

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Саратовский государственный медицинский университет  
имени В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Ермасова Светлана Александровна**

**КЛИНИКО – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭПИЗОДОВ  
СИМПТОМНОЙ ГИПОТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТОНИЕЙ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Шварц Юрий Григорьевич

Саратов – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА I. ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОТОНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ .....	12
1.1 Артериальная гипертензия и нормальное АД .....	12
1.2 Предельно допустимые нижние границы САД и ДАД .....	12
1.3 Феномен J-образной кривой .....	14
1.4 Что рассматривать как гипотонию? .....	15
1.5 Проявления и прогностическое значение эпизодов гипотонии у пациентов с артериальной гипертензией .....	16
1.6 Вариабельность артериального давления, виды, критерии вариабельности, прогностическое значение .....	18
1.7 Влияние антигипертензивных препаратов на вариабельность АД .....	21
1.8 Клиническое значение СМАД и СКАД в диагностике артериальной гипотензии .....	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	24
2.1 Характеристика обследованных пациентов .....	24
2.2 Методы исследования .....	29
2.3 Методы статистической обработки .....	35
ГЛАВА III ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СЭГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ФАКТОРОВ РИСКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
3.1 Встречаемость СЭГ среди относительно здоровых лиц и пациентов с кардиоваскулярной патологией .....	36
3.2 Взаимосвязь СЭГ с впервые возникшими инсультом или инфарктом миокарда .....	38
3.3 Характеристики СЭГ в зависимости от наличия кардиоваскулярных событий .....	39

3.4	Взаимосвязь возникновения СЭГ с режимом антигипертензивной терапии	42
ГЛАВА IV ВЗАИМОСВЯЗЬ СЭГ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....		45
4.1	Частота встречаемости и характеристики СЭГ по данным СМАД.....	45
4.2	Взаимосвязь наличия СЭГ и учитываемых параметров СМАД.....	46
Резюме:.....		57
ГЛАВА V ВЗАИМОСВЯЗЬ СЭГ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ САМОКОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....		59
5.1	Частота встречаемости и характеристики СЭГ по данным СКАД.....	59
5.2	Взаимосвязь наличия СЭГ с учитываемыми параметрами СКАД.....	61
ГЛАВА VI ВЗАИМОСВЯЗЬ СЭГ С ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ..		68
6.1	Лабораторные характеристики пациентов в зависимости от наличия у них СЭГ.....	68
6.2	Эхокардиографические параметры обследуемых в зависимости от наличия у них СЭГ.....	71
6.3	Психоэмоциональный статус пациентов и выраженность когнитивной дисфункции в зависимости от наличия СЭГ.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		80
ВЫВОДЫ.....		90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		92
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....		93
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....		94
ПРИЛОЖЕНИЯ.....		115

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ВАД – вариабельность артериального давления

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЭХО-КГ - доплерэхокардиография

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КДР - конечно-диастолический размер

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ОГ – ортостатическая гипертензия

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКАД – самоконтроль артериального давления

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СН – стенокардия напряжения

СЭГ – симптомные эпизоды гипотонии

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

MoCa – Монреальская шкала оценки когнитивного статуса

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Артериальная гипертония (АГ) является одним из важнейших модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [16, 117]. Повышенное артериальное давление (АД) связано с риском сердечно-сосудистых событий и смертности в целом [11, 38].

Наряду с этим имеются данные о негативном влиянии и низких цифр АД в отношении сердечно-сосудистых катастроф [33,34,160,168,170]. Очевидно, что у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском имеется J-зависимая кривая АД и кардиоваскулярных исходов [58,72,106,108,155,166,171]. То есть неблагоприятное прогностическое значение имеет как повышение АД, так и его снижение. При этом важны не только средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), но и их транзиторное «падение». Так, ортостатическая гипотензия (ОГ) ассоциирована с развитием острых кардиоваскулярных событий и более тяжелым течением имеющейся сердечно-сосудистой патологии [95]. Постпрандиальная гипотония независимо от других известных факторов риска ассоциирована с мозговыми инсультами [129, 107]. В то же время только в небольшой части случаев указанные причины объясняют возникновение транзиторной гипотонии, в остальном – провоцирующие факторы подобных эпизодов не распознаны [19,28,97]. Кроме того, в ранее выполненных работах не изучалось значение симптомных эпизодов гипотонии (СЭГ), однако можно предположить, что снижение АД, сопровождающееся плохим самочувствием пациента, является проявлением более значимого нарушения кровотока внутренних органов и, вероятно, прогностически неблагоприятно. Причем степень снижения АД, при СЭГ, вероятно, индивидуальна и может зависеть от фоновых заболеваний, поражения органов-мишеней, состояния сосудистого русла, антигипертензивной терапии.

Очевидно, что наличие эпизодов отклонения АД от среднего индивидуального уровня, отражает вариабельность АД в целом. Данный показатель в последнее время приобрел большое значение как независимый фактор неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [15, 146, 180]. Представляет интерес исследовать симптомную транзиторную гипотензию как проявление краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД.

## **Цель исследования**

установить клинико – диагностическое значение симптомной эпизодов гипотензии у пациентов с артериальной гипертонией и различной степенью поражения сердечно-сосудистой системы.

## **Задачи исследования**

У пациентов с артериальной гипертонией:

1. Проанализировать встречаемость симптомных эпизодов гипотонии и изучить их взаимосвязь с факторами кардиоваскулярного риска, клинико-анамнестическими показателями, в том числе с учетом наличия в анамнезе сердечно-сосудистых катастроф.
2. Изучить эпизоды симптомного снижения артериального давления во взаимосвязи с параметрами суточного мониторирования артериального давления у пациентов с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами в анамнезе и без таковых.
3. Оценить эпизоды симптомной гипотонии во взаимосвязи с показателями самоконтроля артериального давления у пациентов с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами и больных с неотягощенным анамнезом
4. Проанализировать признаки поражения сердца и почек у пациентов с эпизодами симптомного снижения артериального давления на основании изучения результатов лабораторных и эхокардиографических исследований.
5. Изучить взаимосвязь симптомных эпизодов гипотонии с показателями психоэмоционального и когнитивного статуса.

## **Научная новизна**

1. Выявлена высокая частота СЭГ у больных АГ и у относительно здоровых взрослых лиц. В основном СЭГ не были связаны с такими триггерами, как ортостаз, прием пищи и прием лекарственных средств.

2. Впервые установлена взаимосвязь СЭГ с показателями вариабельности АД, причем характер взаимосвязи имел существенные различия в группах больных с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами и без таковых.

3. У больных АГ, страдающих СЭГ, выявлены относительно низкие показатели среднего дневного АД, и напротив, повышенные значения пульсового

АД в течение дня. Установленные различия значимо не зависели от особенностей проводимого антигипертензивного лечения.

4. Продемонстрирована ассоциация СЭГ с почечной дисфункцией и со снижением показателей когнитивных способностей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Предложено определение «симптомные эпизоды гипотонии» и выявлена их высокая распространенность.

2. Установлены взаимосвязи СЭГ с некоторыми патологическими кардиоваскулярными состояниями, определены характеристики СЭГ, которые могут быть рассмотрены как предикторы инфаркта миокарда и инсульта.

3. Выделены «органы – мишени», в которых определяются наиболее отчетливые отклонения при СЭГ.

4. В ходе исследования был разработан комплексный подход выявления и оценки СЭГ в совокупности с анамнестическими данными, показателями СМАД, СКАД (самоконтроль артериального давления) и лабораторными характеристиками, который поможет скорректировать план обследования пациентов с АГ, испытывающих СЭГ.

5. Результаты работы позволят дополнить информацию, связанную с оценкой риска возникновения кардиоваскулярных катастроф у пациентов с АГ, выделить группу больных для наиболее активных мероприятий по первичной профилактике у них развития инфаркта миокарда или инсульта.

### **Методология и методы исследования**

Проведено кросс-секционное исследование взаимосвязей. Проверялась гипотеза о наличии взаимосвязи между СЭГ, клинико-анамнестическими характеристиками и инструментально-лабораторными показателями.

Базисом для разработки дизайна исследования были анализ современной литературы, имеющихся методологических подходов к реализации поставленных задач, а также гипотеза об ассоциации СЭГ с функциональными и структурными изменениями сосудов.

Для выявления СЭГ и их характеристик применялся разработанный в рамках работы опросник для выявления симптомной гипотонии (Приложение 1).

