

КУРЕХЯН

Армине Сарибековна

**Вариабельность и фенотипы артериального давления у больных
артериальной гипертонией и
хроническими болезнями органов дыхания**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Горбунов Владимир Михайлович

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук

Смирнова Марина Игоревна

Официальные оппоненты:

профессор кафедры поликлинической терапии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И.Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Адашева Татьяна Владимировна

главный научный сотрудник отдела гипертоний
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор

Ощепкова Елена Владимировна

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01, созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

Список сокращений и условных обозначений

АГ	- артериальная гипертония	СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
АГТ	- антигипертензивная терапия		
АГП	- антигипертензивные препараты	СМП	- скорая медицинская помощь
АД	- артериальное давление	СНЛ	- скрытая неэффективность лечения
БА	- бронхиальная астма	СНС	- степень ночного снижения
БОД	- болезни органов дыхания	ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ВАД	-вариабельность артериального давления	ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ГБУЗ	- Государственное Бюджетное	у	- усредненный показатель артериального давления в утренние часы
МО	Учреждение Здравоохранения		
ЛРБ №1	Московской области Люберецкая районная больница №1	ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБХ	- гипертония белого халата	ФП	- фибрилляция предсердий
д	- усредненный показатель артериального давления в дневные часы	ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ДАД	- диастолическое артериальное давление	ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ИМТ	- индекс массы тела	ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
КТ	- конечная точка	ЭКГ	- электрокардиография
н	- усредненный показатель артериального давления в ночные часы	ЭССЕ РФ	- исследование «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации»
нд	- недостоверно		
НРС	- нарушения ритма сердца	ACC/ АНА ACQ-5	- American College of Cardiology/ American Heart Association
ОСН	-острая сердечная недостаточность		
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за 1 сек.	ARV	- Asthma Control Questionnaire, опросник по контролю симптомов астмы
ОФВ ₁ пост.	- объем форсированного выдоха за первую сек. после ингаляции бронхолитика		
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	- отношение объема форсированного выдоха за первую сек. к форсированной жизненной емкости легких		
ОФВ ₁ / ФЖЕЛпост.	- отношение объема форсированного выдоха за первую сек. к форсированной жизненной емкости легких после ингаляции сальбутамола	CAT	- average real variability, показатель variability артериального давления, учитывающий последовательность измерений
САД	- систолическое артериальное давление		
САД ₂₄	- среднесуточный показатель систолического артериального давления	ESH	- COPD Assesment Test, тест оценки качества жизни больного хронической обструктивной болезнью легких
СКАД	- самоконтроль артериального давления	р	- European Society of Hypertension, Европейское общество по Артериальной Гипертонии
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации	SD	- достоверность различий
		VIM	- стандартное отклонение
			- variation independent of mean, коэффициент вариации

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. АГ остается актуальной проблемой современной кардиологии, поскольку она ассоциирована с высоким риском поражения органов мишеней и ССО. Распространенность АГ в России среди взрослого населения составляет 50,2%, эффективно лечатся лишь 49,2% больных этим заболеванием (Бойцов С.А. и др., 2019). Одной из причин неэффективного лечения АГ может быть недостаточный учет факторов, связанных с амбулаторным измерением АД (Rothwell PM, et al., 2010). При этом эффективное лечение АГ способствует увеличению продолжительности жизни (Ioannidis JPA, et al., 2018).

Согласно рекомендациям ESH (2018), контроль уровня АД проводится с помощью клинических и амбулаторных измерений, так как совместное их использование позволяет точнее оценить статус АД у пациента и определить риск ССО (Кобалава Ж.Д. и др., 2004). Однако остаются нерешенными некоторые методические вопросы совместного использования клинических и амбулаторных измерений. В частности, это относится к случаям несогласованности данных измерений (фенотипы «ГБХ» и «скрытая АГ»), и к оценке ВАД различными методами.

Недостаточный учет результатов амбулаторных измерений АД в случае ГБХ может приводить к необоснованному назначению АГТ, что чревато риском различных нежелательных явлений. Последствия несвоевременной диагностики скрытой АГ еще более серьезны и заключаются в отсутствии адекватной профилактики ССО у больных с высоким риском их развития, в том числе у получающих АГТ (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018). Это обуславливает важность изучения методических проблем фенотипов АД с практической точки зрения. Многие аспекты этой темы хорошо изучены, однако не до конца решены некоторые принципиальные вопросы. Во-первых, актуальным остается поиск предикторов скрытой АГ у различных категорий пациентов. Во-вторых, сохраняется не совсем определенное отношение к разным способам измерения амбулаторного АД (СМАД, СКАД приборами с различными характеристиками, включая дистанционную передачу данных, автоматическое офисное измерение АД). Неясно, насколько информативен каждый из перечисленных амбулаторных методов в диагностике фенотипов АД.

Интерес к проблеме ВАД значительно усилился после серии исследований Rothwell PM, et al., 2010), которые показали взаимосвязь долгосрочной (visit-to-visit) ВАД с риском мозгового инсульта и ССО в целом. ВАД подразделяют на краткосрочную, среднесрочную и долгосрочную. Для оценки краткосрочной вариабельности эталонным

методом является СМАД, среднесрочной – СКАД, долгосрочной – клинические измерения (Parati G, Bilo G, 2010). Однако это подразделение весьма условно, т.к. применение клинических измерений позволяет также оценить и краткосрочную ВАД (внутривизитная вариабельность), а повторное проведение СМАД – долгосрочную вариабельность (Mancia G, et al., 2012). Существует большое количество показателей ВАД, в то же время неясно, какие из них наиболее информативны с клинической и прогностической точек зрения.

Оценка вариабельности и фенотипов АД актуальна также и у больных АГ с сочетанной патологией, в том числе с БА и ХОБЛ. В нашей стране за последние годы, как и в мире, наблюдается увеличение количества больных с сочетанием АГ и БОД. Среди больных ХОБЛ от 40 до 52% страдают АГ (Fumagalli G, et al., 2013), а среди больных БА примерно у трети диагностируется сопутствующая АГ (Адашева Т.В., 2010).

Сочетание АГ с БОД не только приводит к взаимовлиянию болезней, но и создает трудности в подборе терапии. Например, наличие у больного ХОБЛ сердечно-сосудистой патологии, в том числе АГ, ухудшает прогноз и повышает риск смерти (Mannino DM, et al., 2008). Кроме того, используемые для регулярной терапии ХОБЛ и БА ингаляционные бронхолитические препараты могут оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему через стимуляцию симпатoadреналовых механизмов. Соответственно, использование лекарственных средств для лечения БОД у больного АГ, возможно, влияет на фенотип и ВАД.

С учетом вышеуказанного представляется актуальным проведение исследования, посвященного изучению особенностей ВАД и фенотипов АД у больных АГ с наличием БОД, обращающихся в поликлинику на прием к кардиологу, поиску наиболее надежных и прогностически значимых показателей ВАД.

Цель исследования. Изучить в наблюдательном исследовании особенности вариабельности и фенотипов АД у больных АГ и хроническими БОД.

Задачи исследования

1. Изучить социально-демографические, антропометрические, клинико-анамнестические характеристики больных АГ, обращающихся в поликлинику на прием к кардиологу, в зависимости от наличия хронических БОД.

2. Оценить краткосрочную, среднесрочную и долгосрочную вариабельность клинического и амбулаторного АД с использованием СМАД и СКАД у больных АГ с наличием и отсутствием БОД.

3. Изучить соотношение фенотипов АД у больных АГ в зависимости от наличия БОД (эффективная АГТ, ГБХ на лечении, СНЛ АГ и неэффективная АГТ).

4. Определить предикторы фенотипов АД у больных АГ с учетом БОД.

5. Сравнить исходы у больных АГ в зависимости от наличия БОД.

