроэндокринных систем у лиц различного пола и возраста, что необходимо учитывать при выборе антигипертензивного лечения.

Показана различная эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид по влиянию на уровень АД, процессы ремоделирования, метаболический статус и качество жизни у пациентов с АГ различного пола и возраста.

Апробация и публикация материалов исследования

Апробация работы состоялась 22.07.09 на межкафедральном совещании кафедр внутренних болезней и гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И.Пирогова по разделу терапия. Диссертация рекомендована к защите.

По материалам диссертации опубликовано 14 статей в различных отечественных журналах и 51 тезис, в том числе 4 – в сборниках работ конгрессов и конференций, проходивших за пределами РФ, выполнено более 30 докладов на отечественных и зарубежных научно-практических конференциях и конгрессах, основные из которых:

- 1) Всероссийская научно-практическая конференция “Достижения молекулярной медицины и генетики в кардиологии” (С-Петербург, 1999);
- 2) Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика А.Л. Мясникова (С-Петербург, 1999);
- 3) Научно-практическая конференция “Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний” (С-Петербург, 2000);
- 4) Научно-практическая конференция "Новые медицинские технологии в кардиологии" (С-Петербург, 2001);
- 5) Научно-практическая конференция "Кардиология 21 век" (С-Петербург, 2001);
- 6) Научно-практическая конференция «Неделя здорового сердца» (С-Петербург, 2002);
- 7) Съезд кардиологов стран СНГ (С-Петербург, 2003);
- 8) Всероссийский национальный конгресс кардиологов (Москва, 1999, 2000, 2002, 2006);
- 9) Всероссийский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2004, 2006-2009);

10) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные методы диагностики и лечения кардиальной и церебральной патологии» (Светлогорск, 2007-2008);

11) Конгресс Европейских ассоциаций кардиологов и гипертензии (ESH/ESC, Милан, 2005);

12) Международный симпозиум по артериальной жесткости “Personalized and Improved Cardiovascular Prevention” (Будапешт, 2008).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 341 странице машинописного текста, иллюстрирована 80 таблицами и 21 рисунком. Структура работы: диссертация состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, а также 3 глав собственных результатов проведенных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 100 отечественных и 210 зарубежных источников.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ различного возраста заболевание характеризуется различной клинической картиной, механизмами повышения АД. У лиц моложе 55 лет достоверно чаще встречаются такие факторы риска как курение и отягощенная наследственность, прослеживается влияние инфекционного фактора и системной воспалительной реакции, тогда как у пациентов старшей возрастной группы – ожирение и нарушения липидного и углеводного обменов. При отсутствии различий в уровне диастолического АД степень повышения систолического АД, как офисного, так и среднего за сутки, значимо выше у больных старшей возрастной группы, при этом показатели качества жизни – ниже, чем у лиц молодого и среднего возраста. В патогенезе заболевания у пациентов старше 55 лет значимо возрастает роль объемно-почечного механизма регуляции АД, а также процессов ремоделирования сердца и сосудов, в то же время активность основных нейроэндокринных систем (СНС и РААС) не имеет достоверных различий по сравнению с больными моложе этого возраста.

2. Учет гендерного признака, помимо фактора возраста, у больных с АГ при анализе клинической картины, патогенеза заболевания и сравнительной оценке эффективности комбинированной гипотензивной терапии позволяет выявить ряд особенностей, требующих дифференцированного подхода в клинической практике. Наибольшая частота таких «классических» факторов риска как курение и отягощенная наследственность характерна для мужчин молодого и среднего возраста, тогда как нарушения метаболического статуса (ожирение, гипергликемия и дислипидемия) в наибольшей степени выражены у женщин старше 55 лет. При наличии более высокого уровня офисного САД у женщин обеих возрастных групп по сравнению с мужчинами среднесуточные значения этого показателя достоверно не различаются, что, в

определенной степени, обусловлено повышенной вариабельностью АД у женщин. Наилучшие показатели качества жизни выявляются у мужчин молодого возраста, наихудшие – у женщин старше 55 лет. В патогенезе АГ у молодых женщин определенную роль может играть вирусная инфекция, системная воспалительная реакция и структурное состояние гена ангиотензиновых рецепторов 2 типа (АТР), в то же время у мужчин старше 55 лет в наибольшей степени выражены процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. У женщин обеих возрастных групп определяются признаки большей активности РААС по сравнению с мужчинами.

3. У лиц различного возраста и пола с АГ гипотензивная терапия фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид имеет неодинаковую эффективность. У лиц старше 55 лет изучаемая комбинация имеет дополнительные преимущества по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста. Помимо достоверного снижения САД и улучшения качества жизни, характерного для обеих возрастных групп, у пациентов старшего возраста, в отличие от группы сравнения, удается достичь значимого снижения уровня ДАД, а также обратного ремоделирования сердца и сосудов эластического типа. При одновременном учете факторов возраста и пола установлено, что по влиянию на уровень АД и процессы обратного ремоделирования ССС изучаемая терапия в наибольшей степени эффективна у мужчин старшей возрастной группы, в наименьшей – у мужчин моложе 55 лет.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Клиническая характеристика обследованных групп.

Работа выполнена на клинической базе Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова (г. Москва), а также клиники военно-морской и общей терапии Военно-медицинской академии (г. С-Петербург).

Для решения поставленных задач было обследовано 488 пациентов в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст $45,3 \pm 0,5$ лет), из них 301 мужчин и 187 женщин. Верификация ГБ осуществлялась при наличии стойкого повышения АД более 140/90 мм рт. ст. и условии исключения симптоматических форм АГ, проводившегося по 2-х этапной схеме, предложенной РКНПК (1997).

Для решения задач №№ 1-4 исследования все пациенты были разделены на две группы по возрастному критерию: до 55 лет (378 больных, средний возраст $40,4 \pm 0,5$ лет) и 55 лет и старше (110 больных, средний возраст $62,1 \pm 0,6$ лет).

В качестве критерия, разграничивающего группы, был взят возраст 55 лет по следующим причинам. Во-первых, именно в этом временном периоде, по данным эпидемиологических исследований, наблюдается значительный рост распространенности АГ, как среди мужчин, так и среди женщин. Во-вторых, согласно литературным данным, в возрасте 55 лет существенно изменяется характер гипертонии (при сохраняющемся повышении САД

диастолическое АД начинает постепенно снижаться). В-третьих, именно возраст 55 лет предлагается в качестве фактора риска развития осложнений АГ, как Фрамингемской моделью расчета кардиоваскулярного риска, так и европейской шкалой SCORE. В-четвертых, эта цифра фигурирует в качестве критерия включения в целый ряд многоцентровых рандомизированных исследований (LIFE, ADVANCE, ACCOMPLISH). В-пятых, некоторые авторитетные европейские кардиологические сообщества (Национальный институт клинического искусства и Британское общество по АГ – NICE/BHS, 2006) в рекомендациях по АГ предлагают считать возраст 55 лет критерием дифференцированного подхода к гипотензивной терапии.

Для решения *задач №№ 5-8* каждая из возрастных групп (до 55 лет и 55 лет и старше) была разделена на 2 подгруппы по половому признаку. Таким образом, в группе моложе 55 лет оказалось 244 мужчин (средний возраст $42,1 \pm 9,3$ лет) и 134 женщины (средний возраст $47,5 \pm 7,1$ лет), тогда как в старшей возрастной группе – 57 мужчин (средний возраст $61,2 \pm 6,8$ лет) и 53 женщины (средний возраст $64,7 \pm 6,5$ лет).

С целью изучения возможной *роли респираторной внутриклеточной инфекции* в развитии и течении АГ было проведено *эпидемиологическое исследование*, включившее 266 пациентов с АГ. Изучался уровень АД до, во время и через 5-7 дней после ОРВИ. Проводился сравнительный анализ доли лиц, у которых: 1) отмечалось повышение АД (на $\geq 10\%$ от исходного уровня АД) во время ОРВИ; 2) понижение АД (на $\geq 10\%$ от исходного уровня АД) во время ОРВИ; 3) к концу периода наблюдения уровень АД достиг исходных значений.

Для решения *задач №№ 9-10* было проведено изучение эффективности фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и диуретика *нолипрела* (периндоприл 2 мг /индапамид 1,25 мг) или *нолипрела-форте* (периндоприл 4 мг /индапамид 2,5 мг, препараты производства фармацевтической компании Servier, Франция) у лиц с АГ в зависимости от возраста и пола.

Всем больным с АГ I степени после 10-дневного периода «отмывания» назначался нолипрел по 1 таблетке в сутки. Больным АГ II степени назначался нолипрел-форте по 1 таблетке в сутки. В случае если у больных с АГ I степени через 2 недели от начала лечения среди больных АГ не достигался целевой уровень АД, им назначался нолипрел-форте по 1 таблетке в сутки, а у лиц с АГ 2 степени – нолипрел-форте по 1 таблетке два раза в сутки. Через 4 недели от начала лечения допускалось назначение нолипрела-форте 2 раза в день у пациентов с АГ I степени. Продолжительность лечения составила 16 недель.

Методы исследования.

Лабораторные методы исследования.

Биохимические исследования крови. Для оценки *состояния метаболического и электролитного статуса* обследуемых пациентов в рамках данного исследования проводились биохимические исследования крови с применением системы «Spectrum». Изучали параметры липидного

(холестерин и его фракции, триглицериды, коэффициент атерогенности) углеводного (глюкоза), азотистого (креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота), электролитного (калий и натрий) обменов.

Изучение влияния *воспалительной реакции* в патогенезе АГ проводили при оценке маркеров воспаления: 1) количество лейкоцитов в периферической крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (общеклинический анализ крови); 2) фибриноген (метод Рутберг), 3) С-реактивный белок (СРБ, метод преципитации в капиллярах) 4) уровень интерлейкинов 1,6,8 (ИЛ-1,6,8) и фактор некроза опухоли альфа (для их определения использовался набор реагентов ProCon ООО «Протеиновый контур», С-Петербург).

Радиоиммунные исследования крови. Радиоиммунные анализы позволили получить дополнительную информацию об углеводном обмене (иммунореактивный инсулин, кортизол), а также оценить уровень активности некоторых *нейроэндокринных систем* (ренин, альдостерон, адреналин, норадреналин, допамин). Для этого был использован лабораторный набор для радиоиммунных анализов (Clinical Assays, Gamma Coat 1251 Plasma Activity Radioimmunoassay Kit, Travenol-Genentech Diagnostics, Cambridge, Mass, США).

Микробиологические исследования крови. Проводилась оценка влияния *внутриклеточных инфекций* на формирование и течение АГ у лиц моложе 55 лет (84 пациента) и старше этого возраста (50 пациентов). Для этого проводились исследования крови на наличие следующих возбудителей и/или антител к ним: *Chlamydia pneumoniae* (CLPN), *Toxoplasma gondii* (TG) а также *Virus herpes 1* и *2* типов (VH), *Epstein-Barr virus* и *Cytomegalovirus*. Определение ДНК инфекционных возбудителей в крови проводилось методом полимеразной цепной реакции (реактив АмплиСенс НПФ «ДНК-технология», Москва). Амплифицированные продукты были проведены через электрофорез в 8% полиакриламидном геле. Детекция проводилась этидием бромида в ультрафиолетовом свете. Результат амплификации сравнивался с контрольным образцом. Кроме того, CLPN идентифицировали также культуральным методом с использованием клеток линии ВНК-21 из перечня Центрального банка культур клеток ВС РФ при НИИ военной медицины МО РФ (г. Санкт-Петербург). Выявление хламидий в препаратах культуры клеток проводилось с помощью иммуно-флуоресцентного анализа с использованием раствора моноклональных антител к CLPN, который наносился тонким слоем на исследуемые препараты. В сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода определялись общие антитела к исследуемым возбудителям. Антитела к хламидиям дифференцировали по классам иммуноглобулинов: IgA, IgM и IgG. Диагностически значимыми считались титры хламидийных антител равные и более следующих значений: общих АТ - 1:16; IgA - 1:8; IgM - 1:32; IgG - 1:64 (Laitinen K. et. al., 1997). В отношении других инфекций значимыми титрами признавались 1:40 и более. Кроме того, оценивалась суммарная патогенная нагрузка, представляющая

собой частоту встречаемости одновременно сразу нескольких инфекционных агентов и/или антител к ним в крови (микст-инфекций).

Методы исследования полиморфизмов генов РААС.

Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов периферической крови согласно стандартному методу (Sambrook et al., 1989).

I/D полиморфизм АПФ гена представляет собой наличие (инсерцию) или отсутствие (делецию) участка длиной 287 пар оснований в 16-м интроне этого гена. Идентификация I/D полиморфизма проводилась путем 2-х этапов ПЦР. Для первоначального генотипирования использовались праймеры, фланкирующие полиморфный участок, которые были предложены Rigat et al. (1992). В случае отсутствия инсерции (D аллель) образовывался ПЦР продукт длиной 190 пар оснований, при наличии инсерции (I аллель) длина ПЦР продукта составляла 478 пар оснований. ПЦР продукты визуализировались в ультрафиолетовом свете после электрофореза в 6% полиакриламидном геле и окрашивания бромидом этидия. Лица, имеющие ПЦР продукт, соответствующий D аллелю, считались носителями DD генотипа, имеющие ПЦР продукт длиной 478 п.о. – II генотипа. Те лица, у которых амплифицировались оба аллеля считались гетерозиготами с генотипом ID.