В первом этапе работы, проведенном как пилотное исследование, в соответствии с критериями включения/исключения участвовали родственники студентов СГМУ, а также сотрудников Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева, как представители выборки репрезентативной для городских жителей. Опрос пациентов проводился врачом по телефону, анализировалось наличие основных факторов сердечно-сосудистого риска, имеющих кардиоваскулярных заболеваний во взаимосвязи с СЭГ. Для более широкого охвата лиц с сердечно-сосудистой патологией опрошены также пациенты аналогичного возраста, находящиеся на стационарном лечении в отделениях терапии, кардиологии и неврологии, при этом некоторые из них находились в стационаре с острым впервые возникшим кардио- или цереброваскулярным событием. У стационарных больных аналогичные опросники заполнялись в ходе личной беседы с врачом после стабилизации состояния пациента. Опрос касался периода жизни до обострения заболевания и госпитализации. Наличие или отсутствие СЭГ у пациентов клиники анализировалась ретроспективно, до поступления в стационар.

Во второй этап работы согласно критериям включения/исключения подобраны пациенты с артериальной гипертонией, находящиеся на амбулаторном лечении со стабильным течением заболевания. Проводилось суточное мониторирование артериального давления, самоконтроль АД в течение 4-х недель, ДЭХО - КГ, исследование общего, биохимического анализа крови, определение NT - proBNP, исследование когнитивной функции, психо – эмоционального статуса. Проводился сравнительный анализ в группах пациентов с учетом наличия в анамнезе сердечно-сосудистых катастроф.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Симптомные эпизоды гипотонии достаточно частое явление у пациентов с артериальной гипертонией, их наличие может иметь неблагоприятное прогностическое значение в отношении развития инфаркта миокарда и инсульта.

2. У пациентов без кардиоваскулярных катастроф симптомные эпизоды гипотонии, сочетающиеся с относительно невысокой вариабельностью систолического артериального давления, очевидно, являются маркером несостоятельности регуляторных механизмов поддержания артериального давления. При этом отсутствие симптомных эпизодов гипотонии при относительно высоком уровне дневной вариабельности систолического артериального давления свидетельствует о сохранности механизмов ауторегуляции кровотока в жизненно важных органах.

3. Наличие симптомных эпизодов гипотонии может отражаться на функциях органов-мишеней, в частности головного мозга и почек, вне зависимости от выраженности атеросклеротического процесса.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Подобранный контингент участников исследования, достаточный объем выборки, методы анализа первичного материала, применяемые статистические методы, а также согласованность с результатами ранее выполненных работ обеспечивают достоверность полученных результатов. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 8.0.

### **Внедрение результатов**

Полученные результаты используются в ходе лечебной работы отделений кардиологии и терапии Университетской клинической больницы № 1 имени С.Р. Миротворцева, Медико-санитарной части ООО «Газпром трансгаз Саратов», клиники «Семейный доктор», применяются в ходе практических и лекционных занятий со студентам на кафедре факультетской терапии лечебного факультета СГМУ, в научной работе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского.

## **Апробация**

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждались на 50-ой Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного общества терапевтов (Саратов 2019), на Образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019), на съезде Российского национального конгресса кардиологов (Казань, 2020), а также на международном конгрессе Европейского общества кардиологов ESC Congress 2021 – The Digital Experience.

Полученные результаты используются в ходе лечебной работы отделений кардиологии и терапии Университетской клинической больницы № 1 имени С.Р. Миротворцева, Медико-санитарной части ООО «Газпром трансгаз Саратов», клиники «Семейный доктор», используются в ходе практических и лекционных занятий со студентами на кафедре факультетской терапии лечебного факультета СГМУ, в научной работе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского.

## **Степень личного вклада**

Анализ имеющейся литературы по изучаемой теме, планирование дизайна диссертационного исследования, выполнение основных этапов (отбор контингента испытуемых, выполнение клинических и диагностических исследований, статистическая обработка полученных данных), написание текста настоящей диссертации выполнены автором самостоятельно.

## **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Диссертационное исследование согласуется с инициативным планом комплексной темы кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Клиническое, патогенетическое и прогностическое значение экстракардиальных факторов в течении сердечно-сосудистых заболеваний» (регистрационный номер АААА-А18-118101590033-8).

### **Публикация результатов**

По материалам исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, 2 работы в журналах, входящих в базу Scopus.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и включает в себя введение, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 183 источника, в том числе 28 на русском языке и 155 на иностранном. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 15 рисунками.

# **ГЛАВА I. ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОТОНΙΑ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

## **1.1 Артериальная гипертензия и нормальное АД**

Согласно современным представлениям, артериальная гипертензия является одним из важнейших модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений во всех странах мира. Уровень артериального давления коррелирует с риском сердечно-сосудистых событий и смертностью. [11, 15, 24, 34, 88, 93, 164].

Согласно национальным и европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2018 целевыми цифрами АД являются следующие значения. Для большинства групп больных целевое значение САД является менее 140 мм рт.ст. Артериальное давление менее 120/80 мм рт.ст. рассматривается как оптимальное, и констатируется что САД более 130 мм рт.ст. является повышенным [11, 30, 52, 123, 126].

Медикаментозную коррекцию артериального давления рекомендовано назначать уже при уровне АД 130-139/80-89 мм.рт.ст. в случае наличия у пациента сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом или 10-летнего сердечно-сосудистого риска  $\geq 10\%$  [48, 50, 80, 115, 123, 160, 168].

## **1.2 Предельно допустимые нижние границы САД и ДАД**

Следует обратить внимание на отсутствие в клинических рекомендациях данных о нижних границах целевых значений АД для большинства категорий пациентов [30, 33, 49, 109, 115]. В ходе клинических исследований и метаанализов получены следующие эпидемиологические данные о прогностическом значении низких цифр АД [32, 58, 78, 80].

В исследовании TRANSCEND доказана связь САД 140 мм рт.ст. и выше с повышенной частотой исходов всех типов (инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по причине сердечной недостаточности, смерть в результате сердечно-сосудистой патологии и по другим причинам) в сравнении с величиной

САД от 120 до 140 мм рт.ст. В то же время у пациентов с САД ниже 120 мм рт.ст. в период лечения наблюдалось увеличение смерти от сердечно-сосудистой патологии и любых причин в сравнении с пациентами, у которых САД находилось в пределах 120–140 мм рт.ст. Среднее значение ДАД ниже 70 мм рт.ст. в период лечения сопровождалось увеличением вероятности инфаркта миокарда, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и смерти по любым причинам в сравнении с величиной ДАД 70–80 мм рт.ст. При ДАД на уровне около 75 мм рт.ст. наблюдалась самая низкая вероятность кардиоваскулярных событий [31, 61, 79].

Десятилетнее наблюдательное исследование проводилось на американской популяции (всего 689051 человек с АГ и без нее). Было выявлено, что у пациентов с артериальной гипертонией постоянный контроль АД в терапевтическом диапазоне 120-140 мм.рт.ст. сопровождался значимым снижением смертности от всех причин. При стойком сохранении САД в диапазоне выше 140 мм.рт.ст. или при САД 100-120 мм.рт.ст. регистрировалась наиболее высокая смертность [170].

Исследование ONTARGET включало в себя 25588 пациентов с артериальной гипертонией, атеросклерозом или сахарным диабетом и поражением органов-мишеней. При снижении САД ниже 130 мм рт ст регистрировалось прогрессивное увеличение сердечно-сосудистой смертности [137].

В исследовании IDNT участвовало 1590 больных с диабетической нефропатией. Снижение САД ниже 120 мм рт ст было сопряжено с увеличением риска возникновения ХСН и сердечно-сосудистой смертности, ДАД ниже 85 мм рт ст было ассоциировано с увеличением риска развития инфаркта миокарда и смертности от всех причин [98].

В исследованиях G. Güder было показано увеличение риска смерти у больных с ХСН при низком уровне САД. Однако автор подчеркивает, что высокое САД указывает на более раннюю фазу ХСН с сохранной фракцией выброса [149]. Имеются и другие исследования о неблагоприятном влиянии низких значений АД на прогноз у пациентов с ХСН сохранной фракцией выброса [89,162,173].

Исследования ROADMAP, INVEST, включавшие в себя больных с сахарным диабетом 2 типа, также подтвердили наличие зависимости между низкими показателями САД и коронарными событиями [151,169]. Имеются и другие исследования подтверждающие негативное влияние относительно низких цифр АД в отношении неблагоприятных исходов у пациентов с СД [72,104,148].