Научная новизна. Впервые в проспективном наблюдательном исследовании проведено комплексное изучение в рутинной клинической практике различных видов variability и фенотипов АД у пациентов с АГ и сопутствующими БОД (БА и ХОБЛ), включая их влияние на прогноз. Определены факторы, ассоциированные с повышенной ВАД и фенотипами у больных АГ с БОД.

Впервые показано, что у больных АГ с БОД имеется более высокая среднесрочная ВАД по данным СКАД, более высокая долгосрочная ВАД по данным СМАД. Повышенная ВАД ассоциирована в дневные и ночные часы с ОФВ₁ до и после ингаляции бронхолитического препарата, наличием ХОБЛ, СКФ, уровнем креатинина крови, САД в ортостазе.

Установлено, что у больных АГ с БОД при сравнении с пациентами АГ без БОД достоверно чаще встречаются фенотипы неэффективная АГТ и СНЛ АГ. Продемонстрировано, что частота вторичных и третичных КТ (гипертонический криз, госпитализация по поводу ССЗ, обострения БА и ХОБЛ, временная нетрудоспособность по поводу ССЗ, БА или ХОБЛ, развитие или усиление дыхательной недостаточности, ухудшение течения АГ, БА или ХОБЛ, острые заболевания, потребовавшие госпитализации или впервые выявленные хронические) выше у пациентов с АГ и БОД. Показано, что предикторами неблагоприятных исходов являются variability ночного ДАД, СНС АД и уровень лейкоцитов крови.

Теоретическая и практическая значимость. В работе проведена систематизация и комплексное изучение различных видов ВАД у больных АГ с сопутствующими хроническими БОД. При изучении ВАД оценены показатели, которые рассчитываются соответствующими математическими формулами. Такой подход к комплексному изучению ВАД может применяться в других работах, посвященных изучению данной характеристики АД.

Показано, что у больных АГ с БОД перспективной методикой оценки риска развития неблагоприятных исходов является учет долгосрочной ВАД с помощью СМАД. Данный параметр можно использовать как в практической врачебной работе, так и в дальнейших научных исследованиях.

Продемонстрировано, что больные с АГ и БОД нуждаются в улучшении индивидуального контроля уровня АД, в том числе с использованием СМАД, так как в этой группе больных АГ (по сравнению с больными АГ без БОД) чаще встречаются «неблагоприятные» фенотипы АД: неэффективная АГТ и СНЛ АГ.

Определенная в работе взаимосвязь первичной комбинированной КТ с уровнем лейкоцитов крови - признаком системного воспаления, может свидетельствовать об ассоциации БОД с прогнозом больных. У больных АГ с БОД, имеющих нарушения ритма сердца, при проспективном наблюдении выявлен существенный рост новых случаев фибрилляции предсердий, что подтверждает необходимость использования холтеровского мониторирования ЭКГ для ранней диагностики НРС у данной группы пациентов.

Методология и методы исследования. Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование с изучением вариабельности и фенотипов АД у больных АГ с БОД, а также факторов, связанных с прогнозом заболевания у этих больных. Использовали аналитический, клинический, лабораторный, инструментальный, статистический методы. Основными методами исследования являлись СМАД, СКАД; пациенты с БА заполняли опросники ACQ-5, пациенты с ХОБЛ – тест САТ.

Положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов АГ с БОД ВАД имеет клиническое и прогностическое значение. Повышенная ВАД взаимосвязана с высоким риском ССО.
2. У больных АГ с БОД отмечена высокая частота неблагоприятных фенотипов АД, в связи с чем необходим тщательный контроль АД, в том числе с помощью СМАД для определения фенотипа АД.
3. Ночная ВАД, СНС АД, системное воспаление взаимосвязаны с исходами у больных АГ и сопутствующими БОД.
4. В рутинной амбулаторной практике у больных АГ с БОД необходимо тщательно контролировать уровень общего холестерина и лейкоцитов крови, так как они ассоциированы с сердечно-сосудистым риском и системным воспалением.

Апробация диссертации состоялась 30.01.2020 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Результаты исследования доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); конгрессе ESH (Париж, 2016, Милан, 2019); XII Российской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2017); X Юбилейной международной конференции «Профилактическая кардиология» (Москва, 2017); конгрессе EuroPrevent

(Лиссабон, 2019), XIV Международной научной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» ФРЭМЭ 2020 (Владимир-Суздаль 2020).

Личное участие автора заключалось в проведении всех этапов исследования: отбор пациентов, анкетирование, осмотр, направление на дополнительные методы обследования, выполнение СМАД, организация СКАД, ввод результатов исследования в электронную базу, проведение статистического анализа данных, подготовка статей по результатам диссертационного исследования.

Внедрение: Результаты исследования внедрены в практическую работу терапевтического подразделения поликлинического отделения №5 ГБУЗ МО ЛРБ №1.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ и международные базы цитирования Web of Science и Scopus, 1 база данных и 3 тезиса.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 129 страницах компьютерной верстки, состоит из: введения, 4 глав – обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 215 источников: 38 отечественных и 177 иностранных. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 8 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. Проспективное наблюдательное когортное исследование пациентов с АГ, в том числе с сопутствующей ХОБЛ или БА, проходящих на плановый амбулаторный прием к кардиологу поликлиники ГБУЗ МО ЛРБ №1. Протокол исследования одобрен Независимым Этическим Комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 30 до 79 лет;
2. Регулярная АГТ в течение не менее 2-х недель, клиническое АД < 180/110 мм рт. ст.;
3. У больных с сопутствующей БА или ХОБЛ (БОД) - верификация диагноза медицинской документацией (заключение пульмонолога или выписка из истории болезни);
4. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Симптоматическая АГ;
2. Состояния, препятствующие проведению качественного СМАД и/или СКАД (постоянная форма ФП, психические заболевания и др.);

3. Регистрация разовых значений САД ≥ 200 мм рт. ст. или ДАД ≥ 115 мм рт. ст. при СМАД, СКАД или клинических измерениях;
4. Сопутствующие острые и хронические заболевания в стадии обострения/декомпенсации, инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения давностью < 6 мес.;
5. Беременность, лактация;
6. Отказ больного от участия в исследовании.

Этапы исследования (таблица 1).

1-ый этап. Основная часть. После включения в исследование все пациенты проходили обследование исходно (визит 1) и затем дважды: через 6 мес. (визит 2) и 12 мес. (визит 3). АГТ, ингаляционная и другая терапия назначалась и корректировалась по стандартам ведения пациентов с соответствующей нозологией. По показаниям проводилась консультация пульмонолога.

2-ой этап. После завершения 1-го этапа осуществляли телефонный контакт для сбора информации о статусе пациента и КТ для оценки исходов. Телефонный опрос пациентов был начат через 2 мес. после визита 3 последнего включенного пациента. Собирали сведения о жизненном статусе больного, перенесенных заболеваниях, госпитализациях, схемах лечения, вызовах СМП.

Средняя продолжительность наблюдения составила около 2,5 лет ($29,3 \pm 8,0$ мес.).

Таблица 1

Схема исследования

Показатель	Визит 1 День 0	Визит 2 6 мес.	Визит 3 12 мес.	Телефонный контакт
Сбор анамнеза, анализ медицинской документации, врачебный осмотр	+	+	+	-
Антропометрия	+	-	+	-
Клиническое измерение АД	+	+	+	-
ЭКГ	+	-	+	-
СМАД	+	-	+	-
СКАД	+	+	+	-
Спирометрия	+	-	+	-
Заполнение опросников АСQ-5/САТ	+	+	+	-
Общий холестерин, креатинин, глюкоза, С-реактивный белок крови	+	-	+	-
Общий анализ крови	+	-	+	-
Сбор сведений о заболеваниях, конечных точках	-	+	+	+
Сбор сведений о лекарственной терапии	+	+	+	+

По данным анамнеза и медицинской документации оценивали следующие показатели: длительность АГ и сведения о принимаемых АГП на момент включения в исследование с указанием групп и суточных доз препаратов; давность сопутствующих БА/ХОБЛ, сведения о принимаемой ингаляционной терапии на момент включения в исследование с указанием групп и суточных доз препаратов; стаж курения; наличие вредных условий труда (ингаляционное воздействие, контакт с органическими или неорганическими веществами, воздействие сверхвысоких частот, радиационное, холодное воздействие), сопутствующие и перенесенные заболевания.