При исследовании *A/C полиморфизма гена АТР* полиморфный участок этого гена амплифицировали с использованием праймеров: AT1R-L и AT1R-R. Для идентификации аллелей продукты амплификации расщепляли с помощью рестриктазы BstDEI. Продукты расщепления разделяли с помощью электрофореза в 2%-ном геле. В результате амплификации участка ДНК, содержащего полиморфную последовательность A1166C, получается фрагмент длиной 352 пары нуклеотидов. Фрагмент ДНК, содержащий аллель C1166, расщепляется рестриктазой BstDEI, образуя продукты размером 114 и 238 п.н.; в то время как фрагмент ДНК, содержащий аллель A1166 остается нерасщепленным. Наличие фрагмента длиной 352 п.н. после обработки BstDEI соответствует генотипу AA, двух фрагментов (114 и 238 п.н.) - генотипу CC и трех (114, 238 и 352 п.н.) - гетерозиготе AC.

Исследования мочи для оценки фильтрационной и экскреторной функции почек.

Фильтрационную функцию почек оценивали по концентрации альбумина в моче, наличию/отсутствию микроальбуминурии, а также степени ее выраженности. Исследование уровня альбуминов мочи проводилось методом конкурентного ингибирования (ELISA) с заменой антител на рекомбинантный альбуминсвязывающий рецепторный белок (Гупалова Т.В. и др., 1992). Критерием микроальбуминурии считали концентрацию альбумина от 20 до 200 мг/л и/или его экскрецию в диапазоне 20 - 200 мг/л*ч.

Экскреторная функция почек оценивалась при определении суточной потери основных электролитов с мочой: натрия, калия и хлора на биохимическом анализаторе Hitachi 90Z (ROCHE, Япония). Нормальными значениями электролитов в суточной порции мочи считали: для натрия 30-

300 ммоль/сут., для калия – 25-125 ммоль/сут., для хлора – 110-250 ммоль/сут.

Методы исследования гемодинамики.

Оценка параметров *центральной гемодинамики* осуществлялась по двум основным расчетным показателям – сердечный индекс и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Исследование *внутрисердечной гемодинамики* выполняли на аппарате VIVID 7BT- 02 General Electric (США). Из левого парастернального доступа определяли конечный систолический и диастолический размер полости левого желудочка (ЛЖ). В последующем по формуле L.Teichholz и соавт. (1976) рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ. В фазу диастолы определялась толщина миокарда задней стенки (ЗСЛЖ) левого желудочка и межжелудочковой перегородки (МЖП). Систолическую функцию ЛЖ оценивали по величинам фракции выброса (ФВ) и ударного объема (УО). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле R.V. Devereux (1977). Рассчитывался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), представляющий собой отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Согласно значениям ИММЛЖ и расчетного параметра относительной толщины стенок (ОТС) определяли один из типов геометрии ЛЖ: 1) нормальная геометрия ЛЖ (ИММЛЖ - N, ОТС - 0,35-0,40); 2) концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ, при этом ИММЛЖ > N, ОТС > 0,40); 3) эксцентрическая ГЛЖ (ИММЛЖ > N, ОТС - 0,35-0,40); 4) концентрическое ремоделирование ЛЖ (ИММЛЖ - N, ОТС >0,40).

Исследовали глобальную и региональную диастолическую функцию левого желудочка. По отношению пиковых скоростей в фазу раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) наполнения ЛЖ в диастолу (Е/А), определяемым по трансмитральному потоку крови, судили о состоянии глобальной диастолической функции. При значении $E/A < 1$ говорили о наличии глобальной диастолической дисфункции. С помощью тканевой доплерографии изучали сегментарную диастолическую функцию на уровне средней трети и базальных отделов МЖП, передней, задней и боковой стенок ЛЖ. Оценка проводилась по отношению пиков ранней и поздней диастолических скоростей (Е/А), измеренных на вышеописанных уровнях. При значении $E/A < 1$ говорили о наличии регионарной диастолической дисфункции.

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппаратов фирмы AND (Япония) на 2 – 3 сутки после поступления больного в стационар. Исключались чрезмерные физические нагрузки и, в целом, больные вели обычный образ жизни. Вычислялось среднее систолическое и диастолическое АД за день, за ночь и в целом за сутки. Производился расчет индекса времени (ИВ - процент значений АД, превышающих днем 140 мм рт.ст. для систолического и 90 - для диастолического и ночью - 120 для систолического и 80 - для диастолического) и вариабельности АД для всех временных интервалов. Для определения типа суточного профиля АД

высчитывался суточный индекс (СуТИ). При этом возможны следующие варианты суточного профиля АД: “dipper”- характерно адекватное снижение АД ночью (СуТИ = 10 – 25 %), “non-dipper” – недостаточное снижение АД (СуТИ < 10%), “over-dipper” – чрезмерное снижение АД (СуТИ > 25 %) и “night peaker”, при котором ночные показатели АД выше дневных, а СуТИ приобретает отрицательные значения.

Методы исследования жесткости и эластичности артерий и функции эндотелия. В ходе проведения артериографии с помощью аппарата “Tensio Clinic” (Венгрия) определяли *состояние циркуляции в аорте и всей артериальной системе*. Определялись два основных показателя – скорость пульсовой волны (СПВ) и индекс аугментации (ИА).

Функция эндотелия оценивалась с помощью пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином (Иванова О.В. и др. 1998). Измерение диаметра левой плечевой артерии проводилось с помощью высокочастотного датчика 7 МГц в триплексном режиме. Постишемическую реактивную гиперемию вызывали 5-минутным сжатием плеча манжетой тонометра при давлении на 10 мм рт. ст., превышающего систолическое АД. Оценивался диастолический диаметр плечевой артерии (D), а также скорость кровотока (V) до и через 60 секунд после ишемии. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикцию считали патологической. Оценивалась также чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига при расчете коэффициента чувствительности (K).

Методы исследования качества жизни

Изучение качества жизни пациентов с АГ проводилось с использованием опросника качества жизни «15 личностных факторов»» (The Goeteborg Quality of Life Instrument). Влияние каждого из оцениваемых факторов выражалось в баллах от 0 до 5. Каждый из обследуемых пациентов обводил ту цифру, значение которой, по его мнению, соответствовало степени воздействия данного фактора на психоэмоциональное состояние обследуемого. 0-1 балла расценивались как эквивалент слабого влияния фактора на пациента, 2-3 – умеренного и 4-5 – выраженного.

Методы статистической обработки материала.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ “Statistika for Windows” версия 6.0.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Из методов многомерного статистического анализа использовался многофакторный анализ «главных компонент».

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АГ У БОЛЬНЫХ В ВОЗРАСТЕ ДО И ПОСЛЕ 55 ЛЕТ.

3.1.1. Клиническая картина у лиц с АГ различных возрастных диапазонов.

Характеристика «классических» факторов риска у лиц с АГ до и после 55 лет у обследованных нами пациентов представлена в таблице 1. В группе лиц моложе 55 лет установлено достоверное увеличение доли курящих по сравнению с больными старшего возраста (54% против 14%, $p < 0,05$), а также лиц с отягощенным кардиоваскулярным анамнезом (70% против 55%, $p < 0,05$). В то же время, различные варианты дислипидемий, частота гипергликемии и абдоминального ожирения значимо чаще выявлялись у лиц старше 55 лет.

Таблица 1. «Классические» факторы риска у пациентов с АГ различных возрастных групп

Показатель	Группа пациентов		p
	до 55 лет (n=378)	55 лет и более (n=110)	
Курение, %	54	14	$p < 0,05$
Дислипидемия			
• Общий холестерин > 5,0 ммоль/л, %	67	74	ns
• Холестерин ЛПНП > 3,0 ммоль/л, %	76	82	ns
• Холестерин ЛВНП < 1,0 ммоль/л, %	74	69	ns
• Триглицериды > 1,7 ммоль/л, %	29	46	$p < 0,05$
Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, %	21	60	$p < 0,05$
Абдоминальное ожирение (окружность талии для мужчин > 102 см, для женщин > 88 см), %	36	57	$p < 0,05$
Отягощенная наследственность (наличие АГ или ССЗ* у родственников)			
• Отсутствие упоминаний у родственников, %	32	46	$p < 0,01$
• Наличие АГ (ССЗ) у бабушки или дедушки, %	8	1	$p < 0,01$
• Наличие АГ (ССЗ) у отца или матери, %	46	43	ns
• Наличие АГ (ССЗ) у отца и матери, %	13	10	ns
• Наличие АГ (ССЗ) у отца, матери и дедушки и/или бабушки, %	1	0	ns

Влияние «возможных» факторов риска на возникновение и течение артериальной гипертензии в разном возрастном диапазоне.

Роль внутриклеточной инфекции оценивалась в ходе эпидемиологического исследования, проведенного с участием 266 пациентов с АГ, перенесших ОРВИ в период с февраля 2007 по апрель 2008 года. Измерение АД выявило сходную динамику в обеих возрастных группах, проявившуюся увеличением САД и ДАД во время ОРВИ и плавным снижением этих показателей через 5-7 дней после острой инфекции. При этом увеличение САД на фоне ОРВИ оказалось статистически значимым в обеих группах, причем у лиц моложе 55 лет степень повышения САД была несколько большей (в среднем на 7 мм рт. ст.) по сравнению с больными старшей возрастной группы. Диастолическое АД также повышалось на фоне респираторной инфекции, однако достоверным оно оказалось лишь в старшей возрастной группе.

Изучение динамики АД у каждого конкретного пациента показало, что повышение САД наблюдалось приблизительно у каждого третьего пациента, как в первой, так и во второй группах (34,2% и 28,6%). Доля лиц, у которых на фоне ОРВИ регистрировалось повышение ДАД, в обеих группах была также практически идентичной – 37,1% и 38,7% соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что внутриклеточная инфекция может рассматриваться как фактор, вызывающий дестабилизацию течения АГ приблизительно у 30-40% пациентов с АГ, что требует коррекции гипотензивной терапии в период сезонного увеличения заболеваемости ОРВИ.

Кроме того, проведено *микробиологическое исследование* крови у 84 пациентов с АГ моложе 55 лет и 50 лиц с АГ в возрасте 55 и старше, включавшее определение различных внутриклеточных возбудителей и антител к ним. Результаты проведенного анализа свидетельствовали о более частом и статистически значимом выявлении *Chlamidia pneumoniae* у лиц моложе 55 лет в крови как возбудителя (32,3% культуральный метод и 8,6% - метод ПЦР), так и его антител общих (22,9%) и класса IgM (11,4%) по сравнению с представителями более старшей группы (0%, 8% и 0% соответственно). В группе лиц с АГ моложе 55 лет достоверно чаще определялась и *Toxoplasma gondii* (24,3% против 0%), а также и их антитела (34,3% против 14,0%). Кроме того, у лиц молодого и среднего возраста значимо чаще выявлялись антитела к *Virus herpes* (87,0% против 58,0%), тогда как распределение *Epstein-Barr virus* и *Cytomegalovirus* оказалось практически одинаковым в обеих группах. С достоверно большей частотой у пациентов с АГ моложе 55 лет определялись признаки инфицирования сразу 3 и более инфекционными агентами (53,6%) по сравнению с лицами 55 лет и старше (28%, $p < 0,01$). Таким образом, результаты микробиологического исследования свидетельствуют о том, что внутриклеточная инфекция может играть определенную роль в патогенезе АГ в молодом и среднем возрасте, по крайней мере, значимо бóльшую, чем у лиц старше 55 лет.

Системная воспалительная реакция у лиц с АГ в различных возрастных группах. Анализ изучаемых показателей, характеризующих системную воспалительную реакцию, выявил достоверное увеличение средних значений СРБ ($2,2 \pm 0,4$), ИЛ- 1β (66 ± 18 пкг/мл), ИЛ-6 (105 ± 28 пкг/мл) и ИЛ-8 (77 ± 24 пкг/мл) у больных моложе 55 лет по сравнению с лицами старшей возрастной группы ($0,9 \pm 0,4$, 32 ± 11 пкг/мл, 63 ± 13 пкг/мл и 45 ± 19 пкг/мл соответственно). Эти данные ассоциируются с результатами микробиологического исследования и подтверждают возможную роль системной воспалительной реакции (как и некоторых внутриклеточных агентов) в становлении АГ у пациентов молодого и среднего возраста.