Изучалась взаимосвязь между уровнем АД и смертностью у пожилых людей. Выявлено наличие отрицательного эффекта от агрессивного снижения САД в виде увеличения общей смертности, также сделан вывод о том, что общая и сердечно-сосудистая смертность увеличивались у пациентов с низким диастолическим АД (<75 мм рт. ст) [82].

Необходимо отметить, что большая часть этих исследований проводилась в группах высокого риска. В отношении пациентов низкого и среднего уровня кардиоваскулярного риска фактически рекомендуется применять тактику «чем ниже, тем лучше» [11, 30].

### **1.3 Феномен J-образной кривой**

Эксперты пришли к выводу, что прогностическая польза от снижения АД имеет вид J-образной кривой. То есть преимущества от снижения САД или ДАД до низких значений будут меньше, чем от их снижения до средних цифр. Также ряд крупных метаанализов подтверждает наличие J-кривой в отношении коронарных событий, САД и ДАД, и не выявляют такой зависимости между САД и инсультами [51, 108, 109, 155, 166, 171].

Наличие J-феномена можно объяснить с физиологической точки зрения. Имеется порог как низкого, так и высокого АД, необходимый для ауторегуляции кровообращения внутренних органов. В отношении коронарного кровотока известно, что наполнение коронарных сосудов происходит за счет перфузионного давления, которое определяется как разница между диастолическим давлением в аорте и конечным диастолическим давлением в левом желудочке. В случае падения коронарного перфузионного давления ниже 40-50 мм рт ст, ток крови в коронарных артериях во время диастолы снижается [106]. Owens в своей работе выделил

ишемию миокарда, индуцированную гипотонией. Ишемия диагностировалась как эпизоды депрессии ST-сегмента не менее 1 минуты на фоне снижения АД (по данным СМАД). При этом как безболевая, так и симптомная ишемия возникали преимущественно на фоне снижения ДАД [125].

Имеются и другие работы, указывающие на неблагоприятное прогностическое значение низких цифр артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца [46, 58, 87, 141]

Церебральное перфузионное давление определяется по формуле: ЦПП= (среднее артериальное) давление – ВЧД (внутричерепное давление) – ЦВД (центральное венозное давление). Сосуды головного мозга реагируют на изменения ЦПП вазоконстрикцией или вазодилатацией. Мозговой кровоток обладает высокой способностью к ауторегуляции. При колебаниях среднего артериального давления от 60 мм рт ст до 140 мм рт ст, а при артериальной гипертензии и при более высоких величинах, мозговой кровоток остается постоянным [5, 47, 60].

Таким образом, с учетом данных фундаментальной науки и клинических исследований избыточное снижение АД у больных с АГ потенциально опасно. При этом данные клинических исследований показывают неблагоприятное прогностическое значение средних показателей САД и ДАД.

#### **1.4 Что рассматривать как гипотонию?**

Согласно европейским рекомендациям, по артериальной гипертензии САД ниже 120 мм рт ст и ДАД ниже 80 мм рт ст расценивается как оптимальное. Вопрос о нижних границах оптимального АД остается открытым [2]. Применяются различные критерии артериальной гипотензии. Как ориентир, можно использовать цифры, полученные P.D. Owens и E.T.O'Brien в популяционном исследовании AIBS на основании суточного мониторирования артериального давления [40]. Нижние границы АД в зависимости от возраста и пола представлены в таблице 1.

Таблица 1

<b>Пол и возраст.</b>	<b>Нижние границы нормальных средних</b>	<b>Нижние границы нормальных средних показателей АД ночью (систолическое/диастолическое, мм рт.ст.)</b>
Мужчины моложе 50 лет	108/65	90/48
Мужчины старше 50 лет	108/68	87/50
Женщины моложе 50 лет	100/60	84/45
Женщины старше 50 лет	90/60	84/49

Но, очевидно, что определенного уровня артериального давления недостаточно, чтобы расценить данное состояние патологическим. Авторы ряда зарубежных публикаций предлагают считать гипотензией состояние с любым уровнем АД, которое ниже нормального для данного индивидуума [45, 103, 158].

### **1.5 Проявления и прогностическое значение эпизодов гипотонии у пациентов с артериальной гипертензией**

При распространении в клинической практике метода суточного мониторирования артериального давления обнаружено, что у пациентов со стойкой гипертензией нередко имеют место кратковременные эпизоды падения артериального давления, патогенез и причины которых до конца не ясны [18, 19, 25].

Является ли низкое АД следствием избыточного медикаментозного воздействия или отражением тяжести поражения органов-мишеней остается не ясным, также, как и не до конца понятно, может ли быть эпизод гипотонии самостоятельным фактором риска неблагоприятных исходов. Очевидно лишь, что подобные эпизоды могут быть весьма опасны.

Можно предположить, что эпизоды гипотонии, сопровождающиеся симптоматикой, являются проявлением более значимого нарушения

ауторегуляции кровотока внутренних органов и, прогностически не благоприятны. Определенно, что уровень снижения АД, сопровождающийся плохим самочувствием пациента, индивидуален и может зависеть от фоновых заболеваний, степени поражения органов-мишеней, состояния сосудистого русла. Среди вариантов краткосрочного снижения АД наиболее изучены ортостатическая и постпрандиальная гипотензия. Есть данные о связи данных эпизодов с риском смерти [86, 96, 107, 131, 132].

Доказано что ОГ достаточно распространена и ассоциирована с развитием инсульта, нефатальных кардиоваскулярных событий, более тяжелым течением ХБП [12, 96, 124]. Транзиторная гипотония, возникающая после приема пищи, наблюдается у пациентов с СД, при органических заболеваниях нервной системы [35, 128, 130]. Постпрандиальная гипотония независимо от других известных факторов риска ассоциирована с бессимптомным лакунарным инфарктом головного мозга [129]. СЭГ, связанные с физическими нагрузками, могут быть проявлением коронарной недостаточности и также иметь неблагоприятное прогностическое значение [68, 102].

Преходящая артериальная гипотензия у больных с гипертонической болезнью изучалась также в ряде работ. Так, К.В. Протасов и В.Б. Боронова обследовали 260 больных (средний возраст –  $73,2 \pm 7,3$  года). Эпизоды гипотонии анализировались по данным СМАД в сопоставлении с дневниками самочувствия пациентов. Большинство случаев гипотензии возникали во время бодрствования и не сопровождались какими-либо симптомами. Среди клинических проявлений отмечены тяжесть в голове, головная боль, головокружение, кардиалгия, одышка, головная боль в сочетании с кардиалгией. Однако по результатам исследования К.В. Протасова и В.Б. Бороновой только 9 % эпизодов гипотензий возникали при переходе в ортостаз, 5 % были связаны с приемом пищи, 19 % - во время физической нагрузки. В остальных случаях причина и механизм развития гипотензивного эпизода не выяснены. В группе больных с транзиторными эпизодами гипотонии обращало внимание преобладание следующих признаков:

увеличенный объем талии, повышенный уровень холестерина, большая масса миокарда левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая болезни почек скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин [18, 28].

Серова Д.В. изучала клиническое и прогностическое значение транзиторной артериальной гипотензии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Определялась частота эпизодов артериальной гипотензии на основании показателей СМАД. Выявлено, что у пациентов с ХСН наблюдается высокая частота транзиторной артериальной гипотензии, у них достоверно чаще имеется хроническая болезнь почек, увеличено время распространения пульсовой волны. Наличие эпизодов транзиторной гипотензии ассоциировано с неблагоприятным двухлетним прогнозом в отношении риска развития нефатального инфаркта миокарда [19].

Барыкина И.Н. в своей кандидатской диссертации анализировала соотношение индекса гипотонии, определяемого при СМАД, и качества жизни у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Выявлено, что у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией отмечается увеличение эпизодов артериальной гипотонии в ночные часы на 20.9% ( $p < 0.05$ ), в сравнении с более молодыми пациентами, что сопровождается ухудшением качества жизни, определяемого на основании стандартных опросников. Назначение амлодипина и продленных форм нифедипина в качестве монотерапии снижает индекс гипотонии по ДАД у этой группы пациентов соответственно на 16.7% и 34.7% ( $p < 0.05$ ). Это сопровождается улучшением качества жизни [1].