Клиническое измерение АД проводилось через 5 мин. после отдыха пациента в положении сидя трехкратно с интервалом 1-2 мин. автоматическим тонометром на обеих руках с предварительным выбором для дальнейших измерений руки с более высокими показателями АД и затем с однократным измерением АД в ортостазе через 1 мин.

СМАД выполнялось с помощью аппаратов MicrolifeWath BP 03 (Швейцария). Критерии качества регистрации параметров: измерение АД с 07:00 до 23:00 каждые 15 мин., с 23:00 до 07:00 каждые 30 мин., продолжительность мониторинга не менее 23 ч, успешных измерений АД ≥ 56 , без «пробелов» > 1 часа (Горбунов В.М., 2003).

СКАД проводился автоматическим тонометром с функцией памяти A&D UA-767PC или с помощью тонометров любой модели. Во втором случае пациенты записывали результаты измерений в дневник (специально разработанный бланк). СКАД проводился в течение 5 дней путем регистрации не менее 3-х измерений АД, с интервалом 1 мин., утром с 06:00 до 09:00, вечером с 18:00 до 21:00.

Спирометрия, с определением ОФВ₁ и ФЖЕЛ до и после ингаляции бронхолитика сальбутамола 400 мкг, проводилась на микропроцессорном портативном спирографе СМП-21/01= «Р-Д».

Кровь для гематологического (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин) и биохимического анализа (общий холестерин, креатинин, глюкоза, С-реактивный белок) брали натощак с 08:00 до 09:00.

Для оценки контроля симптомов БА применяли опросник АСQ-5, для оценки выраженности симптомов ХОБЛ – тест САТ. За каждый ответ присваивалось определенное количество баллов. Увеличение суммарного балла по каждому вопросу выше порогового значения свидетельствовало об ухудшении течения заболевания.

Комбинированная первичная КТ включала: смерть по любой причине, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, ТИА, реваскуляризацию артерий, новые случаи значимого

атеросклероза периферических артерий (стеноз >50%), ОСН, развитие и прогрессирование ХСН, ФП (новые случаи) и частую желудочковую экстрасистолию (более 30 в час).

Вторичные КТ: гипертонический криз; госпитализация по поводу ССЗ, обострения БА и ХОБЛ; вызов СМП по поводу ССЗ, БА или ХОБЛ; временная нетрудоспособность по поводу с ССЗ, БА или ХОБЛ; пневмония; развитие и прогрессирование хронической дыхательной недостаточности.

Третичные КТ: ухудшение течения АГ (дестабилизация АД без гипертонического криза); увеличение суммарного балла по опроснику ASQ-5 и тесту САТ; острый бронхит, другие острые заболевания, потребовавшие госпитализации; впервые выявленные хронические заболевания, не входящие в первичную и вторичную КТ.

Изучали следующие показатели АД:

- 1) Клиническое САД и ДАД
- 2) СМАД – показатели 24-часового, утреннего, дневного, вечернего, ночного АД. СНС АД вычислялась по формуле: $СНС\ АД = ((АДд-АДн)/АДд) \times 100\%$, (где АДд – уровень АД в дневное время, АДн – уровень АД в ночное время).
- 3) СКАД – суточные, утренние и вечерние значения АД;
- 4) ВАД:
 - а) краткосрочная – на основании клинических измерений в течение одного визита и однократного СМАД,
 - б) среднесрочная – на протяжении 5 дней СКАД,
 - в) долгосрочная – на основании клинических измерений и СКАД всех трех визитов и СМАД на визитах 1 и 3.

Показатели ВАД: SD - стандартное отклонение (standard deviation),

ARV – средняя реальная ВАД (average real variability)

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{i=1}^{N-1} w \times |AD_{i+1} - AD_i|$$

n – число измерений, i – номер измерения, w – интервал между АД_{i+1} и АД_i;

VIM - коэффициент вариации (variation independent of mean) = $k \times SDAД / АД^a$,

где $k=M^a$, АД – усредненный показатель САД или ДАД за определенный период, $a=\log_{AD}(SD\ АД)$, M – усредненное значение средних показателей АД всех анализируемых пациентов.

5) Фенотип АД - соотношение показателей клинических и амбулаторных измерений с учетом пороговых значений (ESH, 2018). Выделяли 4 фенотипа:

- эффективная АГТ - показатели клинического и амбулаторного АД не превышают пороговые значения;
- неэффективная АГТ - показатели клинического и амбулаторного АД превышают пороговые значения;
- СНЛ АГ - клиническое АД в пределах пороговых значений, амбулаторное АД - выше;
- ГБХ на лечении - клиническое АД выше пороговых значений, амбулаторное АД - в пределах пороговых значений.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS, v21» (IBM Inc., США). Была использована описательная статистика: оценка частот изучаемых показателей, анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Для анализа качественных переменных проводился корреляционный анализ (корреляция Пирсона). Для оценки статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA), для выявления факторов, ассоциированных с ВАД и фенотипом АД - метод логистической регрессии. При сравнении показателей пациентов двух групп проводилась поправка на пол и возраст с соответствующими β -коэффициентами. В анализе выживаемости (регрессия Кокса или модель пропорциональных рисков) изучались различия в прогнозируемых рисках наступления КТ у больных АГ в зависимости от наличия БОД, а также факторы, ассоциированные с этим риском (предикторы). Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика обследованных

Всего в качестве потенциальных кандидатов для участия в исследовании было предварительно обследовано 385 пациентов, обратившихся на амбулаторный прием к кардиологу в период с 2013 по 2015 гг. Включено в исследование 156 пациентов с АГ, соответствовавших критериям включения/исключения. Из них мужчин - 43 (27,6%), женщин - 113 (72,4%). Средний возраст составил $63,4 \pm 8,8$ лет (женщин $63,9 \pm 8,6$ лет, мужчин $62,3 \pm 9,3$ лет). В группу I (АГ без БОД) включено 87 пациентов, во II группу (АГ с БОД) - 69 пациентов.

Контингент пациентов с сопутствующими БОД оказался более «тяжелым» по многим параметрам. Они были старше, чаще работали во вредных условиях и имели

группу инвалидности, более высокие значения общего холестерина, лейкоцитов крови. По уровню клинического АД на визите 1 у пациентов двух групп усредненные показатели соответствовали АГ 1 степени, более высокие показатели отмечены у пациентов с БОД. По результатам исходного СМАД у пациентов с БОД все показатели были достоверно выше. Достоверных различий в группах по показателю СНС АД не получено (таблица 2).