Структурные полиморфизмы генов РААС у лиц с АГ до и после 55 лет. Для изучения структурного состояния гена ангиотензин-превращающего фермента было обследовано 190 пациентов с АГ моложе 55 лет и 99 лиц старше этого возраста. В результате генотипирования значимых различий частоты изучаемых генотипов (II, ID и DD), как и аллелей (I или D), не установлено. По-видимому, изучаемый полиморфизм гена АПФ не играет существенной роли в формировании особенностей клинкоморфологической картины АГ в различном возрасте. С целью изучения А/С-полиморфизма гена рецепторов I-го типа к ангиотензину-II было отобрано 166 больных ГБ в возрасте моложе 55 лет и 99 лиц старшей возрастной группы. При отсутствии достоверных различий в распределении аллелей А и С в обеих группах, частота генотипа АА оказалась значимо большей у пациентов с АГ молодого и среднего возраста (43% против 19%), тогда как генотипа АС, наоборот – в старшей возрастной группе (77% против 50%). Эти данные могут свидетельствовать о том, что структурное состояние гена АТР может в определенной степени детерминировать ряд особенностей АГ у лиц различного возраста.

Системное АД и суточный профиль АД в различных возрастных группах. Установлено, что при отсутствии достоверных различий в уровне ДАД, *офисные значения* систолического АД в группе лиц старше 55 лет оказались достоверно большими, чем у пациентов моложе этого возраста (159 ± 16 мм рт. ст. и 146 ± 16 мм рт. ст. соответственно). При анализе различных форм АГ (рис. 1.) выявлено, что наиболее часто в обеих группах регистрировалось одновременное повышение, как САД, так и ДАД.

В то же время почти треть пациентов старшей возрастной группы имели изолированную систолическую АГ, тогда как в группе сравнения эта форма гипертензии регистрировалась значимо реже (30% и 19% соответственно). Увеличение САД (как и частоты изолированной систолической АГ) с возрастом происходит в силу разных причин, однако главной из них рассматривается ухудшение упруго-эластических свойств аорты и ее крупных ветвей вследствие процессов сосудистого ремоделирования (Гогин Е.Е., 1997; Остроумова О.Д., 2005; Sumimoto T. et al., 1999). С другой стороны, у каждого пятого представителя первой группы определялось изолированное повышение ДАД (21%), тогда как среди

пациентов 55 лет и старше изолированная диастолическая АГ выявлялась крайне редко – лишь в 4% случаев.

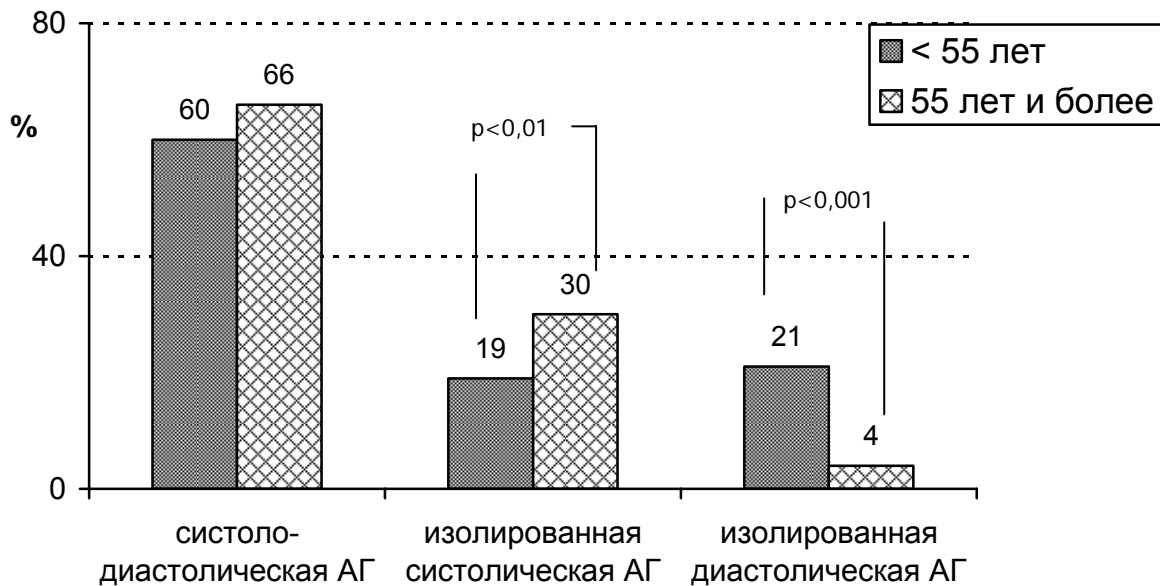


Рис. 1. Частота различных форм АГ в зависимости от уровня АД в группах лиц до 55 лет и старше 55 лет.

В ходе проведения *суточного мониторинга АД* выявлены некоторые достоверные различия суточного профиля АД у лиц различного возраста. Так, группа лиц 55 лет и старше характеризовалась большими средними значениями систолического АД, как в течение дня (149 ± 15 мм рт. ст. против 139 ± 15 мм рт. ст.), так и в ночной период (137 ± 18 мм рт. ст. против 128 ± 16 мм рт. ст.). Эти данные, в первую очередь, объясняются увеличением жесткости артерий эластического типа в формировании АГ с возрастом. В то же время по уровню диастолического АД сравниваемые группы достоверно не различались. Интересно отметить, что индекс времени АД – показатель, характеризующий «нагрузку давлением» – был также выше у лиц старшей возрастной категории. Так, в течение ночи ИВ САД в группе пациентов 55 лет и старше (67 ± 27 %) оказался значительно больше, чем в первой группе (52 ± 29 %). В обеих группах значения индекса времени превышали 50%, что указывало на стойкий характер гипертонии, особенно у лиц старше 55 лет. Еще одной особенностью суточного профиля АД у лиц старшей группы стала его значительно большая вариабельность, как систолического (17 ± 7 мм рт. ст. по сравнению с 14 ± 7 мм рт. ст. в первой группе), так и диастолического АД (14 ± 8 мм рт. ст. против 12 ± 5 мм рт. ст.). В то же время частота различных вариантов суточного профиля АД у лиц различного возраста достоверно не различалась.

Качество жизни у больных с АГ до и после 55 лет изучалось с использованием опросника «15 личностных факторов». В ходе анкетирования установлено, что суммарный показатель отрицательного

воздействия у лиц с АГ моложе 55 лет оказался достоверно меньшим, чем у лиц старшего возраста ($26,6 \pm 3,4$ баллов против $38,1 \pm 4,1$), что свидетельствовало о существенно лучшем качестве жизни в первой группе обследуемых лиц. Подобные различия были достигнуты за счет того, что пациенты 55 лет и старше придавали гораздо большее значение по влиянию на свой психо-эмоциональный статус таким факторам, как головокружение, снижение работоспособности, нарушения сна, трудности занятия любимым делом, сложности запоминания и концентрации внимания, а также изменения сексуальной жизни.

3.1.2. Морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с АГ различных возрастных диапазонов.

Параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики у лиц с АГ различного возраста. Изучение основных показателей *центральной гемодинамики* показало, что у пациентов с АГ моложе 55 лет регистрировались достоверно бóльшие значения УО (74 ± 15 мл против 70 ± 20 мл) и значимо меньшие – ОПСС (1779 ± 444 дин/(с*см⁻⁵) против 2065 ± 641 дин/(с*см⁻⁵)) по сравнению с представителями старшей возрастной группы. Эти данные свидетельствуют о возрастающей с возрастом роли сосудистого ремоделирования в патогенезе АГ.

Проведение Эхо-КГ позволило оценить состояние внутрисердечной гемодинамики, в ходе чего установлен целый ряд особенностей (таблица 2). Так, у лиц моложе 55 лет определялись несколько бóльшие значения конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ, чем в группе сравнения. В то же время, переднезадний размер левого предсердия оказался бóльшим у лиц старшего возраста.

Таблица 2. Некоторые параметры внутрисердечной гемодинамики у лиц с АГ различных возрастных групп

Показатель	Группа обследуемых		p
	до 55 лет (n=378)	55 лет и более (n=110)	
КСО, мл	46±18	42±20	p<0,05
КДО, мл	120±28	112±35	p<0,05
ЛП, см	3,4±0,5	4,0±0,5	p<0,05
ЗСЛЖ, см	1,2±0,3	1,3±0,2	p<0,05
МЖП, см	1,2±0,2	1,4±0,2	p<0,01
ОТС	0,47±0,09	0,55±0,08	p<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	109±31	133±52	p<0,01
ЗСЛЖ ≥ 1,1 см, %	59	87	p<0,01
МЖП ≥ 1,1 см, %	61	89	p<0,05
ИММЛЖ ≥ 125 г/м ² для муж., % ≥ 110 г/м ² для жен., %	29	53	p<0,05

В группе пациентов 55 лет и старше регистрировались достоверно бóльшие значения толщины ЗСЛЖ и МЖП в сопоставлении с лицами моложе 55 лет. В связи с этим закономерными стали значимые различия расчетного параметра ОТС в сравниваемых группах. Достоверно бóльшим в старшей группе оказался и показатель ИММЛЖ по сравнению с представителями группы сравнения, что свидетельствовало о более выраженных процессах ремоделирования сердца у лиц старшей возрастной группы. Увеличение степени и частоты гипертрофии ЛЖ у больных с АГ старше 55 лет, влекущее за собой увеличение жесткости этой камеры сердца, сопровождается затруднением трансмитрального потока крови и, как следствие – дилатацию левого предсердия – наиболее слабую в функциональном отношении камеру сердца. По-видимому, этим и объясняются значимо бóльшие размеры ЛП у лиц старшей возрастной группы.

Согласно значениям ИММЛЖ и ОТС в каждом конкретном случае определяли один из типов геометрии ЛЖ. Интересно, что нормальная геометрия ЛЖ выявлялась достаточно редко – только в 20% в группе моложе 55 лет и в 3% - в старшей возрастной группе ($p < 0,01$). Частота концентрической ГЛЖ (45% и 43% соответственно), как и эксцентрической ГЛЖ (2% и 1%), в обеих группах была практически одинаковой и достоверно не различалась. В то же время концентрическое ремоделирование ЛЖ среди лиц 55 лет и старше выявлялось значимо чаще – 53% против 33%. Этот факт, по-видимому, объясняет уменьшение объемных показателей ЛЖ у больных АГ старшей возрастной группы.

При оценке глобальной систолической функции ЛЖ установлено, что средние значения ФВ в обеих группах не выходили за диапазон нормы, однако обращал на себя внимание тот факт, что практически каждый десятый пациент с АГ, как в первой, так и во второй группе, имел снижение этого показателя. Изучение состояния глобальной диастолической функции ЛЖ показало, что ее нарушение определялось более, чем в половине случаев обеих групп, хотя при сравнении между группами значимых различий в частоте его выявления не установлено. Не было также выявлено статистически значимых различий показателей, характеризующих регионарную диастолическую функцию ЛЖ, измеренных с помощью тканевой доплерографии. Таким образом, при достаточно высокой частоте нарушения глобальной систолической (11-12%) и диастолической (50-60%) функций ЛЖ, каких либо различий функционального состояния ЛЖ при АГ у больных различного возраста не установлено.

Результаты исследования жесткости и эластичности артериального русла представлены в таблице 3. В группе больных 55 лет и старше отмечено достоверное увеличение, как скорости распространения пульсовой волны, так и индекса аугментации по сравнению с больными молодого и среднего возраста. Кроме того, частота повышения СПВ, как и частота патологических значений ИА оказались также значимо выше в группе лиц старшей возрастной категории. Эти данные позволяют говорить о

том, что при АГ помимо увеличения жесткости артерий эластического типа, с возрастом увеличивается и роль изменений периферического русла (микроциркуляторного звена).

Таблица 3. Параметры жесткости и эластичности артерий у лиц с АГ различных возрастных групп

Показатель	Группа обследуемых		p
	до 55 лет (n=247)	55 лет и более (n=90)	
СПВ, м/с	9±2	11±2	p<0,05
СПВ>12 м/с, %	2	19	p<0,01
ИА, %	-63/-32/2	-23/2/13	p<0,05
ИА <-10 %, %	35	65	p<0,01

Состояние эндотелиальной функции у пациентов с АГ до и после 55 лет. Исследование функции эндотелия показало, что степень расширения плечевой артерии была достоверно большей у лиц моложе 55 лет (15±10 %) по сравнению с группой сравнения (9±6%). В то же время различия коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига оказались статистически не значимыми. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что у больных с АГ старшего возраста способность эндотелия к регуляции тонуса сосудов страдает в большей степени, чем у молодых лиц, при этом основную роль играют не механические факторы, а различия в активности местных аутокринных и паракринных систем.