### **1.6 Вариабельность артериального давления, виды, критерии вариабельности, прогностическое значение**

Наличие эпизодов гипотонии у пациентов с артериальной гипертензией, очевидно, отражают высокую вариабельность артериального давления, то есть отклонения АД от средних значений.

Вопрос суточной вариабельности артериального давления (ВАД) давно освещается в литературе [42, 87, 99].

Степень вариабельности при СМАД выражают стандартным отклонением от среднего (SD) [7]. Усугубление поражения органов-мишеней и частота нежелательных исходов коррелировали с суточной вариабельностью АД [71, 136, 147, 154]. Прогностическое значение суточной вариабельности АД вне зависимости от средних показателей в отношении риска сердечно-сосудистой смертности было показано исследованием PAMELA [111]. Дневная вариабельность САД, разница между дневным и ночным САД наряду с возрастом, курением, глюкозой крови натощак явились значимыми факторами развития каротидного атеросклероза у больных с первичной артериальной гипертензией [146].

В дальнейшем внимание исследователей сосредоточилось на долгосрочной вариабельности АД. Долгосрочная ВАД — это отклонения АД от среднего уровня в течение длительных промежутков времени (*visit-to-visit variability*). Этот вид ВАД определяется как SD или как коэффициент вариации (CV), который высчитывается как отношение SD к M, где M - среднее значение АД. Позже для описания ВАД «от визита к визиту» был выведен более точный коэффициент VIM (*variation independent of mean*), не зависящий от уровня среднего АД [73]. Вариабельность АД в разные дни (*day-to-day variability*) рассчитывается как SD отдельно для утреннего и вечернего периодов [138].

В 2010 г появились результаты исследования ASCOT, в котором проанализировано влияние различных видов вариабельности АД на вероятность развития инсульта и инфаркта миокарда [135]. Межвизитная вариабельность САД оказалась предиктором сердечно-сосудистых катастроф и инсульта, вне зависимости от среднего уровня САД. Похожие результаты были получены и при анализе вариабельности ДАД, хотя их проспективное значение было ниже в сравнении с САД. Показано, что вариабельность АД увеличивалась с возрастом, была выше у больных сахарным диабетом, женщин, курильщиков, при наличии фибрилляции предсердий, инсульта и транзиторной ишемической атаки в анамнезе. Межвизитная вариабельность АД в сравнении с краткосрочной явилась более сильным предиктором сердечно-сосудистых исходов [84, 174, 176, 179].

Помимо корреляции вариабельности АД с цереброваскулярными и кардиоваскулярными событиями также были выявлены и другие взаимосвязи. Среднесрочная вариабельность, то есть вариабельность АД в разные дни при СКАД коррелирует с микроальбуминурией и повышением ВНР. Межвизитная вариабельность САД является независимым фактором риска прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом и без него [43,101,175, 178]. У пациентов с сахарным диабетом и нефропатией межвизитная вариабельность артериального давления ассоциирована с тяжелыми исходами болезни почек [177]. Межвизитная вариабельность АД является предиктором смерти у пациентов, подвергшихся процедуре коронарного вмешательства с постановкой стента с лекарственным покрытием [180]. Высокая вариабельность артериального давления повышает риск возникновения деменции, в том числе болезни Альцгеймера. Авторы проводили пятилетнее наблюдательное исследование в популяции японцев (всего около 1600 пациентов, средний возраст 71 год) и выявили более чем двукратное повышение вероятности развития болезни Альцгеймера и трехкратное повышение вероятности возникновения деменции в следствие васкулярных причин у пациентов с высокой вариабельностью артериального давления, выявленной в ходе самостоятельного домашнего мониторинга АД. Исследователи подчеркивают преимущества и большую репрезентативность цифр АД, полученных при самостоятельном измерении АД пациентом в сравнении с офисными цифрами артериального давления [69,156].

Когда обсуждают границы и целевые уровни АД и ссылаются при этом на показатели и результаты крупных клинических исследований, следует учитывать, что речь идет об усредненных значениях. Тогда как индивидуальные значения больных, составляющих подгруппу, где был достигнут «успех», отличались от средних. В ряде случаев – значительно.

Так в исследованиях ACCORD и SPRINT сравнивалась агрессивная тактика снижения АД со стандартной. В этих исследованиях несмотря на схожие средние значения САД в группах интенсивной терапии получены разные результаты по

конечным точкам. Тактика интенсивной терапии для снижения САД принесла положительный результат в отношении кардиоваскулярных исходов в исследовании SPRINT, чего не было достигнуто в ACCORD. При последующем анализе показано, что стандартное отклонение достигнутых цифр САД, как показатель межвизитной вариабельности, в группе интенсивного и стандартного лечения составило 8.8 мм рт ст и 8.2 мм рт ст соответственно в ACCORD, 6.7 мм рт ст и 5.9 мм рт ст в исследовании SPRINT. Таким образом, в группах интенсивного лечения в этих исследованиях было разное количество пациентов с высокой степенью вариабельности – 8.1% в ACCORD, 1.2% в SPRINT. Оба протокола показали, что пациенты с высокой вариабельностью САД имеют более тяжелое нарушение почечной функции, высокий кардиоваскулярный риск, старше по возрасту и большее САД при рандомизации. При оценке тактики агрессивного снижения АД в группах пациентов с одинаковой вариабельностью САД существенных отличий по частоте возникновения конечных точек в обоих исследованиях не выявлено [145, 161].

### **1.7 Влияние антигипертензивных препаратов на вариабельность АД**

Учитывая имеющиеся данные, возникает вопрос о вариабельности АД как о мишени воздействия гипотензивных препаратов и пути уменьшения риска возникновения сердечно-сосудистых событий и других неблагоприятных явлений. Крупный мета-анализ провёл A.Webb с соавторами, где сравнивал влияние монотерапии различными классами гипотензивных препаратов на вариабельность АД в сравнении с плацебо. Было показано, что дигидропиридиновые антагонисты кальция и петлевые диуретики достоверно снижали межвизитную вариабельность САД по сравнению с плацебо [77]. В исследовании X-CELLENT, в которое было включено 577 пациентов, сравнивалось влияние на суточную вариабельность АД, измеренную с интервалом в 3 месяца, амлодипина, индапамида-ретард, кандесартана и плацебо. Все активные препараты вызывали гипотензивный эффект, но только индапамид-ретард и амлодипин достоверно снижали суточную вариабельность [40,75]. Наибольший интерес представляет влияние

комбинированной гипотензивной терапии на долгосрочную вариабельность артериального давления. Добавление к уже имеющейся гипотензивной терапии антагонистов кальция достоверно снижало вариабельность САД, другие классы гипотензивных препаратов не показали такого эффекта [153]. Y. Matsui и соавторами изучали вариабельность, подсчитанную на основании данных АД самостоятельного измеряемого пациентами. Было выяснено, что добавление антагониста кальция азелнидипина к лечению олмесартаном приводило к большему снижению вариабельности АД и ЧСС, чем добавление гидрохлортиазида при схожем снижении средних цифр АД. Также была показана взаимосвязь снижения вариабельности АД со снижением скорости пульсовой волны, оцененной прибором SphygmoCor, на фоне лечения азелнидипином [67]. Если рассматривать антагонисты кальция как препараты, снижающие вариабельность АД, то возникает вопрос, имеются ли различия в частоте возникновения клинически значимых эпизодов гипотонии у пациентов, принимающих и не принимающих, кальциевые антагонисты.

### **1.8 Клиническое значение СМАД и СКАД в диагностике артериальной гипотензии**

Для оценки наличия и выраженности гипотензивных реакций по данным СМАД существует ряд разработанных показателей – параметры «нагрузки пониженным АД». К ним относятся индекс времени (процент времени, в течение которого АД было ниже предельно допустимого уровня) и индекс площади гипотонии (площадь фигуры, ограниченная сверху линией порогового АД, снизу – кривой АД пациента [8]. Отрицательное значение чрезмерного снижения АД у пациентов с АГ по данным СМАД показано в ряде исследования [64, 133]. При этом четкие нормативы для индексов нагрузки гипотонии не разработаны [36, 74]. Кроме того, выявляемость гипотонии при СМАД не всегда коррелирует с результатами измерения АД на визите и самоконтролем АД [122, 159].