Таблица 2

Основные характеристики пациентов (n=156)

Показатель	АГ без БОД	АГ с БОД	p
Количество пациентов, n	87	69	-
Женский пол (%)	73,6	71,0	нд
Возраст, лет	62,2±8,6	65,1±9,0	0,047
«Длительность» АГ, лет	11,4±8,4	13,8±11,2	нд
«Длительность» БОД, лет	-	8,8±11,7	-
Курение, в т.ч. в прошлом (%)	44,8	42,0	нд
Индекс курения, пачка-лет	9,0±16,3	11,6±19,2	нд
Работа во вредных условиях (%)	25,3	52,2	0,001
Инвалидность (%)	19,5	43,5	0,001
ИМТ, кг/м ²	30,8±4,6	30,2±5,5	нд
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ пост.	0,8±0,1	0,7±0,2	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,3	6,0±1,2	0,004
Креатинин, мкмоль/л	90,6±19,9	93,1±17,3	нд
СКФ, мл/мин/1,73м ²	83,6±28,5	75,3±25,3	нд
Лейкоциты крови, клеток x10 ⁹ /л	7,1±1,7	7,5±1,5	нд
Ишемическая болезнь сердца(%)	16,1	10,1	нд
НРС (%)	3,4	2,9	нд
Эндокринные заболевания/сахарный диабет (%)	18,4/5,7	17,4/11,6	нд/нд
Заболевания опорно-двигательного аппарата (%)	2,3	11,6	0,019
Клиническое АД, мм рт.ст.:			
САД/ДАД	141,6±17,4/86,1±8,8	148,2±18,9/90,1±10,9	0,025/0,011
АД в ортостазе, мм рт.ст.:			
САД/ДАД	141,5±18,1/90,1±8,3	146,6±18,5/91,2±9,9	0,051/0,319
СМАД, мм рт.ст.: САД ₂₄ /ДАД ₂₄	120,1±10,7/72,2±6,7	127,6±11,1/75,1±7,5	<0,0001/0,013
САД _д /ДАД _д	123,3±11,2/75,3±7,3	130,1±11,2/77,6±7,4	<0,0001/0,053
САД _н /ДАД _н	108,5±11,8/61,7±6,9	117,0±15,0/65,9±10,0	<0,0001/0,009
СКАД, мм рт. ст.: САД _д /ДАД _д	125,5±13,9/77,5±7,9	136,3±14,0/81,1±9,3	<0,001/0,011
СНС, %: САД/ДАД	11,9±7,0/17,8±7,0	10,1±8,0/15,1±10,0	0,159/0,060

Возможно, наличие в группе с БОД большего числа пациентов с профессиональными вредными факторами обусловило и большую частоту в этой же группе болезней опорно-двигательного аппарата. Известно также, что такие пациенты чаще принимают нестероидные противовоспалительные препараты, что в свою очередь сопряжено с потенциальным риском развития ССЗ, так как препараты данной группы снижают эффективность некоторых АГП - β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, диуретиков, и могут способствовать увеличению АД.

Более высокий уровень общего холестерина сыворотки крови у пациентов в группе с БОД, вероятно, в числе прочих факторов риска, обуславливает более высокую частоту развития неблагоприятных исходов (пациенты с АГ и БОД принимали статины в два раза реже, чем пациенты с АГ без БОД). Поэтому назначение статинов, при отсутствии противопоказаний к их приему, этим больным необходимо.

Среди пациентов с БА большинство составляли женщины – 87,8%, среди пациентов с ХОБЛ – мужчины, 70% ($p < 0,0001$). Индекс курения был достоверно выше у больных ХОБЛ, чем у БА ($p < 0,0001$). Факторами риска ХОБЛ, помимо активного курения, были пассивное курение ($n=2$, в том числе 1 пациентка с частыми респираторными инфекциями в анамнезе), излеченный в прошлом туберкулез легких ($n=2$), хронический бронхит с частыми обострениями ($n=2$). У пациентов с ХОБЛ были выше значения клинического САД ($p < 0,0001$) и САД по СКАД ($p < 0,05$).

Согласно опроснику АСQ-5, у 47,0% пациентов было неконтролируемое течение БА, у 20,4% - частично контролируемое, 32,6% - контролируемое. Согласно тесту САТ симптомы ХОБЛ незначительно влияли на качество жизни у 15% пациентов, умеренно - у 40%, выраженно – у 40%, очень серьезно влияли – у 5%. Принимаемые препараты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Группы регулярно принимаемых лекарственных препаратов ($n=156$)

Группа лекарственных препаратов	АГ без БОД, n (%)	АГ с БОД, n (%)
	n=87	n=69
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	39 (44,8%)	34 (49,3%)
Ингибиторы АПФ	32 (36,8%)	23 (33,3%)
β -адреноблокаторы	52 (59,8%)	14* (20,3%)
Антагонисты кальция	31 (35,6%)	35 (50,7%)
Диуретики	46 (52,9%)	27 (39,1%)
Агонисты имидазолиновых I ₁ -рецепторов	5 (5,7%)	7 (10,1%)
Антиагреганты, антикоагулянты	61 (70,1%)	23* (33,3%)
Статины	27 (31,0%)	11** (15,9%)
Антиаритмические	3 (3,3,4%)	2 (2,9%)
Длительно действующие β_2 -агонисты	-	37 (23,7%)
Ингаляционные глюкокортикостероиды	-	35 (22,4%)
Коротко действующие β_2 -агонисты	-	20 (12,8%)
Коротко действующие м-холинолитики	-	13 (8,3%)
Препараты аминофиллина	-	5 (3,2%)
Длительно действующие м-холинолитики	-	3 (1,9%)
Антилейкотриеновые препараты	-	2 (1,3%)
Гормоны щитовидной железы	3 (3,4%)	4 (5,8%)
Гипогликемические	2 (2,3%)	6 (8,7%)

Примечания: АПФ – ангиотензин превращающий фермент. * $p < 0,005$, ** $p < 0,05$ между группами с наличием и отсутствием БОД.

Основные результаты изучения ВАД

ВАД, как прогностически значимый фактор, ранее так подробно у больных АГ с учетом БОД не изучалась. По сравнению с больными АГ без БОД у таких пациентов повышен ряд параметров краткосрочной, среднесрочной, долгосрочной ВАД (таблица 4).

Краткосрочная ВАД. Краткосрочная ВАД клинического АД (внутривизитная) между I и II группами не различались. 24-часовая ВАД была выше у больных с БОД по показателю SD САД_н на визите 1 ($p=0,049$).

Среднесрочная ВАД. Показатель SD САД_у был выше у больных с БОД на визите 1 ($p=0,048$).

Долгосрочная ВАД. Достоверных различий между группами при анализе клинического АД (visit-to-visit variability) не отмечено. При оценке результатов исходного и результирующего СМАД более высокими были показатели ВАД у больных с БОД. Анализ ВАД по данным трех СКАД выявил различия SD ДАД в утренние часы – этот показатель, наоборот, был выше у больных без БОД. Все показатели представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели ВАД, имеющие достоверные различия между группами

Вид ВАД, метод оценки, визит	Показатели ВАД	АГ без БОД	АГ с БОД	p
Краткосрочная (СМАД визит 1)	SD САД _н	10,3±0,8	10,6±0,8	0,049
Среднесрочная (СКАД визит 1)	SD САД _у	8,6±0,6	8,8±0,6	0,048
Долгосрочная (СМАД визиты 1 и 3)	SD САД ₂₄	6,9±2,1	7,6±1,9	0,038
	SD САД _у	9,0±1,5	9,5±1,6	0,046
	SD САД _д	7,4±2,1	8,1±1,9	0,043
	SD САД _н	8,9±1,5	9,4±1,5	0,048
	VIM САД	7,0±2,1	7,6±1,9	0,047
Долгосрочная (СКАД визиты 1-2-3)	SD ДАД _у	4,3±0,3	4,1±0,3	0,034

Наиболее важными для дальнейшего использования в научных работах и для клинической практики являются показатели вариабельности ночного САД и долгосрочной вариабельности САД по данным СМАД.

Факторы, ассоциированные с ВАД

В логистической регрессии была изучена взаимосвязь показателя SD САД (СМАД) с различными исходными характеристиками пациентов (социально-демографическими, антропометрическими, клинико-anamнестическими, включая сопутствующие заболевания, с классами АГП и их количеством, препаратами для лечения БОД и др). Повышенная

ВАД, в частности, была ассоциирована со снижением ОФВ₁ и наличием ХОБЛ (таблица 5).