3.1.3. Функциональное состояние почек при АГ в зависимости от возраста. Изучение *фильтрационной функции* почек в ходе исследования суточной альбумиурии не выявило достоверных различий этого параметра у больных ГБ различного возраста, что свидетельствовало о сопоставимой фильтрации первичной мочи в клубочках почек у обследуемых пациентов. Исследование *концентрационной функции* почек показало, что у пациентов с АГ моложе 55 лет почки обладают лучшей способностью концентрировать мочу, чем у больных старшей возрастной группы, что подтверждалось достоверным увеличением относительной плотности мочи в первой группе (1,014±0,08 против 1,011±0,07). При оценке *секреторно-эксреторной функции* установлено, что у лиц с АГ молодого и среднего возраста концентрация в моче натрия (191±65 ммоль/л) и хлора (158±82 ммоль/л) достоверно больше, чем в группе сравнения (172±55 ммоль/л и 139±53 ммоль/л соответственно). Кроме того, были получены статистически значимые различия и для расчетного параметра, представляющего собой соотношение концентраций электролита в моче и крови. Так, для натрия этот показатель в группах моложе и старше 55 лет равнялся 1,35 и 1,2 соответственно. Эти данные позволяют предположить, что с возрастом у больных с АГ процессы реабсорбции изучаемых электролитов в

проксимальных отделах канальцев, и соответственно, обратного всасывания в кровь, происходят значительно интенсивнее и в большем объеме.

3.1.4. Метаболический и нейроэндокринный статус у больных с АГ различных возрастных групп. Сопоставительный анализ оцениваемых параметров *липидного обмена* не выявил достоверных различий у представителей обеих групп, за исключением ЛПНП, средний уровень которых оказался достоверно выше у пациентов старше 55 лет - $5,4 \pm 2,2$ ммоль/л против $4,4 \pm 1,5$ ммоль/л. Изучение состояния *углеводного обмена* показало, что у пациентов с АГ в возрасте 55 лет и старше средние значения глюкозы в крови ($6,0 \pm 1,9$ ммоль/л) статистически значимо превышали аналогичный показатель в группе сравнения ($5,1 \pm 1,1$ ммоль/л). В то же время различия уровней кортизола и иммунореактивного инсулина в крови в обеих группах оказались статистически не значимыми. Не было выявлено достоверных различий средних значений некоторых параметров, характеризующих *азотистый* (креатинин, мочевины, мочевая кислота) и *электролитный* (натрий, калий, хлор) обмена. Отмечалась лишь тенденция к увеличению уровней креатинина, мочевой кислоты и мочевины у лиц старшего возраста. В то же время, анализ частоты отклонений от нормальных значений некоторых электролитов показал, что среди пациентов старше 55 лет доля лиц с гипокалиемией (20%) и гипернатриемией (80%) была достоверно большей, чем в группе сравнения – 11% и 60% соответственно. Все эти данные свидетельствуют о том, что у лиц старшего возраста в патогенезе АГ существенно большую роль, чем у больных моложе 55 лет, играют нарушения метаболического (в первую очередь, липидного и углеводного) статуса, а также изменения процессов реабсорбции основных электролитов в почках, сопровождающиеся гипернатриемией, гипокалиемией и, следовательно, увеличением значимости объем-зависимого механизма повышения АД.

Изучение показателей, характеризующих *активность ренин-ангиотензиновой (РААС) и симпатической нервной (СНС) систем*, у обследуемых пациентов не выявило достоверности различий средних значений изучаемых параметров. Отмечалась лишь слабая тенденция к увеличению всех оцениваемых показателей у лиц моложе 55 лет в сравнении с лицами старшего возрастного диапазона. Вместе с тем, обращал на себя внимание факт высокой частоты выявления гиперактивности РААС в обеих группах, оцененный по превышению уровня ренина (практически у каждого второго обследуемого), а также СНС, что характеризовалось повышением концентрации адреналина приблизительно у каждого пятого представителя обеих групп и норадреналина – у каждого третьего. По-видимому, с возрастом роль РААС, как и СНС, в патогенезе АГ не изменяется существенным образом.

3.1.5. Факторный анализ, в ходе которого было выделено несколько основных групп признаков, позволивших составить целостное представление об обследованных пациентах, показал, что почти 70% дисперсии обеих изучаемых групп (в возрасте до 55 лет - 64% - и старше этого возрастного

рубежа – 67%) определяются схожим набором лабораторно-инструментальных параметров, составивших пять «главных компонент» с каждой стороны. Условно они были обозначены как «гипертрофический», «гемодинамический», «метаболический», «объемно-почечный» и «сократительный». Вместе с тем, удельный вес этих факторов, как и входящих в их состав отдельных показателей, в двух группах оказался неодинаковым.

3.2. ОСОБЕННОСТИ АГ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА.

3.2.1. Клиническая картина у мужчин и женщин с артериальной гипертензией различного возраста.

Сравнительный анализ классических факторов кардиоваскулярного риска у мужчин и женщин с АГ различного возраста представлен в таблице 4. Наибольшая доля курящих регистрировалась среди мужчин молодого и среднего возраста (63%), что почти втрое превышало аналогичный показатель среди женщин аналогичного возраста и мужчин старше 55 лет. Частота дислипидемий оказалась максимальной в подгруппе женщин старшей возрастной категории, в частности, гиперхолестеринемия (84%) определялась значимо чаще, чем у мужчин этого же возраста, а гипертриглицеридемия (62%) – чаще, чем у молодых женщин.

Гипергликемия также наиболее часто определялась у женщин старше 55 лет (68%), этот показатель оказался вдвое больше, чем в подгруппе молодых женщин. В подгруппе мужчин старшей возрастной категории доля лиц с повышенным уровнем глюкозы была достоверно большей, чем среди молодых мужчин (55% против 19%).

Частота абдоминального ожирения, оцененного по окружности талии, оказалась максимальной среди женщин старшего возраста – 84%, что более чем в два раза превышало аналогичный показатель у мужчин аналогичного возраста и почти в 1,5 раза – у молодых женщин.

Обращала на себя внимание чрезвычайно высокая частота выявления нарушений липидного, углеводного обменов во всех анализируемых подгруппах. Эти данные свидетельствуют о роли метаболических расстройств в патогенезе АГ, особенно у женщин старшей возрастной категории.

Указания на отягощенную наследственность наиболее часто верифицировались у мужчин моложе 55 лет, причем наличие кардиоваскулярной патологии у родственников первой линии упоминалось ими в два раза чаще, чем у женщин аналогичного возраста, а отягощенная наследственность со стороны родственников второй линии родства – в пять раз чаще, чем у мужчин старше 55 лет. По-видимому, значимость наследственного фактора в формировании АГ наибольшая у молодых мужчин, и с возрастом степень его влияния снижается.

«Возможные» факторы риска артериальной гипертензии у мужчин и женщин различного возраста. Изучение возможной роли *острой*

респираторной вирусной инфекции в патогенезе АГ проводилось в ходе *эпидемиологического исследования*, проведенного нами с участием 123 мужчин и 143 женщин с АГ, перенесших ОРВИ в период с февраля 2007 по апрель 2008 года.

Таблица 4. Частота (%) факторов сердечно-сосудистого риска у мужчин и женщин, страдающих АГ различного возраста

Показатель	Группа пациентов				p
	до 55 лет		55 лет и более		
	м (n=244)	ж (n=134)	м (n=57)	ж (n=53)	
<i>I</i>	2	3	4	5	6
Курение, %	63	22	22	8	p<0,05 ^{2-3,2-4,3-5}
Дислипидемия					
• Общий холестерин > 5,0 ммоль/л, %	66	72	65	84	p<0,05 ⁴⁻⁵
• Холестерин ЛПНП > 3,0 ммоль/л, %	79	89	80	92	ns
• Холестерин ЛВНП < 1,0 ммоль/л, %	74	74	62	77	ns
• Триглицериды > 1,7 ммоль/л, %	28	39	32	62	p<0,05 ³⁻⁵
Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, %	19	34	55	68	p<0,05 ^{2-4, 3-5}
Абдоминальное ожирение (окружность талии для мужчин > 102 см, для женщин > 88 см), %	21	57	40	84	p<0,05 ^{3-5, 4-5}
Отягощенная наследственность (наличие АГ или ССЗ* у родственников)					
• Отсутствие упоминаний у родственников, %	21	45	42	49	p<0,05 ²⁻⁴
• Наличие АГ (ССЗ) у бабушки или дедушки, %	10	0	2	0	p<0,05 ²⁻⁴
• Наличие АГ (ССЗ) у отца или матери, %	51	24	39	45	p<0,05 ²⁻³
• Наличие АГ (ССЗ) у отца и матери, %	9	21	5	17	ns
• Наличие АГ (ССЗ) у отца, матери и дедушки и/или бабушки, %	1	0	0	0	ns

Во всех анализируемых подгруппах регистрировалась сходная динамика АД, характеризовавшаяся повышением средних значений, как

САД, так и ДАД, на фоне инфекционного заболевания и возвратом к исходным цифрам через 5-7 дней. При этом только у молодых женщин отмечено достоверное увеличение САД на высоте ОРВИ (143 ± 18 мм рт. ст. при исходном 132 ± 15 мм рт. ст.). Динамика ДАД оказалась статистически не значимой во всех анализируемых подгруппах обследованных пациентов.

В каждой из групп были проанализированы доли лиц, у которых произошло повышение АД на 10% и более во время респираторной инфекции. Установлено, что наиболее часто повышение САД регистрировалось у женщин моложе 55 лет – 52% (рис. 2). Этот процент был значимо большим по сравнению с аналогичным показателем у мужчин аналогичного возраста и женщин старшего возрастного диапазона. В среднем у каждого третьего-второго обследуемого регистрировалось повышение и диастолического АД, однако достоверных различий в распределении долей лиц с повышением ДАД в течение ОРВИ в каждой из подгрупп не было выявлено.

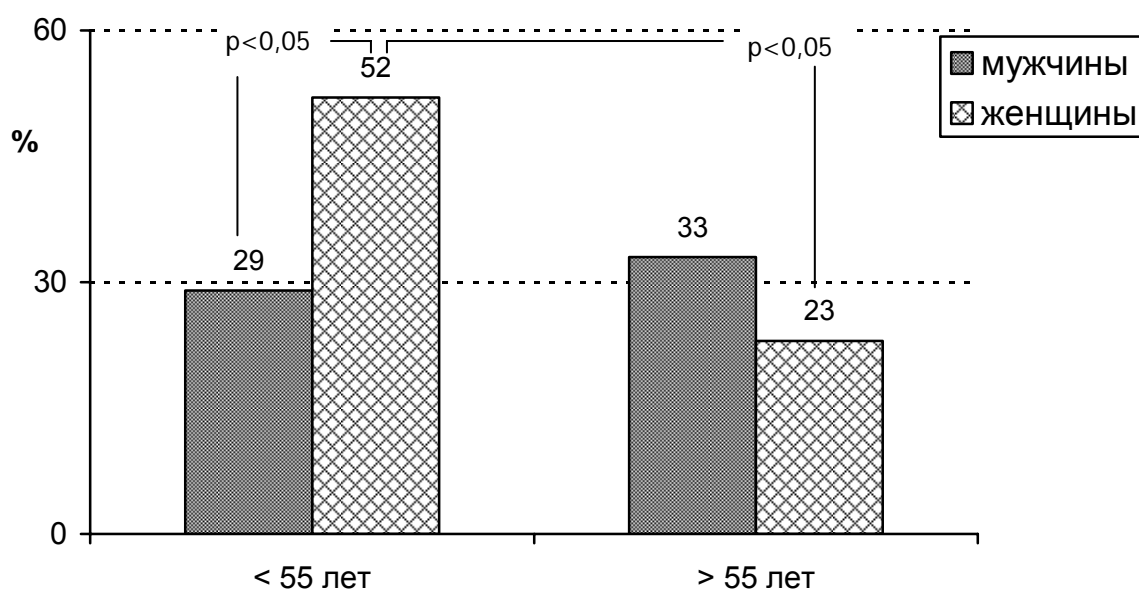


Рис. 2. Доля лиц с АГ различного пола и возраста, у которых на фоне ОРВИ наблюдалось повышение систолического артериального давления $\geq 10\%$.

Эти данные позволяют говорить о том, что на фоне ОРВИ у женщин с АГ молодого и среднего возраста, в отличие от женщин старшей возрастной группы или мужчин, происходит дестабилизации течения АГ.

Системная воспалительная реакция у лиц с АГ в зависимости от пола и возраста. При отсутствии значимых различий количества лейкоцитов в крови и концентрации фибриногена в анализируемых подгруппах, было установлено, что средние значения СРБ у молодых женщин достоверно превышают таковые у женщин старше 55 лет ($2,7 \pm 0,6$ мг/л против $1,8 \pm 0,8$ мг/л). Кроме того, превышение СОЭ нормальных значений (более 10 мм/ч у мужчин и 15 мм/ч – у женщин) в подгруппе молодых женщин

регистрировалось значимо чаще, чем у мужчин аналогичного возраста (44% против 19%).

К сожалению, из-за ограниченного количества исследований семейства интерлейкинов достоверно судить о влиянии этих маркеров на течение АГ у обследуемых пациентов не представилось возможным.

Однако полученные данные позволяют полагать, что системная воспалительная реакция (возможно, в ассоциации с внутриклеточной инфекцией) может играть определенную роль в патогенезе АГ у женщин молодого и среднего возраста.