Трудности с использованием показателей СМАД для оценки гипотонии связаны также и с тем, что при расчете данных показателей в качестве пороговых

значений АД, используются заданные в настройках прибора СМАД значения, не учитываются индивидуальные средние значения САД и ДАД. Ограничение использования данных показателей также обусловлено с наличием поправки на ночной и дневной период времени, низкой воспроизводимостью данных параметров при повторных исследованиях. Следует отметить, что каких – либо критериев методических подходов для выявления гипотонии при СКАД не разработано [81, 133]. Таким образом, можно сделать вывод, что имеющиеся в настоящее время инструменты для контроля артериального давления не обладают четким алгоритмом по выявлению избыточного снижения АД, клинически значимых эпизодов транзиторной гипотензии у пациентов с АГ.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика обследованных пациентов

Исследование проводилось в два этапа.

Первый этап был проведен как пилотное исследование, целью которого было проанализировать частоту возникновения СЭГ у пациентов с артериальной гипертонией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых лиц; выявить возможные взаимосвязи с кардиоваскулярными факторами риска, наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие инфаркта миокарда и ишемического инсульта (в анамнезе или на момент опроса) анализировалось как по отдельности, так и как компоненты комбинированного сердечно-сосудистого события.

Выполнен формализованный опрос среди лиц от 40 до 75 лет. В исследовании приняли участие 392 человека. Из общего числа обследованных 223 были родственниками студентов СГМУ, а также сотрудников Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева, проживающими в г. Саратове и согласившимися на участие в исследовании. При отборе лиц для испытания родственники респондентов (студенты и врачи) ориентированы на то, чтобы предоставить контакты людей в возрасте от 40 до 75 лет, имеющих желание участвовать в опросе, а не страдающих какой – либо сердечно-сосудистой патологией, при отсутствии признаков деменции и явно выраженной когнитивной дисфункции. С учетом вышесказанного можно считать, что выборка подобрана эмпирическим путем и является репрезентативной для городских жителей. Опрос обследуемых проводился врачом по телефону.

Для более широкого охвата лиц с сердечно-сосудистой патологией опрошены пациенты аналогичного возраста, находящиеся на стационарном лечении в отделениях терапии, кардиологии и неврологии, согласившиеся участвовать в опросе и не имеющие явных признаков деменции и когнитивной дисфункции.

Опрошено 169 пациентов, при этом 95 из них находились в стационаре с острым впервые возникшим кардио - (60 пациентов) или цереброваскулярным событием (35 пациентов). У стационарных больных опросники (см. методы) заполнялись в ходе личной беседы с врачом после стабилизации состояния пациента. Опрос касался периода жизни до обострения заболевания и госпитализации. Пациенты, обследованные в клинике, также были сопоставимы по основным клиническим характеристикам с контингентом подобных исследований, касающихся вариабельности АД.

Таким образом, часть испытуемых находилась в стационаре с кардиоваскулярной патологией, другие же являлись представителями жителей города. Считаем корректным сравнивать данные выборки, так как информация о наличии или отсутствии СЭГ у пациентов клиники анализировалась ретроспективно, до поступления в стационар. Отобранный контингент обследуемых достаточен для проведения пилотного исследования.

Все процедуры исследования одобрены к локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, участники ознакомились с информированным согласием пациента и подписали его.

Основные характеристики всех обследованных участников описаны в таблице 2. Представлена как общая характеристика участников исследования, так и характеристика по группам (родственники и пациенты стационара).

Также учитывалась регулярность антигипертензивной терапии у испытуемых с АГ. Все пациенты были разделены на 3 группы: 158(52,0%) придерживались регулярного режима лечения антигипертензивными препаратами, 82(27,0%) принимали их эпизодически и 64(21,0%), несмотря на наличие гипертензии, вообще не принимали препаратов, снижающих АД. Для пациентов, опрошенных в стационаре, учитывался режим антигипертензивной терапии до госпитализации.

Таблица 2

## Основные клинические характеристики групп обследованных

Характеристики	Родственники, M±SD, n (%)	Пациенты стационара, M±SD, n (%)	Все обследуемые, M±SD, n (%)
Средний возраст (лет)	58.6±11.6	63.6±11.2	60.7±11,2
ИМТ (индекс массы тела)	29.3 ±5.5	30.3±5.2	29.7 ±5,4
Мужчины	76 (34.1)	75 (44.4)	151(38.5)
Женщины	147 (65.9)	94 (55.6)	241(61.5)
Артериальная гипертония	135 (60,5) *	169 (100)	304(77,6)
Стенокардия напряжения	75 (33,6) *	98 (58,0)	173(44,1)
ХСН	82(36,8) *	122(72,2)	204(52,0)
Инфаркт миокарда (острый или в анамнезе)	22(9,9) *	77(45,6)	99(25,3)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	0 (0)	8(4,7)	8(2,0)
Ишемический инсульт (острый или в анамнезе)	15 (6,7) *	51(30,2)	66(16,8)
Комбинированное сердечно-сосудистое событие	32(14.3) *	126(74.6)	158(40.3)
Сахарный диабет	24 (10.8) *	60 (35.5)	84(21,4)
Ожирение	88 (39.5)	86 (50.9)	174(44.4)
Курение	23(10,3)	25(14,8)	48(12,2)

\*- p&lt;0.05.

Задачей второго этапа исследования было оценить СЭГ во взаимосвязи с параметрами СКАД и СМАД, проанализировать признаки поражения сердца и

почек у пациентов с эпизодами симптомного снижения АД, изучить взаимосвязь СЭГ с психоэмоциональным и когнитивным статусом больных АГ.

Включено 102 пациента с артериальной гипертонией, все они амбулаторно наблюдались в отделении кардиологии Университетской клинической больницы № 1 имени С.Р. Миротворцева. Все процедуры исследования были одобрены к проведению локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Участники исследования ознакомились и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, после чего проведена их оценка на предмет критериев включения/невключения.

Основными критериями включения были:

- подписанное информированное согласие перед вступлением в исследование
- возраст от 40 до 75 лет.
- наличие АГ
- адекватное и стабильное лечение АГ на протяжении предшествующих 3 месяцев
- стабильное состояние на момент обследования, отсутствие обострения кардиоваскулярной и другой имеющейся патологии

Основными критериями исключения являлись:

- наличие любой формы фибрилляции предсердий и других гемодинамически значимых аритмий
- наличие каких-либо очевидных причин снижения АД (травмы, обезвоживание, передозировка лекарств, гипотония после приема нитратов и т. п.).
- сниженная фракция выброса (менее 50 %)
- декомпенсация ХСН, III и IV ФК ХСН, острая недостаточность кровообращения

- пациенты с высоким классом стенокардии напряжения (III, IV ФК Канадское сердечно-сосудистого общество)
- гемодинамически значимые поражения клапанов сердца
- гемодинамически значимые поражения крупных сонных артерий
- атриовентрикулярные блокады сердца 2 и 3 степени
- имеющиеся данные за вторичную артериальную гипертензию
- психические расстройства
- инсульт, соответствующий 4–5 баллам по модифицированной шкале Рэнкина [44]
- тяжелая энцефалопатия любого генеза
- онкологические заболевания и другая тяжелая патология, способная повлиять на АД
- госпитализация по поводу острого кардио- или цереброваскулярного события менее, чем за 2 месяца до момента осмотра
- злоупотребление алкоголем или наркотическими и психоактивными препаратами в настоящее время или в анамнезе

Контингент исследуемых распределён по двум группам: с «неосложнённой» АГ (отсутствие в анамнезе инфарктов миокарда и/или инсультов,) и с «осложнённой» АГ (пациенты, перенесшие инфаркты миокарда или мозговые инсульты). Мы посчитали целесообразным объединить в одну группу пациентов с инфарктом миокарда и инсультом. Показано, что в большинстве случаев пациенты имеют сочетанное атеросклеротическое поражение сосудов коронарного и мозгового бассейнов, так как в основе этих состояний лежат общие этиологические и патогенетические механизмы, в первую очередь атеросклероз и артериальная гипертензия [6, 9, 20]. Предварительный анализ полученных данных в отношении СЭГ показал отсутствие значимых различий между подгруппами с инфарктом и инсультом в анамнезе. Таким образом, объединение пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и инсультом в одну группу, позволяет выделить их как

когорту лиц с выраженными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки.

Для корректного статистического анализа подобрано примерно одинаковое количество пациентов с СЭГ и без таковых в группы с «неосложненной» и «осложненной» АГ.