Таблица 5

Факторы, ассоциированные с повышенной ВАД на визите 1

Показатель	Факторы	β	χ^2 - Вальда	p
SD САД днем (≥ 13 мм рт. ст.*)	Стаж АГ	0,050	6,758	0,009
	Ишемическая болезнь сердца	-1,213	5,789	0,016
	ОФВ ₁	-0,953	17,556	<0,0001
	СКФ ≥ 82 мл/мин/1,73м ² **	-1,991	30,629	<0,0001
	САД в ортостазе >140 мм рт. ст.**	0,806	5,297	0,021
SD САД ночью ($\geq 10,5$ мм рт.ст.*)	Стаж АГ	0,046	3,166	0,075
	ХОБЛ	2,064	6,322	0,012
	ОФВ ₁ пост.	-0,850	7,213	0,007
	СКФ ≥ 82 мл/мин/1,73м ² **	-0,931	4,148	0,042
	Креатинин ≥ 83 ммоль/л**	0,988	4,358	0,037

Примечание: * - пороговое значение определено по результатам дисперсионного анализа данных,

** - пороговое значение соответствует третьему квантилю.

Таким образом, наличие ХОБЛ и бронхиальная обструкция у больного с АГ независимо взаимосвязаны с повышенной ВАД в числе некоторых других параметров.

Распределение фенотипов АД

На визите 1 преобладали фенотипы ГБХ на лечении и эффективная АГТ. Через год наблюдалось статистически значимое увеличение количества пациентов со СНЛ АГ и неэффективной АГТ (рисунок 1).

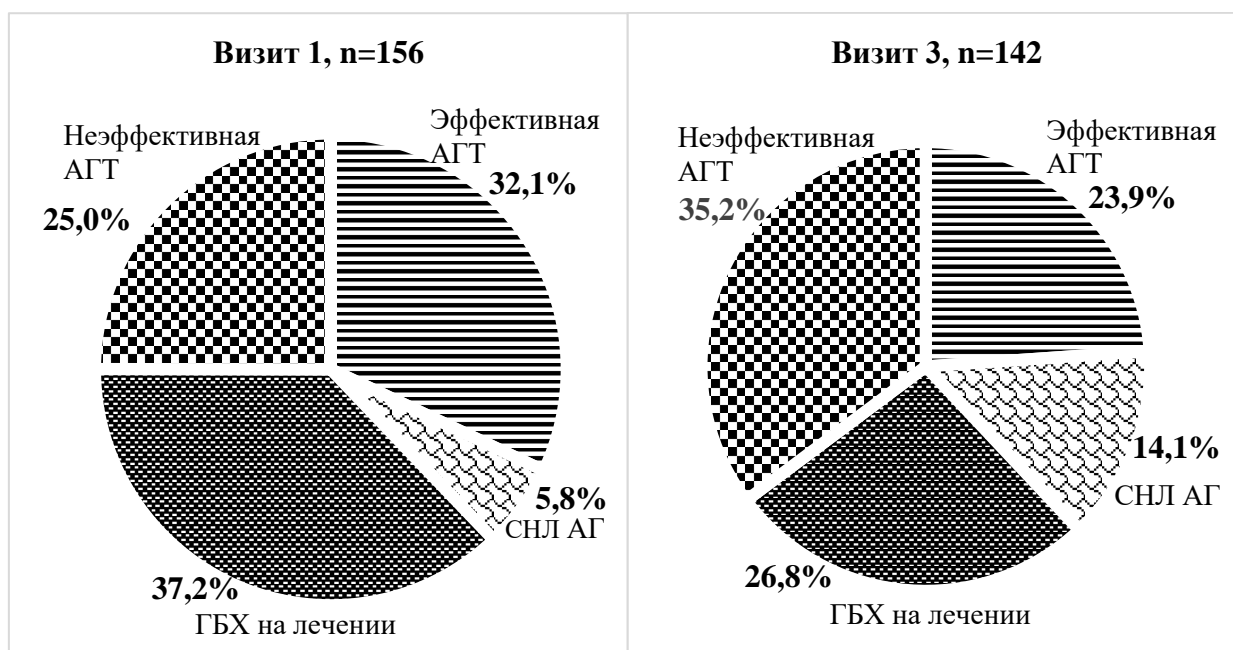
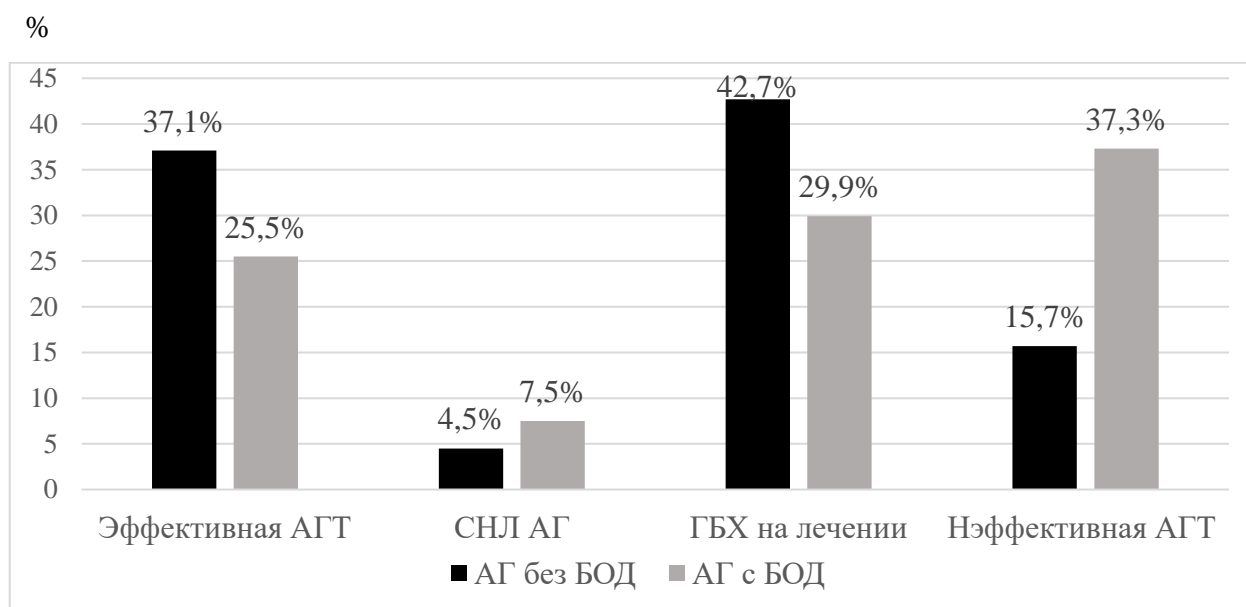


Рис. 1 Частота фенотипов АД на визите 1 (исходно) и визите 3 (через год).

Частота неблагоприятных фенотипов (неэффективная АГТ и СНЛ АГ) на визите 1 составила 30,8%. При этом у больных АГ с БОД данные фенотипы встречались в два раза чаще (44,9%) по сравнению с группой АГ без БОД (20,2%), ($p=0,012$). А при отдельном рассмотрении группы АГ с БОД частота неблагоприятных фенотипов была в 2 раза выше у пациентов с БА, составив 30,4%, у пациентов с ХОБЛ – 14,5% (рисунок 2).



$p=0,012$ для фенотипов эффективная АГТ и ГБХ на лечении vs фенотипы СНЛ АГ и неэффективная АГТ.

Рис. 2 Частота фенотипов АД на визите 1 у больных АГ с наличием и отсутствием БОД.

Характеристика фенотипов АД по данным визита 1 и факторы, ассоциированные с фенотипами АД

При изучении фенотипов АД сравнивали пациентов следующим образом:

А. сопоставляли фенотипы: эффективная АГТ и СНЛ АГ (в обоих случаях клиническое АД в пределах пороговых значений),

Б. сопоставляли фенотипы: неэффективная АГТ и ГБХ на лечении (клиническое АД \geq порогового значения). Результаты представлены в таблице 6.