Структурный полиморфизм генов РААС у мужчин и женщин различного возраста. При изучении структурного состояния гена АПФ (*I/D-полиморфизма*) не выявлено достоверных различий частоты встречаемости генотипов II, ID и DD и аллелей I и D у лиц различного пола и возраста. По-видимому, I/D-полиморфизм гена АПФ не оказывает существенного влияния на особенности течения АГ у мужчин и женщин различного возраста.

С целью изучения А/С-полиморфизма гена АТР было обследовано 114 мужчин и 52 женщины с АГ в возрасте моложе 55 лет. Группу сравнения составили 49 мужчин и 50 женщин старшей возрастной группы. В ходе сопоставительного анализа установлено, что в группе лиц моложе 55 лет аллель А достоверно чаще встречался у женщин (76%), чем у мужчин (63%), тогда как аллель С, наоборот – чаще у мужчин (37% против 24% соответственно). Кроме того, у молодых женщин по сравнению с женщинами старше 55 лет аллель А выявлялся значимо чаще (76% против 56%), а аллель С – достоверно реже (24% против 44% соответственно). Полученные данные позволяют полагать, что структурный полиморфизм гена АТР (накопление аллеля А) может играть определенную роль в патогенезе АГ и обуславливать некоторые отличия в характере и течении заболевания у молодых женщин по сравнению мужчинами аналогичного возраста и женщинами старшего возраста.

Системное АД и суточный профиль АД у мужчин и женщин различного возраста. Сравнительный анализ уровня *офисного диастолического АД* не выявил достоверных различий у лиц с АГ различного пола и возраста. В то же время, при оценке *систолического АД* установлено, что у женщин обеих возрастных групп значения этого показателя были несколько выше, чем у мужчин, причем в группе лиц моложе 55 лет различия оказались статистически достоверными (156 ± 13 мм рт. ст. против 145 ± 15 мм рт. ст.).

Помимо средних значений АД в каждой из исследуемых групп была проанализирована частота различных форм артериальной гипертензии (таблица 5). Установлено, в подгруппе мужчин моложе 55 лет преобладающей формой АГ являлась систолодиастолическая АГ, у женщин аналогичного возраста – изолированная систолическая АГ. В группе мужчин и женщин 55 лет и старше преобладающим вариантом повышения АД являлась систолодиастолическая АГ.

В ходе проведения *суточного мониторирования АД* выявлено, что средние значения САД у мужчин 55 лет и старше оказались достоверно бóльшими по сравнению с молодыми мужчинами. Причем достоверность этих различий относилась как к среднесуточным (147 ± 8 мм рт. ст. против 139 ± 15 мм рт. ст.), так и к среднедневным (151 ± 18 мм рт. ст. против 144 ± 14 мм рт. ст.) и средненочным (139 ± 22 мм рт. ст. против 127 ± 16 мм рт. ст.) значениям этого показателя. У женщин старшей возрастной группы также регистрировались бóльшие уровни САД, среднего за день, ночь и в целом за сутки, по сравнению с женщинами моложе 55 лет, однако различия этих параметров не достигли статистической значимости. Не было также выявлено достоверности различий в уровне диастолического АД у мужчин и женщин различных возрастных категорий.

Таблица 5. Частота (%) различных форм АГ у мужчин и женщин различного возраста

Показатель	Группа пациентов				p
	до 55 лет		55 лет и более		
	м (n=244)	ж (n=134)	м (n=57)	ж (n=53)	
<i>1</i>	2	3	4	5	6
Систолодиастолическая АГ	85	15	72	58	$p < 0,001^{2-3}$, $p < 0,05^{2-4, 3-5}$
Изолированная систолическая АГ	6	43	28	33	$p < 0,05^{2-3, 2-4}$
Изолированная диастолическая АГ	9	42	0	9	$p < 0,01^{2-3}$ $p < 0,05^{3-5}$

Индекс времени систолического АД – показатель, характеризующий «нагрузку давлением» - оказался приблизительно одинаковым во всех подгруппах и значимо не различался. В то же время ИВ диастолического АД в течение дня у мужчин старшей возрастной группы ($68 \pm 15\%$) был достоверно бóльшим по сравнению с группой мужчин молодого и среднего возраста ($44 \pm 13\%$). Средние величины ИВ практически во всех анализируемых подгруппах превышали 50%, что свидетельствовало о стабильности синдрома АГ.

Установлено достоверное повышение вариабельности САД у молодых женщин по сравнению с мужчинами аналогичного возраста, что в определенной степени объясняет различия уровня САД у женщин, измеренного в кабинете врача и при суточном мониторировании АД.

Обращала на себя внимание высокая частота варианта суточного профиля САД “non-dipper” у молодых женщин (76%), что оказалось в два раза выше аналогичного показателя у мужчин аналогичного возраста. В

группе лиц старшего возрастного диапазона, как у мужчин, так и у женщин преобладающим типом суточного профиля САД являлся “non-dipper”, однако распределение различных вариантов циркадного ритма не достигли статистической значимости.

Качество жизни у лиц с АГ в зависимости от пола и возраста. Анкетирование обследуемых пациентов с применением опросника «15 личностных факторов» показало, что наибольшее количество баллов (наихудшее качество жизни) было набрано в подгруппе женщин старше 55 лет, наименьшее (наилучшие показатели качества жизни) – у молодых мужчин. Установлено, что суммарный балл отрицательного воздействия у мужчин и женщин старшей возрастной группы превышал аналогичные показатели у мужчин и женщин моложе 55 лет, что достигалось влиянием таких факторов, как головокружение, снижение работоспособности и памяти, а также нарушение сна и проблемы в сексуальной жизни. Кроме того, у женщин обеих возрастных групп регистрировались худшие показатели качества жизни, чем у мужчин.

3.2.2. Морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии в зависимости от пола и возраста.

При исследовании *центральной гемодинамики* отмечено, что у мужчин обеих возрастных групп значения УО были выше, чем у женщин, при этом среди пациентов старшей возрастной группы эти различия достигли статистической значимости (75 ± 22 мл против 63 ± 16 мл). В то же время, у женщин регистрировались более высокие, чем у мужчин, значения ОПСС, причем у женщин старше 55 лет (2253 ± 602 дин/(с*см⁻⁵)) они оказались достоверно бóльшими, чем у мужчин аналогичного возраста (1982 ± 633 дин/(с*см⁻⁵)) и женщин моложе 55 лет (1714 ± 533 дин/(с*см⁻⁵)). Эти данные свидетельствуют о наибольшей выраженности процессов сосудистого ремоделирования у женщин с АГ старшей возрастной категории.

В таблице 6 приведены результаты сопоставительного анализа некоторых показателей *внутрисердечной гемодинамики*. Было отмечено, что у мужчин обеих возрастных групп регистрировались достоверно бóльшие значения КДО, чем у женщин. Кроме того, у мужчин и женщин молодого возраста показатели КДО оказались значимо бóльшими по сравнению с соответствующими гендерными подгруппами старше 55 лет. Эти данные объяснялись различным соотношением основных типов геометрии в анализируемых подгруппах.

Было отмечено, что в группе лиц моложе 55 лет преобладающим вариантом являлась концентрическая гипертрофия ЛЖ, как у мужчин (45%), так и у женщин (52%, $p=ns$). Установлено, что нормальная геометрия ЛЖ достоверно чаще регистрировалась у мужчин, чем у женщин (22% против 7%), в то же время концентрическое ремоделирование ЛЖ выявлялось значимо чаще у женщин – 41% против 30%. Эксцентрическая ГЛЖ оказалась весьма редким типом геометрии в подгруппе мужчин (3%), а среди женщин она не обнаружена ни в одном проценте случаев. В старшей возрастной группе превалирующим типом геометрии ЛЖ, как среди мужчин, так и среди

женщин, явилось концентрическое ремоделирование ЛЖ (55% и 50% соответственно, $p=ns$). С несколько меньшей частотой определялась концентрическая ГЛЖ – 39% в подгруппе мужчин и 48% в подгруппе женщин ($p=ns$). Обращал на себя внимание тот факт, что нормальная геометрия ЛЖ определялась только в 4% случаев среди мужчин и 2% - среди женщин. Так же, как и в группе лиц молодого и среднего возраста, в подгруппе мужчин крайне редким вариантом оказалась эксцентрическая ГЛЖ (2%). Среди женщин этот тип геометрии не выявлен ни у одной обследуемой.

Таблица 6. Некоторые параметры внутрисердечной гемодинамики у мужчин и женщин различного возраста

Показатель	Группа пациентов				p
	до 55 лет		55 лет и более		
	м (n=234)	Ж (n=134)	м (n=57)	ж (n=53)	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
КСО, мл	50±10	33±9	48±17	33±8	$p<0,05^{2-3}$
КДО, мл	126±39	102±18	122±28	96±18	$p<0,05^{2-3, 2-4}$ $p<0,05^{3-5, 4-5}$
ЛП, см	3,3±0,5	3,9±0,5	4,0±0,6	4,0±0,3	$p<0,05^{2-3, 2-4}$
ЗСЛЖ, см	1,2±0,2	1,1±0,1	1,3±0,2	1,2±0,3	$p<0,05^{2-3, 2-4}$
МЖП, см	1,2±0,2	1,2±0,1	1,4±0,3	1,2±0,2	$p<0,05^{2-4, 4-5}$
ИММЛЖ, г/м ²	110±32	105±26	148±62	115±33	$p<0,05^{2-4, 4-5}$
ЗСЛЖ ≥ 1,1 см, %	58	65	93	80	$p<0,05^{2-4, 3-5}$
МЖП ≥ 1,1 см, %	60	74	95	82	$p<0,05^{2-4, 3-5}$
ИММЛЖ ≥ 125 г/м ² для муж., ≥ 110 г/м ² для жен.	28	39	59	47	$p<0,05^{2-4}$

В то же время у молодых мужчин регистрировались наименьшие значения переднезаднего размера ЛП. Этот показатель оказался достоверно меньшим, чем у молодых женщин и мужчин старше 55 лет. Размеры ЛП тесно связаны с состоянием трансмитрального потока крови и степенью гипертрофии ЛЖ, которая оказалась наименее выраженной как раз у мужчин моложе 55 лет. В то же время у мужчин старшей возрастной категории ГЛЖ оказалась наибольшей, что свидетельствовало о максимальных процессах ремоделирования сердца у этой категории больных. Средние значения ИММЛЖ у представителей этой подгруппы оказались значимо большими по сравнению с женщинами аналогичного возраста и мужчинами моложе 55 лет. Кроме того, частота превышения нормальных показателей ИММЛЖ у мужчин старшей группы была также большей, чем у мужчин молодого и среднего возраста.

При анализе состояния глобальной систолической функции ЛЖ оказалось, что в обеих возрастных группах мужчины имели достоверно более низкие значения ФВ, чем женщины. Кроме того, доля лиц, у которых регистрировалось снижение этого показателя в подгруппе мужчин старше 55 лет (23%) оказалась почти вдвое большей, чем среди мужчин моложе этого возраста (12%). Таким образом, даже при отсутствии клинически значимой ИБС у определенной доли больных с АГ, в первую очередь мужчин старшей возрастной категории, определяется снижение глобальной систолической функции ЛЖ, что требует учета при выборе гипотензивных препаратов.

Сравнительная оценка состояния диастолической функции ЛЖ у лиц различного возраста и пола не выявила достоверных различий, вместе с тем обращала на себя внимание высокая распространенность ее нарушения, признаки которого регистрировались более чем в половине случаев в каждой из подгрупп.

Результаты исследования жесткости и эластичности артериального русла у лиц с АГ в зависимости от пола и возраста. При проведении артериографии установлено статистически значимое увеличение СПВ у мужчин старшей возрастной группы (10 ± 2 м/с) по сравнению с мужчинами моложе 55 лет (8 ± 2 м/с). Сходная (хотя и недостоверная) тенденция наблюдалась у женщин. Полученные данные позволяют говорить о том, что у больных с АГ с возрастом наступает значительное увеличение жесткости сосудистой стенки артерий эластического типа, причем этот процесс у мужчин выражен в большей степени, чем у женщин.

Анализ другого показателя – индекс аугментации – показал, что его медиана у мужчин старше 55 лет (1%) значительно превышает аналогичный параметр у молодых мужчин (-51%). Кроме того, в группе лиц молодого и среднего возраста значения ИА оказались значимо большими в группе женщин (-8%) по сравнению с мужчинами (-51%). По-видимому, у молодых женщин с АГ процессы сосудистого ремоделирования выражены в большей степени, чем у мужчин. В то же время с возрастом значение этих процессов в патогенезе заболевания увеличивается особенно значимо у мужчин.

Исследование **эндотелиальной функции при АГ у лиц различного пола и возраста** выявило некоторые достоверные различия только в подгруппах мужчин. Так, степень расширения плечевой артерии в ответ на ее механическую компрессию у мужчин молодого и среднего возраста составила $14 \pm 8\%$, тогда как у мужчин старше 55 лет – $6 \pm 4\%$ ($p < 0,05$). У женщин обеих возрастных групп регистрировались несколько большие значения анализируемого показателя по сравнению с мужчинами, однако данные различия не достигли статистической значимости. Не было выявлено также достоверности различий при сравнении этого параметра среди женщин моложе 55 лет и старше этого возраста. Эти данные позволяют полагать, что роль нарушений эндотелиальной функции в патогенезе АГ может возрастать с возрастом у мужчин, но не у женщин.