Сравнительный анализ проводился среди пациентов с «неосложненной» и «осложненной» АГ, в зависимости от наличия у них СЭГ.

Характеристика пациентов с осложненной и неосложненной АГ представлена в таблице 3.

**Таблица 3**

**Основные характеристики групп обследуемых с осложненной и неосложненной АГ**

Характеристики	Пациенты с неосложненной АГ, n= 56, n (%)	Пациенты с осложненной АГ, n=46, n (%)
Средний возраст (лет), M±SD	65,8±8,2	65,7±6,4
Мужчины, n (%)	26(46,4)	25(54,3)
Женщины, n (%)	30(53,6)	21(45,7)
Стенокардия напряжения, n (%)	18(32,1)	32(69,6) *
ХСН, n (%)	24(42,8)	31(67,4) *
СД, n (%)	11(19,6)	17(36,9) *
Ожирение, n (%)	41(73,2)	36(78,3)

Примечания: \*- значимость различий между группами пациентов с осложненной и неосложненной АГ,  $p < 0,05$ .

## **2.2 Методы исследования**

Первый этап работы выполнен как пилотное кросс-секционное исследование (исследование взаимосвязей). Сбор информации осуществлялся путем анкетирования. Модифицированный нами опросник Говарда использовался для выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска. Модификация

опросника заключалась во включении дополнительных пунктов о регулярности антигипертензивной терапии и наличии симптомов ИБС и сердечной недостаточности [57]. Наличие АГ расценивалось с учетом ранее установленного врачом диагноза «артериальная гипертония», результатов ответа в опроснике. Для верификации у пациентов симптомов стенокардии напряжения использовался опросник Роуза [152]. Для выявления СЭГ применялся разработанный нами опросник включавший в себя вопросы о наличии СЭГ, их частоте, уровне артериального давления и клинических проявлениях (приложение 1),.

Под СЭГ подразумевались эпизоды «падения» САД ниже индивидуальных средних значений более чем на 15 мм, зафиксированные пациентом ранее при самостоятельном измерении в домашних условиях и сопровождающиеся значимым ухудшением самочувствия (явные преходящие неприятные ощущения в голове, головокружение, дискомфорт в области сердца, общая слабость) длительностью более 10 минут. Такой подход был выбран исходя с одной стороны из важности САД как параметра, с другой, из того, что больные существенно лучше запоминают САД, как показало наше предварительное исследование.

Родственники студентов и врачей опрошены по телефону, с пациентами стационара опросник заполнялся в ходе личной беседы с врачом.

Второй этап работы выполнен так же, как кросс-секционное исследования (исследование взаимосвязей).

В ходе беседы с пациентами, объективного осмотра и анализа медицинской документации были собраны демографические данные, информация об имеющихся факторах кардиоваскулярного риска и сердечно – сосудистых заболеваниях, курении в настоящее время и в недавнем прошлом. Учитывалось наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта. Как и в предыдущем разделе работы, данные состояния анализировались как компоненты комбинированного сердечно-сосудистого события для увеличения статистической мощности исследования.

Функциональный класс стенокардии напряжения определялся на основании переносимости пациентом физической нагрузки согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества [165]. Для определения ФК недостаточности кровообращения применялась классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, а также при помощи теста с 6-минутной ходьбой. Результат теста более 551 м предполагал отсутствие признаков сердечной недостаточности [65].

Для выявления СЭГ также использовался разработанный опросник, включавший в себя вопросы о наличии СЭГ, их частоте, уровне артериального давления и клинических проявлениях (приложение 1). Распределение пациентов в группу с СЭГ или без таковых осуществлялось на основании именно опросника, а не результатов СМАД или СКАД, так как контроль АД проводился в ограниченный промежуток времени и характерные для пациента СЭГ могли не возникнуть в течение этого периода.

Фиксировалась вся терапия, используемая пациентами (табл. 4). Все пациенты принимали стабильные, подобранные лечащим врачом дозы антигипертензивных препаратов. Учитывались классы препаратов, а также дозы лекарств, которые в соответствии с инструкциями к препарату подразделялись следующим образом, «минимальные», то есть начальные - рекомендованные для начала терапии, «максимальные» и «средние», занимающие промежуточное положение [30].

Таблица 4

**Группы принимаемых препаратов у пациентов с осложненной и  
неосложненной АГ**

Группа антигипертензивных препаратов	Пациенты с неосложненной АГ, %		Пациенты с осложненной АГ, %	
	СЭГ Нет, % (n=30)	СЭГ Есть, % (n=26)	СЭГ Нет, % (n=20)	СЭГ Есть, % (n=26)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	60,0	61,5	65,0	65,4
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	26,7	38,5	35,0	34,6
Диуретики	33,3	26,9	45,0	30,8
Блокаторы медленных кальциевых каналов	43,3	42,3	55,0	57,7
Бета – блокаторы	40,0	30,8	65,0	61,5*
Другие антигипертензивные (альфа блокаторы, препараты центрального действия)	16,7	11,5	20,0	15,4
Статины	36,7	42,3	65,0	61,5*
Антиагреганты	26,7	38,5	100,0	100,0*

\*- статистически значимые различия между группами с осложненной и неосложненной АГ (p<0.05).

Выполнялось исследование общего, биохимического анализов венозной крови. Забор крови осуществлялся натощак. В биохимическом анализе определялись креатинин, мочеви́на, калий, натрий, моче́вая кислота, глюкоза, показатели липидного спектра, расчет скорости клубочковой фильтрации производился по формуле СКД-ЕРІ. Исследование проводилось с помощью анализатора MultiscanAscent (ThermoLabsystems, Финляндия). Значение NT-pro-BNP определялось на аппарате CardiacReader.

Всем пациентам выполнялась трансторакальная Доплер ЭХО – КГ на аппарате Phillips HD 11 XE (Нидерланды) по стандартной методике, фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), рассчитывали по формуле Simpson [142].

Всем испытуемым проводилось СМАД. Использовался суточный регистратор АД BR-102 plus фирмы SchillerAG, Швейцария. Технические характеристики прибора позволяли регистрировать АД аускультативным и осциллометрическим методом. Измерения производились каждые 15 минут днем и каждые 30 минут ночью. При анализе учитывались средние, максимальные и минимальные значения САД, ДАД, ЧСС. Определялась дневная и ночная ВАД, подсчитанная как стандартное отклонение от среднего. Верхними допустимыми пределами variability АД приняты значения для САД 15/15 мм рт ст, для ДАД 14/12 мм рт. ст.(день/ночь) [30]. Также определялось среднее АД с использованием формулы  $AD_{\text{среднее}} = ДАД + (САД - ДАД)/3$ . Перед установкой монитора пациент информирован о ходе исследования, даны инструкции по его действиям, во время проведения СМАД. Обследуемый вёл дневник, включавший в себя данные о времени сна, основных приемах пищи, а также эпизодах плохого самочувствия с указанием временного промежутка. Для определения периода сна использовался метод индивидуального определения времени сна и бодрствования на основании дневников пациентов.

У 10 из 102 пациентов, подписавших информированное согласие, результаты СМАД оказались не пригодными для корректного исследования. Таким образом, включено 43 пациента с кардио- и цереброваскулярными событиями (инфаркт миокарда и/или инсульт) в анамнезе и 49 с неосложненной АГ.

Также проводился самоконтроль АД пациентами дома в течение 4-х недель. Для измерения использовались осциллометрические, полностью автоматические, валидизированные устройства с плечевой манжетой подходящего размера. СКАД проводился согласно имеющимся руководствам по домашнему самоконтролю АД [92, 94]. Пациенты измеряли АД и ЧСС в утреннее и вечернее время, записывали

результаты в разработанный нами дневник пациента (приложение 2). Помимо ежедневных значений АД дневник позволял вносить информацию о СЭГ и их характеристиках. В дневник были включены вопросы о связи снижения АД с приемом пищи, физической нагрузкой, переходом в положение ортостаза, а также об изменениях в приеме антигипертензивных препаратов. В анализ включен 91 пациент, поскольку 6 испытуемых предоставили дневники, непригодные для анализа, 5 пациентов отказались предоставить дневники АД в клинику, объяснив это тем, что не заполняли их. Таким образом в исследование включено 47 пациентов с неосложненной АГ и 44 с осложненной АГ. Оценивались средние, максимальные, минимальные величины САД, ДАД, ЧСС, вариабельность АД в утреннее и вечернее время. ВАД рассчитывалась как среднеквадратичное отклонение от среднего АД отдельно для утренних и вечерних показателей.