Факторы, ассоциированные с фенотипами АД

В качестве факторов, потенциально ассоциированных в многофакторном анализе с фенотипами АД, были оценены: социально-демографические, антропометрические, клиничко-anamнестические данные, стаж заболевания, лекарственная терапия по поводу АГ

и БОД, сопутствующие заболевания, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка, показатели спирометрии, АД в ортостазе и расчетные показатели СМАД.

Таблица 6

Характеристика фенотипов АД на визите включения

Показатель	n=156					
	Эффективная АГТ	СНЛ АГ	p	ГБХ на лечении	Неэффективная АГТ	p
Частота, n (%)	50 (32,1)	9 (5,8)	-	58 (37,2)	39 (25)	-
Мужской пол, n (%)	11 (22)	3 (33,3)	нд	14 (24,1)	15 (38,5)	нд
Возраст, лет	61,8±7,6	58,5±11,3	нд	64,3±8,2	65,6±10,1	нд
ИМТ, кг/м ²	29,1±4,3	33,2±7,0	0,042	31,3±5,1	31,0±5,0	нд
Наличие БОД, n (%)	17 (34)	5 (55,6)	0,218	21 (36,2)	26 (66,7)	0,003
Стаж БОД, лет	9,2±12,4	8,7±7,6	нд	4,6±5,0	12,5±14,9	0,028
Вредные условия труда, n (%)	13 (26)	3 (33,3)	нд	22 (37,9)	20 (51,3)	0,038
Курение, в т.ч. в прошлом, n (%)	23 (46)	5 (55,6)	нд	20 (34,5)	20 (51,3)	нд
Индекс курения, пачка-лет	23,8±16,7	14,4±17,8	нд	25,6±22,2	26,4±22,5	нд
ОФВ ₁ /ФЖЕЛпост.	0,8±0,1	0,8±0,1	нд	0,7±0,1	0,8±0,3	нд
СКФ, мл/мин/1,73м ²	80,7±29,8	110,1±36,5	0,023	79,0±23,9	74,9±24,6	нд

С фенотипом неэффективная АГТ по сравнению с ГБХ на лечении ассоциированы: мужской пол ($\beta=1,172$, $\chi^2=6,236$, $p=0,013$), САД в ортостазе ≥ 149 мм рт. ст. ($\beta=2,733$, $\chi^2=4,208$, $p=0,040$), БОД ($\beta=1,015$, $\chi^2=6,427$, $p=0,011$), общий холестерин ($\beta=0,350$, $\chi^2=4,105$, $p=0,043$), СНС АД ($\beta \leq -1,581$, $\chi^2 \geq 4,777$, $p < 0,05$).

С фенотипом СНЛ АГ по сравнению с эффективной АГТ ассоциированы: ЧСС в ортостазе $\geq 87,1$ уд. в мин. ($\beta=3,512$, $\chi^2=7,625$, $p=0,006$); САД в ортостазе 141-148 мм рт. ст. ($\beta=3,405$, $\chi^2=8,412$, $p=0,004$).

Обнаружение взаимосвязи между неэффективной АГТ и общим холестерином сыворотки крови, а также с СНС АД представляется значимым. По-видимому, этот факт обусловлен преобладанием в этой группе пациентов с БОД, так как перечисленные показатели были хуже именно у них. И, как упоминалось выше, пациенты с БОД реже принимали статины.

Результаты проспективного наблюдения, анализ конечных точек

Средний срок наблюдения составил от 6 до 39 мес. (29,3±8,0 мес.). Средняя продолжительность наблюдения пациентов в группе АГ без БОД была 30,4±7,4 мес., в группе с БОД - 27,9±8,6 мес. ($p=0,053$). Выбыло 13 пациентов, из них 7 отказались от

дальнейшего участия в исследовании, 4 умерли, 2 поменяли место жительства. В группе АГ без БОД причины смерти ОСН и онкологическое заболевание, в группе АГ с БОД у больных с ХОБЛ - ОСН и прогрессирующая дыхательная недостаточность.

При оценке частоты первичной комбинированной КТ между группами с наличием и отсутствием БОД достоверных различий не получено. При этом частота вторичных и третичных КТ достоверно была выше у пациентов с АГ и БОД.

Всего зарегистрировано 165 КТ (рисунок 3): первичных - 32, вторичных - 57, третичных - 76. В первичную комбинированную КТ вошли: летальные исходы (n=4), острое нарушение мозгового кровообращения (n=1), транзиторная ишемическая атака (n=2), реваскуляризация артерий (n=7), развитие ХСН (n=2), ФП (n=10) и частая желудочковая экстрасистолия (n=4), стенокардия (n=6), стенозирующий атеросклероз нижних конечностей (n=1). При этом у пациентов с АГ и БОД в процессе наблюдения отмечен существенный рост новых случаев фибрилляции предсердий, но различия не достоверны. Количество пациентов с комбинированной первичной КТ в группе АГ без БОД составило 16 (18%), в группе АГ с БОД - 16 (24%), соответственно (p=0,466). Частота первичной КТ была достоверно выше среди мужчин - 35%; среди женщин - 15% (p=0,006). В подгруппе с ХОБЛ частота первичной КТ была достоверно выше, чем в подгруппе с БА – 40% vs 17% (p=0,021).

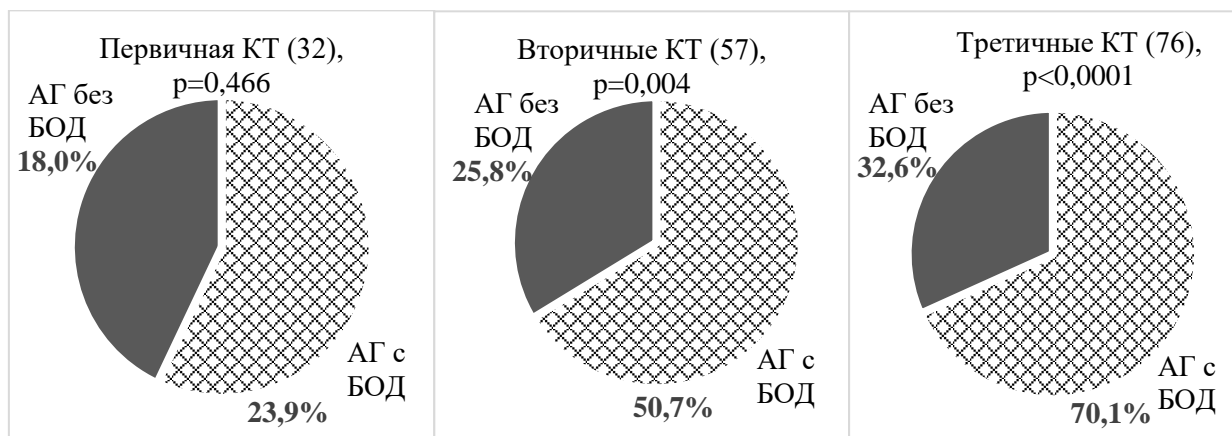


Рис.3 Частота конечных точек у больных АГ с наличием и отсутствием БОД.

Среди вторичных КТ были зарегистрированы: госпитализации в связи с ССЗ/БА/ХОБЛ (n=12/1/2), вызовы СМП (n=14), открытие листка временной нетрудоспособности в связи с ССЗ/БА (n=4/1), гипертонические кризы (n=48), обострение БА/ХОБЛ (n=2/1), пневмония (n=1), развитие или усиление хронической дыхательной

недостаточности (n=20). Вторичных точек в группе АГ без БОД было 23 (26%), в группе АГ с БОД - 34 (50,7%), соответственно (p=0,004).