3.2.3. Функциональное состояние почек при АГ в зависимости от пола и возраста. Сравнительный анализ *фильтрационной* (по степени

микроальбуминурии), *концентрационной* (по величине удельной плотности мочи) и *секреторно-эксреторной* (по уровню основных электролитов в моче и соотношению концентраций электролитов в моче и крови) *функций почек* у лиц различного пола и возраста не выявил достоверности различий анализируемых показателей. Эти данные позволяют говорить о том, что функциональное состояние почек у мужчин и женщин с АГ не претерпевает значимых изменений с возрастом и, по-видимому, не играет определяющей роли в формировании особенностей течения заболевания у пациентов различного пола и возраста.

3.2.4. Метаболический и нейроэндокринный статус у больных с АГ различного пола и возраста. Сравнительный анализ таких показателей *липидного обмена* как холестерин, триглицериды и расчетный показатель – коэффициент атерогенности – не выявил достоверных различий в анализируемых подгруппах. В то же время, у мужчин старшей возрастной группы установлено статистически значимое увеличение концентрации ЛПНП ($5,8 \pm 2,3$ ммоль/л) и уменьшение – ЛПВП ($1,2 \pm 0,4$ ммоль/л) по сравнению с мужчинами моложе 55 лет ($4,8 \pm 1,8$ ммоль/л и $1,4$ ммоль/л соответственно). Изучение состояния *углеводного обмена* показало, что концентрация глюкозы в крови у лиц старше 55 лет была большей, как у мужчин, так у женщин, однако статистически значимыми оказались различия лишь у мужчин ($5,7 \pm 0,9$ ммоль/л против $5,0 \pm 1,1$ ммоль/л). Анализ показателей, характеризующих состояние *азотистого обмена*, показал, что у мужчин старше 55 лет значения креатининемии (102 ± 25 мкмоль/л) оказались достоверно выше, чем у женщин аналогичного возраста (87 ± 17 мкмоль/л) и мужчин моложе 55 лет (85 ± 17 мкмоль/л). Изучение показателей *электролитного обмена*, как их средних значений, так и процента отклонения от нормальных величин, не выявил достоверных различий в изучаемых подгруппах.

Полученные данные позволяют говорить о том, что роль метаболических расстройств в патогенезе АГ существенно усиливается с возрастом.

Изучение показателей, характеризующих *активность РААС и СНС*, у обследуемых пациентов показало, что в группе лиц моложе 55 лет концентрация альдостерона в крови у женщин (182 ± 97 мкмоль/л) оказалась достоверно большей, чем у мужчин (89 ± 35 мкмоль/л). Кроме того, было отмечено, что у женщин обеих возрастных групп гиперальдостеронемия регистрировалась значимо чаще, чем у мужчин. Установлено, что средние значения норадреналина в крови у молодых мужчин (15 ± 6 нмоль/л) были значимо большими, чем у мужчин старше 55 лет (8 ± 4 нмоль/л). Сравнительный анализ таких показателей, как ренин, адреналин, допамин не выявил достоверных различий в анализируемых подгруппах больных с АГ.

Результаты данных исследований свидетельствуют о более высокой активности РААС у женщин с АГ по сравнению с мужчинами, независимо от возраста. В то же время, активность СНС может играть определенную роль в

патогенезе АГ у молодых мужчин, но не у мужчин старшего возраста и женщин.

3.2.5. Результаты многофакторного анализа у обследованных пациентов позволили сделать выводы о том, что структурная организация «главных компонент», описывающая группы женщин с АГ, как моложе, так и старше 55 лет, оказалась более четкой, а ее влияние – бóльшим, чем у мужчин соответствующего возраста. Во всех обследованных подгруппах подавляющая доля дисперсии описывалась одинаковыми факторами, однако степень их влияния оказалась различной. У молодых мужчин с АГ наиболее значимую роль в описании выборки играли параметры ремоделирования сердца, у молодых женщин – изменения метаболического статуса, тогда как у мужчин и женщин старше 55 лет – показатели центральной гемодинамики и метаболического статуса.

3.3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛ/ИНДАПАМИД У БОЛЬНЫХ С АГ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА.

3.3.1. Терапия периндоприлом/индапамидом у больных с АГ в возрасте до и после 55 лет.

Уровень АД на фоне терапии. К концу периода наблюдения на фоне антигипертензивного лечения было отмечено достоверное уменьшение средних значений *офисного АД* в обеих возрастных группах (таб. 7). У лиц моложе 55 лет средний процент снижения САД составил 10%, а ДАД – 16%. В группе больных с АГ старше 55 лет отмечалась еще более выраженная динамика АД: систолическое АД снизилось в среднем на 16%, а диастолическое – на 17%.

Таблица 7. Динамика офисного АД у пациентов с АГ различных возрастных групп на фоне лечения

Группа больных	Показатель*						p
	САД _{исх} мм рт.ст	САД ₁₆ мм рт.ст	%САД	ДАД _{исх} мм рт.ст	ДАД ₁₆ мм рт.ст	%ДАД	
1	2	3	4	5	6	7	8
до 55 лет (n=364)	144±15	130±13	10	90±10	76±10	16	p<0,05 ^{2-3, 5-6}
55 лет и более (n=104)	158±16	133±11	16	94±10	78±7	17	p<0,05 ^{2-3,5-6}

* САД_{исх}, ДАД_{исх} – исходные средние уровни систолического/диастолического АД; САД₁₆, ДАД₁₆ – средние уровни систолического/диастолического АД через 16 недель лечения;

%САД, %ДАД – процент снижения систолического/диастолического АД на фоне терапии

В ходе суточного мониторинга АД оценивалась динамика *средних значений САД и ДАД*, измеренных в течение дня, ночи и в целом за сутки. На

фоне проводимой терапии отмечалось достоверное снижение систолического АД в течение всего изучаемого времени в обеих группах, однако степень снижения АД оказалась большей у пациентов старше 55 лет. Диастолическое АД также уменьшалось в результате лечения, однако в группе больных с АГ моложе 55 лет отмечалась лишь недостоверная тенденция, тогда как у лиц старше этого возраста фиксировалось статистически значимое снижение всех оцениваемых параметров. У лиц старшей возрастной группы комбинация периндоприл/индапамид привела к достоверному снижению и «индекса времени», характеризующего «нагрузку давлением», как для САД, так и для ДАД, в течение суток. В то же время, у больных моложе 55 лет изучаемая терапия привела к значимому снижению ИВ лишь систолического АД в течение дневного времени суток.

Полученные данные свидетельствуют о большей гипотензивной эффективности фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у больных с АГ старше 55 лет по сравнению с лицами моложе этого возраста, что, наиболее вероятно, обусловлено более высокими исходными значениями АД у представителей первой группы.

Возможность обратного ремоделирования сердечно-сосудистой системы на фоне лечения исследовалась в ходе сопоставительного анализа параметров Эхо-КГ и ангиографии, полученных исходно и через 16 недель проведенного лечения. Изучение показателей, характеризующих гипертрофию миокарда ЛЖ, показало, что на фоне терапии периндоприлом/индапамидом наблюдалось их достоверное уменьшение только в группе лиц старше 55 лет. В этой же группе пациентов, в отличие от больных с АГ молодого и среднего возраста, лечение сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты диастолической дисфункции ЛЖ. В ходе проведения ангиографии установлено достоверное снижение СПВ у лиц старшей возрастной группы и ИА, тогда как в группе сравнения – лишь значимое снижение ИА, при этом степень этого снижения была меньшей, чем в группе сравнения.

Эти данные позволяют говорить о том, что терапия периндоприл/индапамид в течение 16 недель сопровождается обратным ремоделированием сердца и сосудов у больных с АГ старше 55 лет. При отсутствии влияния на процессы ремоделирования сердца и сосудов эластического типа изучаемая комбинация может оказаться эффективной у лиц моложе 55 лет по улучшению морфо-функционального состояния микроциркуляторного русла.

Метаболический статус у больных с АГ до и после 55 лет на фоне терапии. Исследование показателей липидного, углеводного, пуринового и электролитного обменов у обследованных пациентов показало, что на фоне терапии периндоприлом/индапамидом и ряда немедикаментозных мероприятий по изменению образа жизни произошло уменьшение некоторых параметров липидного обмена (общий холестерин, ЛПНП) в обеих возрастных группах. Кроме того, в группе лиц старше 55 лет было отмечено статистически значимое уменьшение гликемии. В процессе лечения не

выявлено достоверных изменений параметров пуринового и электролитного обменов, что свидетельствовало о метаболической нейтральности изучаемой комбинации препаратов.

Оценка качества жизни в ходе лечения больных с АГ различного возраста. Проводимое лечение сопровождалось достоверным уменьшением суммарного балла шкалы «15 личностных факторов», как в группе больных моложе 55 лет (с $27,5 \pm 3,2$ до $21,3 \pm 4,5$ баллов), так и, особенно, в старшей возрастной группе (с $39,4 \pm 4,1$ до $24,7 \pm 4,8$ баллов), что свидетельствовало о способности комбинации периндоприл/индапамид улучшать качество жизни больных АГ независимо от возраста.

3.3.2. Терапия фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид у больных с АГ различного возраста и пола.

Изучение *офисного АД* в процессе терапии у мужчин и женщин различного возраста (таблица 8) свидетельствовало о высокой эффективности данной комбинации гипотензивных средств во всех анализируемых подгруппах. Интересно, что у женщин обеих возрастных групп степень снижения САД (18% и 19% соответственно) оказалась значимо большей, чем у мужчин (10% и 11% соответственно). Степень снижения диастолического АД в подгруппах различного пола и возраста оказалась практически одинаковой и составила 16% для мужчин обеих возрастных групп и 18% - для женщин.

Вместе с тем в ходе проведения *суточного мониторинга АД* было отмечено, что динамика некоторых анализируемых показателей оказалась менее значительной по сравнению с изменением *офисного АД*. Так, у молодых мужчин не отмечено достоверного снижения как *среднего систолического*, так и *диастолического АД*, за все промежутки времени в течение суток. В то же время у молодых женщин при отсутствии достоверной динамики ДАД отмечалось значимое снижение САД в течение ночи (с 133 ± 10 мм рт. ст. до 117 ± 8 мм рт. ст.), и за счет этого – в среднем за сутки (с 139 ± 9 мм рт. ст. до 127 ± 7 мм рт. ст.), хотя среднедневные значения САД изменялись не значимо.

Наиболее выраженная динамика средних показателей СМАД регистрировалась у пациентов старше 55 лет. Так, с высокой степенью достоверности регистрировалось снижение среднесуточных значений САД (у мужчин с 149 ± 17 мм рт. ст. до 126 ± 6 мм рт. ст.; у женщин – с 141 ± 8 мм рт. ст. до 128 ± 8 мм рт. ст.). В то же время при анализе диастолического АД в ходе лечения достоверные различия были установлены только в подгруппе мужчин.

Еще одним анализируемым показателем СМАД стал *индекс времени*, характеризующий «нагрузку давлением» за определенный промежуток времени. Динамика этого показателя оказалась аналогичной для средних величин АД. Терапия периндоприл/индапамид не привела к достоверным изменениям ИВ САД и ИВ ДАД в течение всех анализируемых временных промежутков у мужчин моложе 55 лет. В то же время у женщин аналогичного возраста отмечалось достоверное уменьшение ИВ САД в целом

за сутки, за ночь и в течение дня. Еще более выраженная динамика ИВ была отмечена в группе пациентов с АГ старше 55 лет, особенно среди мужчин.

Таким образом, проведение СМАД на фоне изучаемой нами терапии позволяет утверждать, что с точки зрения снижения *средних уровней АД* в течение суток/дня/ночи, а также снижения *«нагрузки давлением»* комбинация периндоприл/индапамид наиболее эффективна у мужчин старше 55 лет и практически не эффективна – у мужчин моложе этого возраста.

Состояние органов-мишеней у мужчин и женщин с АГ моложе и старше 55 лет на фоне антигипертензивного лечения. Нами проведена оценка признаков поражения органов-мишеней (сердца и сосудов) в ходе проведения Эхо-КГ и артериографии. Во всех подгруппах обследованных пациентов отмечалась тенденция к уменьшению *параметров, характеризующих ГЛЖ*, однако достоверности различий на фоне проведенной терапии удалось добиться только в подгруппе мужчин старшей возрастной группы. Так, в этой категории пациентов отмечено статистически значимое снижение толщины МЖП, ИММЛЖ, а также доли больных, у которых определялось увеличение этих показателей. Изучение *диастолической функции ЛЖ* показало, что терапия периндоприлом/индапамидом сопровождалась достоверным уменьшением частоты диастолической дисфункции в группе пациентов старше 55 лет, причем как у мужчин (с 65% до 35%), так и у женщин (с 58% до 40%).