Во время проведения СМАД и СКАД антигипертензивная терапия оставалась неизменной.

Изучался психоэмоциональный статус участников с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии [183]. Также оценивалась степень выраженности когнитивной дисфункции. Задачей этого подисследования было получить представление о нарушении когнитивной функции, выраженности тревожно – депрессивных расстройств как проявления изменений головного мозга на фоне повышенной вариабельности артериального давления в целом и СЭГ в частности. Необходимо отметить, что не существует единой рекомендованной схемы для оценки когнитивной функции у пациентов с АГ. Однако разработаны скрининговые шкалы, например Монреальская когнитивная шкала (MoCA) оценки когнитивного статуса, позволяющая оценить наличие у пациента с АГ наличие когнитивной дисфункции. Шкала MoCA использовалась в данной работе [167]. Результат теста представлен в баллах и может варьировать от 0 до 30 баллов, показатель выше 26 принят за норму.

### **2.3 Методы статистической обработки.**

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 8 (StatSoftUSA) и MicrosoftExcel. Использовались параметрические и непараметрические методы, коэффициенты корреляции Спирмена и Кендалла, кросстабуляцию. Также применялись однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ, пошаговая логистическая регрессию. С помощью теста Kruskal-Wallis проводилась поправка на множественность сравнений.

## **ГЛАВА III ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СЭГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ФАКТОРОВ РИСКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1 Встречаемость СЭГ среди относительно здоровых лиц и пациентов с кардиоваскулярной патологией**

Целью данного этапа исследования являлось получить представление о распространённости СЭГ среди здоровых лиц и пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, выявить взаимосвязь СЭГ с учитываемыми состояниями и факторами риска. Всего в исследование включено 392 человека, которые являлись родственниками студентов СГМУ, а также сотрудников Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту и половому составу, закономерно, что среди испытуемых стационара чаще встречалась артериальная гипертония, стенокардия напряжения, ХСН, сахарный диабет, перенесённые сердечно-сосудистые события (табл.2).

При анализе наличия эпизодов симптомной гипотонии, выяснено что, среди опрошенных по телефону данные эпизоды отмечались у 54.7 %, а в выборке пациентов стационара – у 70.4 % пациентов ( $p < 0.05$ ).

Среди опрошенных родственников сотрудников и студентов 88 оказались практически здоровыми - они не страдали гипертонией, не имели ишемической болезни сердца, не переносили сосудистых катастроф. Их средний возраст был  $49,6 \pm 6,9$  лет. Из них 43(48,9 %) отмечали эпизоды СЭГ. Согласно имеющимся данным, транзиторные гипотензивные состояния достаточно распространены среди относительно здоровых взрослых людей [41]. Однако в ранее проведенных исследований данные эпизоды изучались при СМАД, не анализировалась связь с клиническими проявлениями.

При выявлении возможных предрасполагающих состояний для симптомных эпизодов снижения АД, проведения многофакторного анализа и для большей

статистической мощности все испытуемые были объединены в одну группу. Результаты представлены в таблице 5

**Таблица 5**

**Частота встречаемости СЭГ в зависимости от некоторых клинических характеристик и факторов риска**

Характеристики	Доля пациентов n (%), отмечающих СЭГ		p
	Есть состояние	Нет состояния	
Мужчины	91(60,3)	-	0,5
Женщины	149(61,8)	-	0,5
Артериальная гипертония	208(68,4)	43(48,9)	0,03
Стенокардия напряжения	127(73,4)	114(52,1)	0,00002
ХСН	138(67,7)	96(51,1)	0,003
Инфаркт миокарда (острый или в анамнезе)	72(72,7)	178(60,8)	0,02
ТИА в анамнезе	6(75,0)	235(61,2)	0,3
Ишемический инсульт (острый или в анамнезе)	48(72,7)	187(57,4)	0,006
Комбинированное сердечно-сосудистое событие*	114(71,2)	127(54,3)	0,003
Сахарный диабет	54(64,3)	187(60,7)	0,5
Ожирение	107(61,5)	129(59,2)	0,9
Курение	28(58,3)	213(61,9)	0,8

\* - перенесенные когда-либо инфаркт миокарда и/или инсульт.

В исследуемой выборке СЭГ достоверно чаще регистрировались у лиц, страдающих артериальной гипертонией, стенокардией напряжения, ХСН, перенесших инсульт и инфаркт миокарда ( $p < 0.05$ ).

Поскольку выявленные взаимосвязи могли быть опосредованными, для определения независимого «влияния» изучаемых факторов на наличие симптомной гипотонии проводился пошаговый логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов исследовались все учитываемые характеристики пациентов. Оказалось, что стенокардия напряжения и перенесенный инсульт являются наиболее весомыми независимыми факторами, повышающими вероятность наличия у больного транзиторной симптомной гипотонии. Результаты представлены в таблице 6.

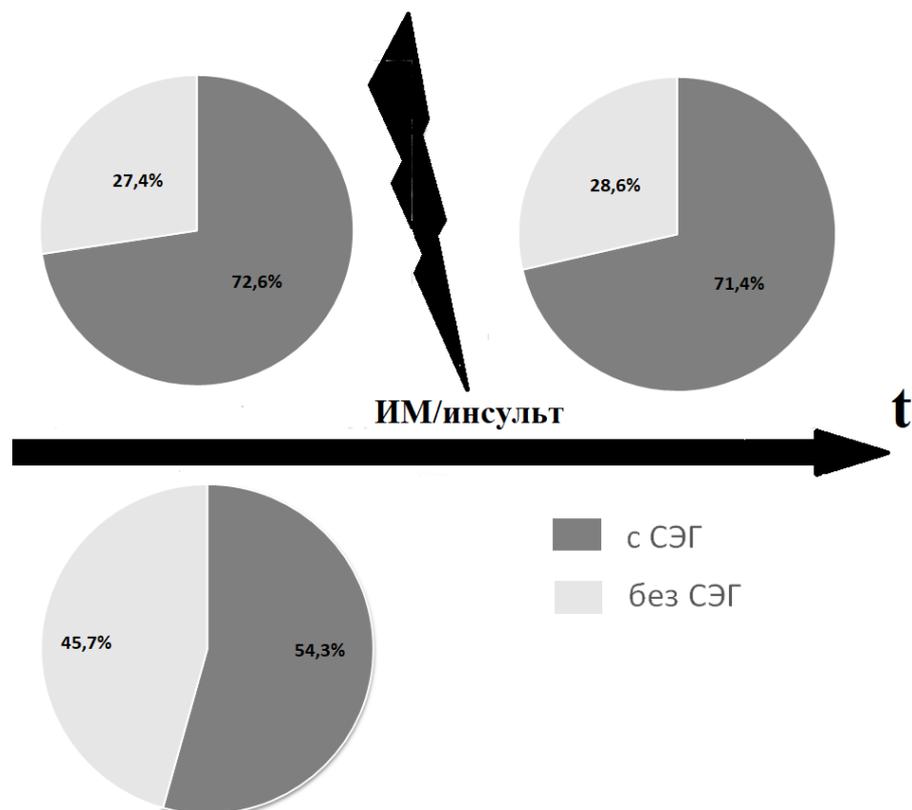
**Результаты логистического регрессионного анализа факторов,  
ассоциированных с возникновением СЭГ**

Состояние	Хи - квадрат Вальд	p	ОШ (отношение шансов)
Пол	0,034	0,854	0,952
Возраст	0,929	0,335	0,989
Ожирение	1,041	0,308	1,267
Курение	0,200	0,655	1,079
СД	0,210	0,647	1,139
Стенокардия напряжения	7,451	0,006	1,621
ХСН	0,065	0,799	1,128
ИМ	2,424	0,119	1,408
Инсульт	5,174	0,023	1,585
АГ	0,287	0,592	1,201

Общие характеристики модели: Chi-square=29,3; p=0,01.