Среди третичных КТ зарегистрировано: ухудшение течения АГ/БА/ХОБЛ (n=40/23/10), острый бронхит (n=10), вертебробазиллярная недостаточность (n=2), сахарный диабет (n=1), гипергликемическая кома (n=1), трофические язвы голеней на фоне ХСН (n=1), болезни желудочно-кишечного тракта (n=3), склеродермия (n=1), онкологическое заболевание (n=1). Третичных КТ в I и II группах было 29 (33%) и 47 (70%), соответственно, (p<0,0001).

Частота КТ при разных фенотипах АД

Достоверных различий по частоте исходов, включенных в комбинированную первичную, вторичные и третичные КТ при разных фенотипах АД не отмечено (рисунок 4).

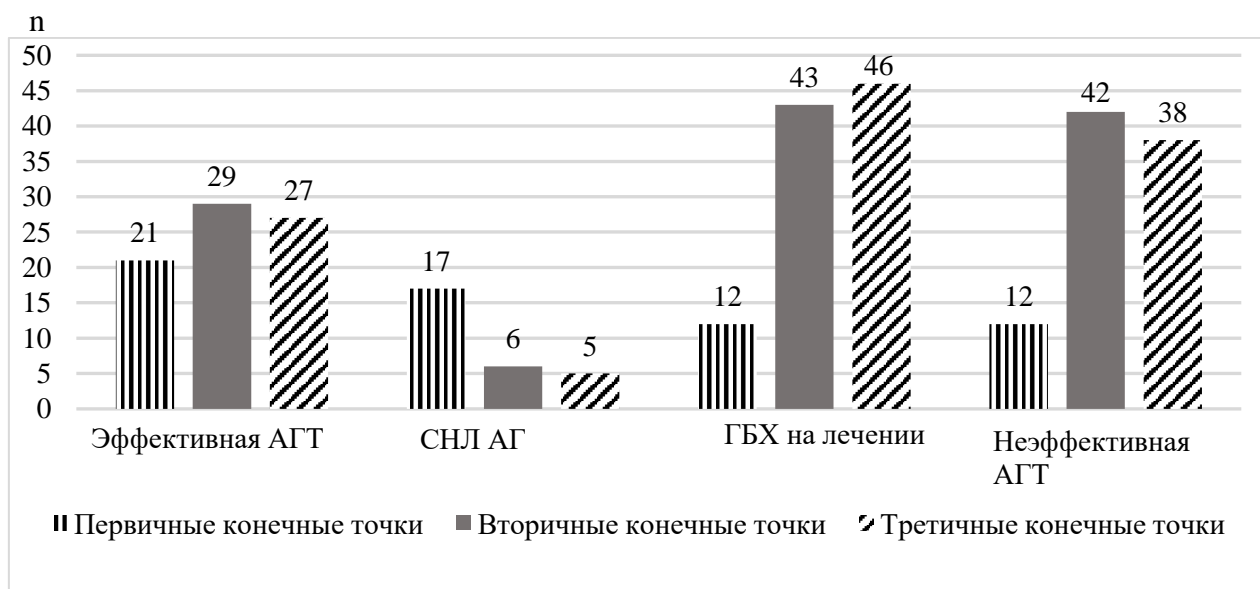


Рис. 4 Частота конечных точек при разных фенотипах АД.

В литературе имеются данные о том, что развитие ССО связано с фенотипами АД. Однако в нашей работе мы эту связь не обнаружили, несмотря на значительное число прогностически неблагоприятных фенотипов именно у больных с АГ и БОД. Возможно, это обусловлено недостаточным числом пациентов, а также коротким сроком наблюдения. Тем не менее этот факт, а также увеличение на визите 3 фенотипа СНЛ АГ, подтверждает необходимость амбулаторного контроля АД у больных АГ с ХОБЛ и БА.

Анализ выживаемости

Оценивали продолжительность наблюдения пациентов до наступления КТ, взаимосвязь характеристик исследуемых пациентов с исходами, вошедшими в КТ, а на финальном этапе - связь КТ с принадлежностью к группе АГ с БОД (рисунок 5).

А. Комбинированная первичная КТ

В анализе выживаемости комбинированная первичная КТ была прямо взаимосвязана с SD ДАДн ($\beta=1,788$, $\chi^2=7,201$, $p=0,007$), уровнем лейкоцитов ($\beta=0,240$, $\chi^2=4,243$, $p=0,039$), обратно связана со СНС ДАД ($\beta= -5,443$, $\chi^2=5,202$, $p=0,023$). При разделении на две группы принадлежность к БОД не вносила вклад в развитие данной КТ, но кривые расходились после 10 месяцев наблюдения (рисунок 5А).

Б. Вторичные КТ

Вторичные КТ оказались значимо отрицательно взаимосвязаны с приемом статинов ($\beta= -1,030$, $\chi^2=5,058$, $p=0,025$). При разделении на две группы роль приема статинов не изменилась, а принадлежность к группе БОД вносила вклад в развитие вторичных КТ ($\beta=0,734$, $\chi^2=5,203$, $p=0,023$), (рисунок 5Б).

В. Третичные КТ

Связь третичных КТ установлена со следующими параметрами: клиническое САД >139 мм рт. ст. ($\beta=0,534$, $\chi^2=4,314$, $p=0,038$), стаж АГ ($\beta=0,027$, $\chi^2=5,265$, $p=0,022$) и СНС ДАД ($\beta= -3,342$, $\chi^2=6,251$, $p=0,012$). При разделении на группы эти показатели потеряли значимость, но принадлежность к группе с БОД вносила вклад в наступление третичных КТ ($\beta=1,082$, $\chi^2=18,415$, $p<0,0001$), (рисунок 5В).

При оценке частоты первичной комбинированной конечной точки достоверных различий между группами не получено. Однако, кумулятивная выживаемость оказалась ниже, а кумулятивный риск наступления конечных точек выше в группе больных АГ и БОД, чем у больных АГ без БОД ($p=0,024$). При этом частота вторичных и третичных конечных точек достоверно выше была у пациентов с АГ и БОД.

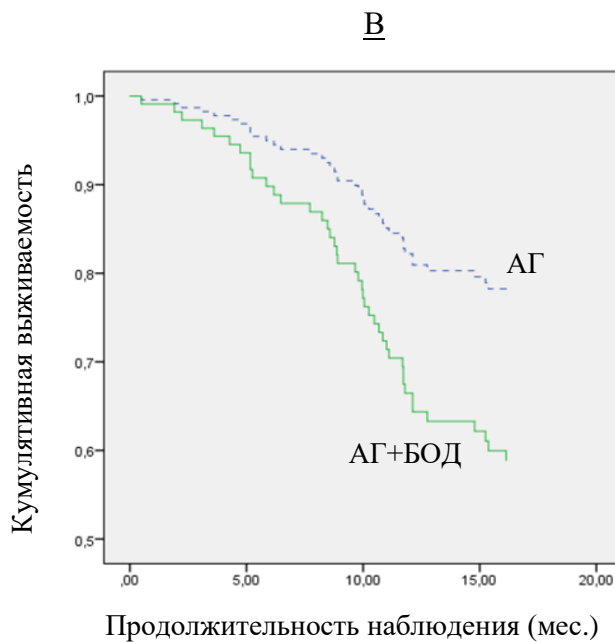
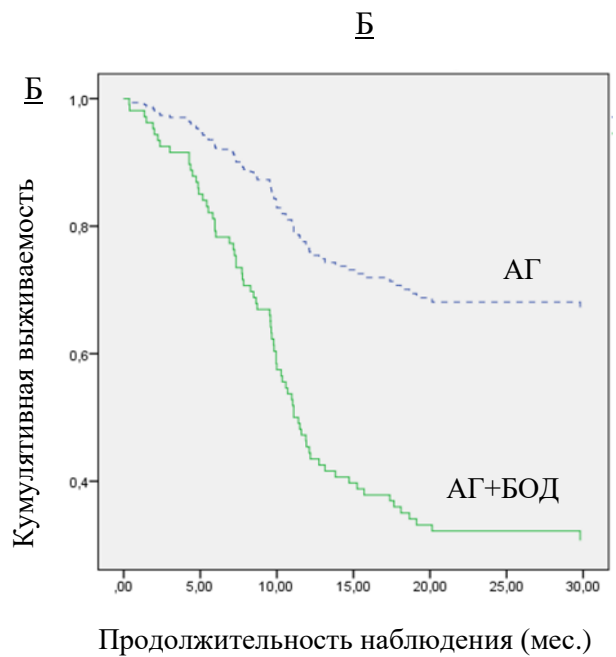
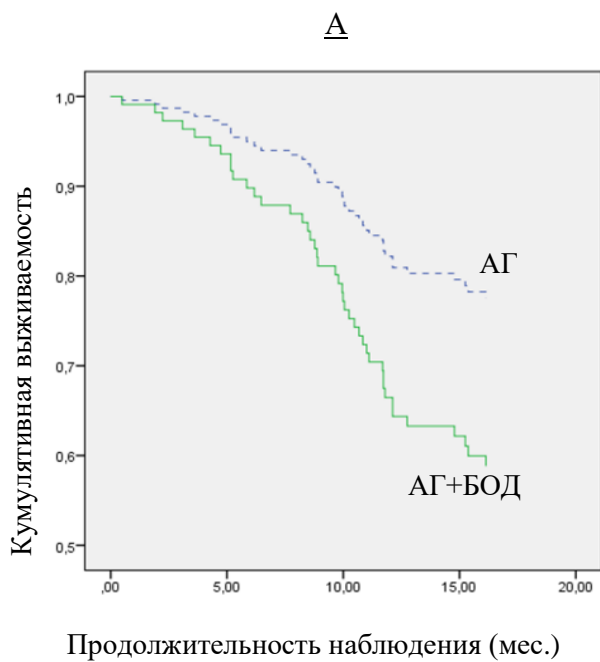