Результаты данного исследования позволяют говорить о том, что терапия фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид сопровождается обратным ремоделированием сердца (достоверное уменьшение гипертрофии ЛЖ и частоты диастолической дисфункции ЛЖ) у мужчин старше 55 лет, тогда как у женщин аналогичного возраста и пациентов с АГ моложе 55 лет подобных эффектов не обнаруживается.

В ходе анализа *упруго-эластических свойств артерий* на фоне терапии установлено, что у мужчин и женщин старшей возрастной группы, в отличие от пациентов моложе 55 лет, регистрируется статистически значимая динамика СПВ. Так, у представителей старшей возрастной группы регистрировалось достоверное снижение средних значений СПВ, а также доли лиц с повышением этого показателя. Кроме того, были выявлены статистически значимые различия показателей ИА, измеренного до и после лечения, причем как у представителей старшей возрастной группы, так и у лиц моложе 55 лет.

Эти данные свидетельствуют о том, что лечение фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид приводит к достоверному улучшению упругоэластических свойств артерий у лиц с АГ старше 55 лет независимо от пола. Определенная польза с этой точки зрения, по-видимому, в большей степени по влиянию на микроциркуляцию, может быть достигнута и у больных моложе этого возраста, однако величина ее значительно меньше, чем у лиц старше 55 лет.

Таблица 8. Динамика офисного АД у мужчин и женщин с АГ различного возраста на фоне лечения

Группа больных		Показатель*						р
Возраст	Пол	САД _{исх} мм рт. ст	САД ₁₆ мм рт. ст	% САД	ДАД _{исх} мм рт. ст	ДАД ₁₆ мм рт. ст	% ДАД	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
до 55 лет	М (n=240)	146±15	132±14	10	92±11	77±10	16	p<0,001 ^{2-3, 6-7}
	Ж (n=124)	155±14	127±10	18**	93±10	76±7	18	p<0,001 ^{2-3, 6-7}
55 лет и более	М (n=52)	159±14	131±11	11	93±10	78±6	16	p<0,001 ^{2-3, 6-7}
	Ж (n=52)	162±15	130±10	19**	95±11	78±7	18	p<0,001 ^{2-3, 6-7}

* САД_{исх}, ДАД_{исх} – исходные средние уровни систолического/диастолического АД; САД₁₆, ДАД₁₆ – средние уровни систолического/ диастолического АД через 16 недель лечения; %САД, %ДАД – процент снижения систолического/ диастолического АД на фоне терапии

** различия достоверны при сравнении показателей между мужчинами и женщинами в группах одного возраста

Влияние терапии на метаболический статус у больных с АГ различного пола и возраста. В ходе изучения метаболического статуса во всех анализируемых подгруппах отмечено статистически значимое уменьшение ЛПНП, тогда как изменения других анализируемых показателей, характеризующих *липидный, пуриновый и электролитный обмены*, на фоне терапии не достигли статистической значимости. Кроме того, у женщин старше 55 лет выявлено достоверное уменьшение уровня общего холестерина и глюкозы в крови. Подобные результаты позволяют заключить, что терапия периндоприлом/индапамидом в сочетании с комплексом немедикаментозных мероприятий по коррекции липидного и углеводного статуса является не просто метаболически «нейтральной», но и улучшает некоторые параметры липидного и углеводного обменов, особенно у женщин старшей возрастной категории.

Изучение **качества жизни пациентов с АГ различного пола и возраста** показало, что лечение изучаемой комбинацией гипотензивных препаратов сопровождается достоверным уменьшением интегрального показателя, характеризующего качество жизни, во всех анализируемых подгруппах, за исключением мужчин молодого и среднего возраста. Эти данные свидетельствуют о возможности улучшения качества жизни у лиц старше 55 лет независимо от пола, а также у молодых женщин.

ВЫВОДЫ:

1. Для клинической картины АГ у пациентов молодого и среднего возраста характерна более частая встречаемость таких «классических» факторов риска как курение и отягощенная наследственность, тогда как у больных с АГ старше 55 лет значимо чаще встречаются гипертриглицеридемия, гипергликемия и ожирение. В крови лиц первой группы достоверно чаще выявляются инфекционные возбудители (CLPN, TG) и антитела (CLPN, TG, VH-1,2), а также признаки системной воспалительной реакции (СРБ, ИЛ). Частота распределения аллелей генов АПФ и АТР одинакова в обеих группах. Характер АГ у больных старше 55 лет отличается более высоким уровнем офисного систолического АД, а также достоверным увеличением средних значений САД в течение суток, «нагрузки давлением» и вариабельности АД по сравнению с лицами моложе этого возраста. Для больных с АГ молодого и среднего возраста характерны более высокие показатели качества жизни.
2. Особенностью центральной гемодинамики у лиц с АГ моложе 55 лет характеризуется увеличение УО и уменьшение – ОПСС по сравнению с пациентами старше этого возраста. Структурное состояние сердца у больных молодого и среднего возраста характеризуется достоверно большими объемами левого желудочка и меньшими – размерами левого предсердия. В то же время у пациентов старше 55 лет значимо чаще определяется гипертрофия ЛЖ. При оценке типов геометрии ЛЖ установлено, что частота концентрического ремоделирования выше у лиц старшей возрастной группы, тогда как нормальная геометрия чаще определяется в группе моложе 55 лет. Ремоделирование сосудов эластического и мышечного типов более выражены у пациентов старшей возрастной группы.
3. Функциональное состояние почек у больных с АГ старше 55 лет характеризуется снижением концентрационной функции и увеличением процессов реабсорбции натрия и хлора в проксимальных отделах канальцев по сравнению с лицами моложе этого возраста.
4. Изменения со стороны метаболического статуса достоверно чаще выявляются у пациентов с АГ старшего возраста и касаются всех его видов: липидного (повышение концентрации в крови ЛПНП), углеводного (увеличение гликемии), азотистого (увеличение частоты гиперкреатинемии, гиперурикемии) и электролитного (увеличение частоты гипокалиемии и гипернатриемии). В то же время активность основных нейроэндокринных систем (СНС и РААС) у больных с АГ в возрасте до и после 55 лет достоверно не различается.
5. Клиническая картина АГ у мужчин и женщин различного возраста характеризуется различной частотой «классических» факторов риска. У молодых мужчин и женщин курение выявляется значимо чаще, а гипергликемия – реже, чем у мужчин и женщин старше 55 лет. У женщин старшего возраста ожирение определяется чаще, чем у женщин моложе 55 лет и мужчин аналогичного возраста, гиперхолестеринемия – чаще, чем у

мужчин старшего возраста, а гипертриглицеридемия – чаще, чем у молодых женщин. У женщин молодого возраста в качестве «возможных» факторов могут рассматриваться ОРВИ, системная воспалительная реакция и структурное состояние гена АТР. Офисное САД у молодых мужчин с АГ ниже, чем у молодых женщин и мужчин старшего возраста. Вместе с тем, средние значения САД в течение суток у молодых мужчин достоверно не отличается от такового у молодых женщин, однако значительно меньше, чем у мужчин старшего возраста. Вариабельность АД достоверно больше у женщин, чем у мужчин в обеих возрастных группах. Наилучшие показатели качества жизни выявляются у мужчин молодого возраста, наихудшие – у женщин старше 55 лет.

6. Центральная гемодинамика при АГ у лиц различного пола и возраста характеризуется достоверным увеличением ОПСС у женщин старше 55 лет по сравнению с мужчинами аналогичного возраста и молодыми женщинами и уменьшением УО – при сопоставлении с женщинами моложе 55 лет. Особенностью внутрисердечной гемодинамики является значимое увеличение объемных параметров ЛЖ у представителей старшей возрастной группы (как у мужчин, так и у женщин) по сравнению с группой моложе 55 лет. В то же время у мужчин молодого возраста размеры ЛП достоверно меньше, чем у женщин аналогичного возраста и мужчин старше 55 лет. Выраженность гипертрофии ЛЖ наибольшая у мужчин старшей возрастной группы, она достоверно больше, чем у женщин такого же возраста и молодых мужчин. При анализе вариантов ГЛЖ отмечено, что в группе лиц моложе 55 лет концентрическое ремоделирование ЛЖ у женщин встречается чаще, а нормальная геометрия ЛЖ – реже, чем у мужчин. Признаки нарушения систолической функции ЛЖ у мужчин старшей возрастной группы определяются значимо чаще, чем у женщин аналогичного возраста и молодых мужчин. Признаки ремоделирования сосудов у мужчин старшей группы выражены значимо в большей степени, чем у молодых мужчин.

7. При исследовании функционального состояния почек у мужчин и женщин с АГ различного возраста не установлено достоверных различий показателей, характеризующих фильтрационную (микроальбуминурия), концентрационную (удельный вес) и экскреторную (экскреция основных электролитов с мочой) функции.

8. Нарушения липидного и углеводного обменов у мужчин и женщин с АГ старшей возрастной группы выявляются чаще, чем у лиц моложе 55 лет. Изменения азотистого обмена характеризуется увеличением концентрации креатинина и мочевой кислоты в крови у мужчин старшей возрастной группы по сравнению с молодыми мужчинами. Особенностью функционального состояния РААС является достоверное увеличение частоты гиперальдостеронемии у женщин обеих возрастных групп по сравнению с мужчинами. Кроме того, концентрация этого гормона в крови у молодых женщин значимо выше, чем у мужчин аналогичного возраста. У мужчин старшего возраста уровень норадреналина достоверно больше, чем у мужчин моложе 55 лет.

9. Комбинация периндоприл/индапамид одинаково эффективно снижает офисное АД у больных с АГ различного возраста. Среднесуточные значения и «нагрузка» САД уменьшаются статистически достоверно в обеих возрастных группах, тогда как диастолическое АД за сутки значимо снижается лишь в старшей возрастной группе. В группе больных старше 55 лет, в отличие от пациентов моложе этого возраста, изучаемая терапия приводит к обратному ремоделированию сердца и сосудов эластического типа. В сочетании с комплексом мероприятий по модификации жизни применение данной комбинации сопровождается улучшением метаболического статуса, а также повышением качества жизни.

10. Комбинация периндоприл/индапамид у пациентов с АГ различного пола и возраста приводит к достоверному снижению офисного АД во всех подгруппах, причем у женщин обеих возрастных групп степень снижения САД больше, чем у мужчин. Максимального снижения среднесуточного уровня и «нагрузки» САД на фоне проводимой терапии удается достичь у мужчин старше 55 лет, несколько в меньшей степени – у женщин обеих возрастных групп, тогда как у молодых мужчин различия этих показателей в процессе лечения не достоверны. Уменьшение ГЛЖ наблюдается только в подгруппе мужчин старше 55 лет, улучшение диастолической функции и упруго-эластических свойств крупных артерий – у мужчин и женщин старше 55 лет, тогда как улучшения состояния микроциркуляторного русла – во всех анализируемых подгруппах. Изучаемая терапия приводит к уменьшению уровня общего холестерина и глюкозы в крови у женщин старше 55 лет, ЛПНП – во всех изучаемых подгруппах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке «классических» факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение, отягощенная наследственность) у больных с АГ следует учитывать пол и возраст пациента, поскольку структура этих факторов, а, следовательно, и возможность их коррекции, у мужчин и женщин моложе и старше 55 лет разная.

2. Во время сезонного повышения заболеваемости ОРВИ (осень-зима) у пациентов с АГ следует усилить контроль за уровнем АД, поскольку у ряда таких больных регистрируется значимое (более чем на 10%) повышение систолического (от 23% у женщин старше 55 лет до 52% у молодых женщин) и/или диастолического (от 29% у женщин старше 55 лет до 53% у молодых мужчин) артериального давления. Особого внимания требуют женщины с АГ моложе 55 лет, у которых во время ОРВИ регистрируется достоверное повышение систолического АД.

3. Пациентам с АГ и метаболическим синдромом, особенно в возрасте до 55 лет, для выделения группы повышенного риска ССЗ целесообразно определение в крови СРБ и ИЛ, поскольку частота обнаружения этих провоспалительных факторов выше, чем у лиц старше 55 лет, а неблагоприятная прогностическая роль хорошо изучена.

4. Структурное состояние гена АПФ и АТР, по-видимому, не играет существенной роли в патогенезе АГ у лиц, проживающих в центральной части РФ, и поэтому не может рассматриваться в качестве даже «возможных» факторов риска АГ. В связи с этим рутинное генотипирование больных с АГ не может быть рекомендовано.

5. Для оценки характера АГ и эффективности проводимой терапии у женщин, особенно молодого и среднего возраста, следует проводить суточное мониторирование этого показателя, поскольку у этой категории больных высокий процент «гипертонии белого халата» и повышена вариабельность АД. Свидетельством этому является достоверное увеличение офисного систолического АД у женщин по сравнению с мужчинами при отсутствии значимых различий по данным СМАД.

6. При выборе антигипертензивных препаратов у мужчин, особенно из группы бета-блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция, следует учитывать, что у 12% мужчин моложе 55 лет и 23% мужчин старше этого возраста регистрируются признаки снижения систолической функции ЛЖ. В подобных случаях предпочтение следует отдать препаратам других групп.

7. Фиксированная комбинация периндоприл/индапамид является высокоэффективным и патогенетически обоснованным вариантом антигипертензивного лечения у лиц различного пола и возраста. Однако при прочих равных условиях наибольшая эффективность этой комбинации (способность снижения офисного и суточных значений АД, возможность обратного ремоделирования сердца и сосудов, метаболическая нейтральность и влияние на качество жизни) выявляется у мужчин старше 55 лет. В порядке уменьшения ожидаемой эффективности пациентов с АГ следует расположить следующим образом: женщины старше 55 лет, женщины моложе 55 лет, мужчины моложе 55 лет.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Карпенко М.А. Полиморфизм генов АПФ и АТР при эссенциальной гипертензии у женщин репродуктивного возраста / М.А. Карпенко, М.А. Тарасова, С.А. Турдалиева, Ю.В. Пахомова, Р.М. Линчак, М.С. Вонский, С.А. Бойцов // Всероссийская научно-практическая конференция “Достижения молекулярной медицины и генетики в кардиологии”. – С-Пб., 1999. – С. 33.

2. Карпенко М.А. Особенности гемодинамики у больных нейроциркуляторной дистонией по гипертензивному типу в зависимости от генотипа АПФ и АТР / М.А. Карпенко, А.Н. Кучмин, Р.М. Линчак, В.Г. Палагнюк, М.С. Вонский, С.А. Бойцов // Всероссийская научно-практическая конференция “Достижения молекулярной медицины и генетики в кардиологии”. – С-Пб., 1999. – С. 32 - 33.

3. Линчак Р.М. Полиморфизм генотипов АПФ и АТР и

микроальбуминурия у больных нейроциркуляторной дистонией по гипертензивному типу / Р.М. Линчак, М.А. Карпенко, А.Н. Кучмин, В.Г. Палагнюк, М.С. Вонский, С.А. Бойцов // Всероссийская научно-практическая конференция “Достижения молекулярной медицины и генетики в кардиологии”. – С-Пб., 1999. – С. 39 - 40.

4. Бойцов С.А. Ранняя диагностика атеросклеротического поражения сосудов эластического типа / С.А. Бойцов, А.Н. Кучмин, М.А. Карпенко, Д.В. Черкашин, Р.М. Линчак, Ю.В. Свиряев // I Всероссийская конференция по проблемам атеросклероза, посвященная 100- летию со дня рождения А.Л. Мясникова. – Москва, 1999. – С. 119.

5. Бойцов С.А. Регионарная гемодинамика глаза и микроальбуминурия у больных нейроциркуляторной дистонией по гипертензивному типу и гипертонической болезнью 1 стадии / С.А.Бойцов, М.А.Карпенко, А.Н. Кучмин, Р.М. Линчак // VI Всероссийский съезд кардиологов. - Москва, 1999. - С. 16.

6. Бойцов С.А. Особенности суточного профиля артериального давления у больных нейроциркуляторной дистонией по гипертензивному типу и гипертонической болезнью 1 стадии / С.А.Бойцов, М.А.Карпенко, Р.М. Линчак, А.Н. Кучмин, П.Ю. Кириченко // Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика А.Л. Мясникова. - С-Пб, 1999.- С. 48 - 49.

7. Бойцов С.А. Генетические факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных нейроциркуляторной дистонией по гипертензивному типу / С.А. Бойцов, Р.М. Линчак, М.А. Карпенко, Н.Н. Рыжман, П.Ю. Кириченко, М.В. Кириллова // Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика А.Л. Мясникова.- С-Пб., 1999.- С. 38 - 39.

8. Линчак Р.М. Исследование микроальбуминурии у больных НЦД по гипертензивному типу с различным генотипом ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов 1 типа ангиотензина II / Р.М. Линчак // Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика А.Л. Мясникова. - С-Пб., 1999.- С. 48.

9. Кириллова М.В. Взаимосвязь между тяжестью течения артериальной гипертензии и степенью сосудистой компрессии продолговатого мозга / М.В.Кириллова, С.А. Бойцов, Б.В. Мартынов, А.В. Савелло, Р.М. Линчак, М.А. Карпенко // Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика А.Л. Мясникова - С-Пб., 1999.- С. 44.

10. Кушнарева Е.Н. Особенности психосоматического статуса у женщин с первичной артериальной гипотензией / Е.Н. Кушнарева, М.А. Карпенко, С.А. Парцерняк, Р.М. Линчак // Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика А.Л. Мясникова - С-Пб., 1999.- С. 160.

11. Линчак Р.М. Дифференциальная диагностика нейроциркуляторной дистонии по гипертензивному типу и гипертонической болезни 1 стадии.

Поиск новых критериев / Р.М. Линчак // Научно-практическая конференция “Нейроциркуляторная дистония у военнослужащих” - Красногорск, 1999. - С. 30 - 32.

12. Бойцов С.А. Возрастная эволюция патогенетических вариантов пограничной артериальной гипертензии / С.А. Бойцов, М.А. Карпенко, Р.М. Линчак // Научно-практическая конференция “Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний”. – СПб., 2000. – С. 38 - 39.

13. Кушнарёва Е.Н. Возможности суточного мониторирования АД при первичной артериальной гипотензии / Е.Н. Кушнарёва, М.А. Карпенко, А.Н. Кучмин, Р.М. Линчак, С.А. Бойцов // Научно-практическая конференция “Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний”. – СПб., 2000. – С. 56.

14. Бойцов С.А. Структурные полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы и морфо-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при пограничной артериальной гипертензии у молодых лиц / С.А.Бойцов, Р.М. Линчак, М.А. Карпенко, М.В. Кириллова, П.Ю. Кириченко, Н.Н. Рыжман, С.А. Турдалиева // VII Всероссийский национальный конгресс кардиологов. - Москва, 2000 - С. 41.

15. Бойцов, С.А. Новые критерии дифференциальной диагностики гипертонической болезни 1 стадии и нейроциркуляторной дистонии по гипертензивному типу / С.А. Бойцов, Р.М. Линчак, М.А. Карпенко и др. // Артериальная гипертензия. – 2000. –Т. 6, № 2. – С. 13-9.

16. Линчак Р.М. Суточный ритм артериального давления и морфо-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у больных с пограничной артериальной гипертензией / Р.М. Линчак, М.В. Кириллова, А.Е. Кузнецов, П.Г. Шахнович // Научно-практическая конференция "Новые медицинские технологии в кардиологии". – СПб., 2001.- С. 27-28.

17. Линчак Р.М. Реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку у больных артериальной гипертензией 1 степени / Р.М. Линчак, П.Ю. Кириченко, А.Е. Кузнецов, Т.Ю. Княжева, Д.А. Супрун, П.А. Шахнович // Научно-практическая конференция "Кардиология 21 век", - СПб., 2001.- С. 30 - 31.

18. Кириллова М.В. Оценка морфометрических параметров сердца у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией II-III степени / М.В. Кириллова, М.А. Карпенко, А.И. Корзун, Р.М. Линчак, С.А. Бойцов // Научно-практическая конференция "Кардиология 21 век", - СПб., 2001.- С. 23.

19. Бойцов С.А. Сопоставление характера полиморфизма генов АПФ и АТР при артериальной гипертензии у молодых и хронической сердечной недостаточности (поиск возможных направлений исследования) / С.А. Бойцов, М.А. Карпенко, П.Ю. Кириченко, Р.М. Линчак, С.А. Турдалиева // Научно-практическая конференция «Неделя здорового сердца» - СПб., 2002.- С. 19 - 20.

20. Бойцов, С.А. Показатели гемодинамики, метаболического статуса и эффективность антагониста рецепторов I-го типа ангиотензина II

“диована” при монотерапии артериальной гипертензии 1 степени у женщин репродуктивного возраста / С.А. Бойцов, С.А. Турдалиева, Р.М. Линчак, М.А. Карпенко // Артериальная гипертензия. - 2002. - Т. 8, №3.- С. 90-96.

21. Бойцов, С.А. Молекулярная организация генов ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов 1 типа ангиотензина-II и состояние регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии 1 степени у молодых мужчин / С.А. Бойцов, Р.М. Линчак // Кардиология. - 2003. - С. 37-41.

22. Бойцов, С.А. Особенности гемодинамики, метаболизма и структурный полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов 1 типа ангиотензина-II у женщин детородного возраста при артериальной гипертензии 1 степени / С.А. Бойцов, С.А. Турдалиева, М.А.Карпенко, Р.М. Линчак // Кардиология – 2003. – С. 65-69.

23. Свистов, А.С. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов типа 1 в коррекции артериальной гипертензии у женщин фертильного возраста / А.С. Свистов, С.А. Турдалиева, М.А. Карпенко, Р.М. Линчак // Артериальная гипертензия, 2003. – Т. 9, №5. –С.164-167.

24. Свистов С.А. Внутриклеточная инфекция и артериальная гипертензия. Есть ли взаимосвязь? / А.С. Свистов, Р.М. Линчак, П.Г. Шахнович, С.А. Бойцов // X Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2003.- С. 189.

25. Свистов С.А. Артериальная гипертензия и Chlamidia Pneumoniae: поиск новых этиологических факторов / А.С. Свистов, Р.М. Линчак, П.Г. Шахнович, С.А. Бойцов // Съезд кардиологов стран СНГ.- СПб, 2003.- С. 170.

26. Лобзин, Ю.В. Роль внутриклеточной инфекции в патогенезе артериальной гипертензии / Ю.В. Лобзин, А.С. Свистов, А.Е. Филиппов, С.А. Бойцов, Р.М. Линчак, П.Г. Шахнович, Д.А. Мангутов // Медицинский академический журнал. -2004. - Т.4, №4. – С. 66-72.

27. Линчак, Р.М. Артериальные гипертензии локальных вооруженных конфликтов. Особенности эпидемиологии, клиники и лечения // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2005. – №2 (13). – С. 63-66.

28. Шахнович, П.Г. Связь маркеров внутриклеточных инфекций с функцией эндотелия и факторами сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией / П.Г. Шахнович, А.Е. Филиппов, Ю.В. Лобзин, С.А. Бойцов, Р.М. Линчак // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2005. – №2 (13). – С. 140-146.

29. Boytsov S. Structural organization of angiotensin-converting enzyme and angiotensin type 1 receptors genes in men with arterial hypertension / S. Boytsov, R. Linchak // Congress ESH/ESC. – Milan, 2005. – P. 391.

30. Boytsov S. The role of intracellular infection in development arterial hypertension / S. Boytsov, R. Linchak // Congress ESH/ESC. – Milan, 2005. – P. 325.

31. Линчак, Р.М. Применение препарата лозап-плюс в антигипертензивной терапии / Р.М. Линчак, К.М. Шумилова, А.Д. Мартынюк, Т.А. Гусаим, Е.А. Семенова, Л.Г. Жирова, С.А. Бойцов // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2006. – С. 1-8.**
32. Линчак, Р.М. Эффективность и безопасность различных вариантов комбинированной гипотензивной терапии у больных с АГ 1-2 степени / Р.М. Линчак, К.М. Шумилова, Л.Г. Жирова, М.Ю. Климовицкая, М.В. Елиашевич, С.А. Бойцов // *Consilium Medicum. -2006. -8 (9). – С. 70 - 5.*
33. Линчак, Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии. Сообщение первое // **Вестник Национального медико-хирургического комплекса им. Н.И. Пирогова - 2007. – Т. 2, №1. – С. 33.**
34. Линчак, Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии. Сообщение второе // **Вестник Национального медико-хирургического комплекса им. Н.И. Пирогова - 2007. – Т. 2, №2. – С. 8.**
35. Линчак, Р.М. Влияет ли вирусная инфекция на течение гипертонической болезни? / Р.М. Линчак, Д.А. Марчак // **Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2007. – Т.2, №1. – С. 51-52.**
36. Линчак, Р.М. Сравнительная эффективность и безопасность различных вариантов комбинированной гипотензивной терапии у больных с АГ I-II степени / Р.М. Линчак, С.А. Бойцов, Д.А. Марчак // **Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – Т.2, №1. – С. 52 - 53.**
37. Гостева, Н.А. Лечат ли врачи свою артериальную гипертензию? Возможности комбинированной гипотензивной терапии / Жирова Л.Г., Линчак Р.М., Бойцов С.А. // **Вестник Национального медико-хирургического комплекса им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 93-100.**
38. Линчак, Р.М. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на жесткость сосудистой стенки / Р.М. Линчак, Л.Г. Жирова, А.В. Колганова // **Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т.3, №1. – С. 19.**
39. Loukianov M.M. Aortic pulse wave velocity and augmentation index in different age groups of healthy normotensives and hypertensives: features of normal values and effects of antihypertensive therapy / M.M. Loukianov, A.N. Rogoza, R.M. Linchak, S.A. Boytsov // *Symposium “Personalized and Improved Cardiovascular Prevention”. – Budapest, 2008. – С. 207.*
40. Линчак, Р.М. Церебропротективные эффекты гипотензивной терапии: все ли препараты одинаковы? // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 119-125.**