Рис. 5 Выживаемость больных в зависимости от наличия и отсутствия БОД: А – по первичной комбинированной КТ, Б – по вторичным КТ, В – по третичным КТ.

Таким образом, пациенты с АГ и БОД имеют более высокую среднесрочную и долгосрочную ВАД, бóльшую частоту неблагоприятных фенотипов АД. В рутинной амбулаторной практике кардиолога больные АГ с БОД представляют группу более высокого риска неблагоприятных исходов. Поэтому перспективным методом обследования больных АГ с БОД является учет особенностей профиля АД, включая ВАД

и соотношение его результатов, принадлежность к одному из фенотипов АД. Наличие у больных АГ БОД достоверно связано с более серьезным прогнозом.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с артериальной гипертонией, имеющие хронические болезни органов дыхания, при сравнении с больными артериальной гипертонией без болезней органов дыхания, отличаются более высоким клиническим ($p < 0,05$) и амбулаторным артериальным давлением ($p < 0,0001$).

2. У больных артериальной гипертонией с хроническими болезнями органов дыхания по сравнению с больными артериальной гипертонией без болезней органов дыхания повышен ряд показателей долгосрочной вариабельности артериального давления, определенных методом суточного мониторирования ($p < 0,05$).

3. В многофакторном анализе с повышенной вариабельностью систолического артериального давления днем и ночью отрицательно взаимосвязаны объем форсированного выдоха за первую секунду ($p < 0,01$), скорость клубочковой фильтрации ($p < 0,05$).

4. У больных артериальной гипертонией с хроническими болезнями органов дыхания по сравнению с больными артериальной гипертонией без болезней органов дыхания достоверно чаще встречаются прогностически неблагоприятные фенотипы артериального давления: неэффективная антигипертензивная терапия и скрытая неэффективность антигипертензивной терапии (37,3% против 15,7%; 7,5% против 4,5%, соответственно; $p = 0,012$).

5. Факторами, ассоциированными с фенотипом неэффективная антигипертензивная терапия, являются мужской пол, систолическое артериальное давление в ортостазе ≥ 149 мм рт. ст., наличие болезней органов дыхания, уровень общего холестерина крови; фактором, обратно связанным с данным фенотипом – степень ночного снижения диастолического артериального давления ($p < 0,05$).

6. Кумулятивная выживаемость ниже, а кумулятивный риск наступления конечных точек выше у больных артериальной гипертонией с хроническими болезнями органов дыхания. Факторами, ассоциированными в анализе выживаемости с первичной комбинированной конечной точкой (смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт и другие), являются: вариабельность диастолического артериального давления ночью (положительная взаимосвязь), степень ночного снижения диастолического артериального давления (отрицательная взаимосвязь; $p < 0,05-0,0001$); а также уровень лейкоцитов крови.

Взаимосвязь фенотипов артериального давления с исходами в изученной выборке не выявлена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перспективными показателями для научных исследований и, потенциально, для клинической практики, являются следующие параметры variability артериального давления: variability ночного систолического артериального давления; долгосрочная variability систолического артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления.

2. Больные артериальной гипертонией с сопутствующими болезнями органов дыхания нуждаются в тщательном контроле артериального давления, в том числе с помощью суточного мониторирования артериального давления, учитывая высокую частоту неблагоприятных фенотипов артериального давления.

3. Больные артериальной гипертонией с сопутствующими болезнями органов дыхания нуждаются в более тщательном контроле уровня общего холестерина и лейкоцитов крови, ассоциированных с сердечно-сосудистым риском и системным воспалением.

4. Особую группу с наиболее высоким риском неблагоприятных исходов составляют больные артериальной гипертонией с сопутствующими болезнями органов дыхания, имеющие нарушения ритма сердца: отмечен существенный рост новых случаев фибрилляции предсердий. В связи с этим, при диспансерном наблюдении таких больных, целесообразно раннее выявление нарушения ритма сердца с помощью мониторирования электрокардиограммы по Холтеру.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования (Web of Science и Scopus):

1. Смирнова М.И., Горбунов В.М., **Курехян А.С.**, Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д. Различные виды variability артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(6):816-825. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825.

2. Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., **Курехян А.С.**, Кошеляевская Я.Н. Сезонные показатели артериального давления и данные опросников контроля астмы и качества жизни у больных артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(6):831-839. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-831-839.

База данных:

3. **Курехян А.С.**, Смирнова М.И., Кошеляевская Я.Н., Горбунов В.М., Деев А.Д. База данных одномоментного исследования показателей клинического и амбулаторного артериального давления (СМАД и СКАД), спирометрия у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией // Номер регистрации (свидетельства): 2020620881, дата регистрации: 29.05.2020, дата публикации и номер бюллетеня: 29.05.2020. Бюл. № 6. Правообладатель(и): Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тезисы:

4. Смирнова М.И., **Курехян А.С.**, Горбунов В.М., Кошеляевская Я.Н. Бронхиальная астма и ХОБЛ у больных артериальной гипертензией – риск неблагоприятных исходов. X Юбилейная международная конференция «Профилактическая кардиология 2017» (Москва), 15-16 июня, 2017. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(июнь): 24-25.

5. Smirnova M., Gorbunov V., **Kurekhyan A.**, Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N. Factors associated with adverse outcomes in treated hypertensive patients with chronic lower airway diseases. 29th Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Milano (Italy), June 21-24, 2019. Journal of Hypertension. 2019;37:e227.

6. Смирнова М.И., **Курехян А.С.**, Горбунов В.М., Кошеляевская Я.Н. Частота и индивидуальная воспроизводимость фенотипов артериального давления при сопоставлении данных суточного мониторирования и самоконтроля у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями органов дыхания. XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» с научной молодежной школой им. И.Н. Спиридонова ФРЭМЭ'2020 (Владимир-Суздаль), 1-3 июля 2020. Труды 2020. Книга I, секция 1: Методы и средства диагностики и лечения заболеваний, стр. 30-34.