### **3.2 Взаимосвязь СЭГ с впервые возникшими инсультом или инфарктом миокарда**

На данном этапе исследования было не совсем ясно, предшествуют СЭГ инфаркту миокарда и инсульту или являются лишь их последствием. Для попытки ответить на этот вопрос проведен ретроспективный анализ данных среди пациентов, опрошенных сразу после их первого в жизни острого кардиоваскулярного события: ОНМК или ОИМ. У 69(72,6) % из них констатировано наличие СЭГ в анамнезе, т.е. в период до развития инфаркта/инсульта, что значительно чаще, чем в группе больных, страдающих гипертонией, но не имеющих в анамнезе перенесенных инфаркта миокарда и инсульта 127(54,3 %) ( $p < 0,01$ ). Таким образом, частота СЭГ как перед, так и после сердечно-сосудистой катастрофы приблизительно одинакова (72,6 % и 71,4% соответственно) и превышает таковую у лиц с «неосложненной» АГ (рис.1).



**Рисунок 1. Взаимосвязь СЭГ с инфарктом миокарда и/или инсультом**

### **3.3 Характеристики СЭГ в зависимости от наличия сердечно-сосудистых событий**

Также были изучены характеристики СЭГ (их частота и уровень САД) у выделенных групп испытуемых. Анализ проводился среди пациентов с артериальной гипертензией. Пациенты, испытывающие СЭГ, разделены на подгруппы: без инфаркта и/или инсульта, перенесшие данные события ранее, а также тех, кто находился в стационаре на момент опроса по поводу впервые возникшего в их жизни острого сосудистого события. Результаты представлены в таблице 7.

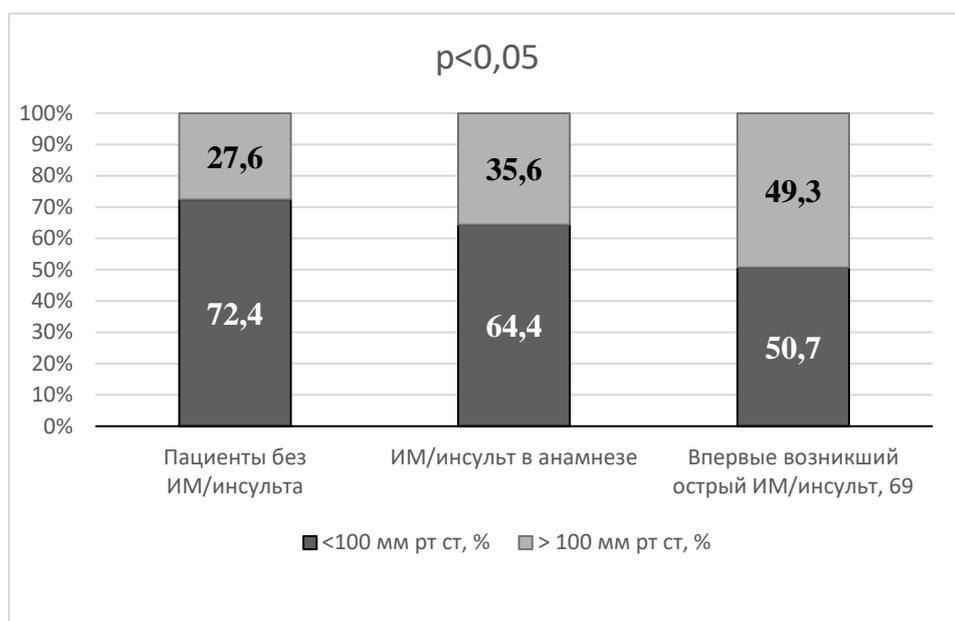
Таблица 7

## Характеристики СЭГ у пациентов с учетом наличия ИМ/инсульта

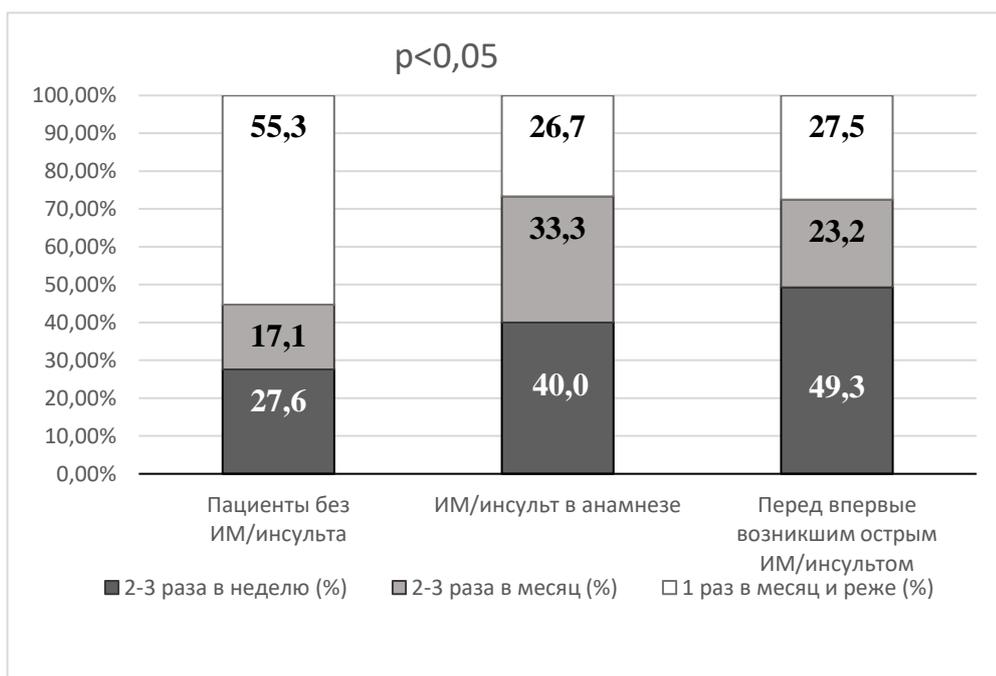
Группа пациентов, n	Уровень САД при СЭГ		Частота СЭГ		
	<100 мм рт. ст., n (%)	> 100 мм рт. ст., n (%)	2–3 раза в неделю, n (%)	2–3 раза в месяц, n (%)	1 раз в месяц и реже, n (%)
Пациенты без ИМ/инсульта, n=76	55(72,4)	21(27,6)	21(27,6)	13(17,1)	42(55,3)
ИМ/инсульт в анамнезе, n=45	29(64,4)	16(35,6)	18(40,0)	15(33,3)	12(26,7)
Перед впервые возникшим острым ИМ/инсульт, n=69	35(50,7)	34(49,3)	34(49,3)	16(23,2)	19(27,5)
p*	< 0,05		< 0,05		

Примечание \* - Значимость различий встречаемости СЭГ при АД > 100 мм.рт.ст., либо различий частоты возникновения СЭГ в зависимости кардио- и цереброваскулярных событий; использовался критерий PearsonChi-square.

Большая часть пациентов с неосложненной АГ отмечали плохое самочувствие при относительно низких показателях САД - менее 100 мм рт. ст. (рис. 2), и при этом в основном СЭГ были относительно редкими (1 раз в месяц и реже). В то время как наличие кардио- или цереброваскулярного события в анамнезе сопровождалось более частыми эпизодами СЭГ и возникновением симптомов гипотонии при САД более 100 мм. рт. ст (рис. 3). Обращает на себя внимание наличие подобной закономерности у обследованных с впервые возникшим острым сосудистым событием. Возможно, что в данном случае СЭГ, их большая частота и уровень АД могут быть предикторами инфаркта и инсульта.



**Рисунок 2. Уровень САД при СЭГ у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия инфаркта миокарда и/или мозгового инсульта**



**Рисунок 3. Частота СЭГ у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия инфаркта миокарда и/или мозгового инсульта**

Таким образом, в группе пациентов с «неосложненной» АГ уровень АД при СЭГ был ниже, а их частота реже. В то же время при наличии инфаркта миокарда и/или инсульта в анамнезе или непосредственно перед ними колебания АД, при

которых пациенты отмечали неблагоприятные ощущения, были менее выражены, и возникали гораздо чаще. Очевидно, субъективное восприятие снижения АД объясняется дезадаптацией механизмов ауторегуляции кровотока в жизненно важных органах, а особенно в головном мозге и миокарде [5,125]. Прогрессирование же сердечно-сосудистой патологии сопровождается структурными изменениями в органах и сосудах, что определенно сужает диапазон саморегуляции кровотока. У пациентов с выраженным атеросклеротическим процессом, проявлением которого являются перенесённые кардиоваскулярные катастрофы, даже относительно небольшие колебания АД могут вызвать нарушение кровообращения в жизненно важных органах и как следствие этого нарушение самочувствия.

### **3.4 Взаимосвязь возникновения СЭГ с режимом антигипертензивной терапии**

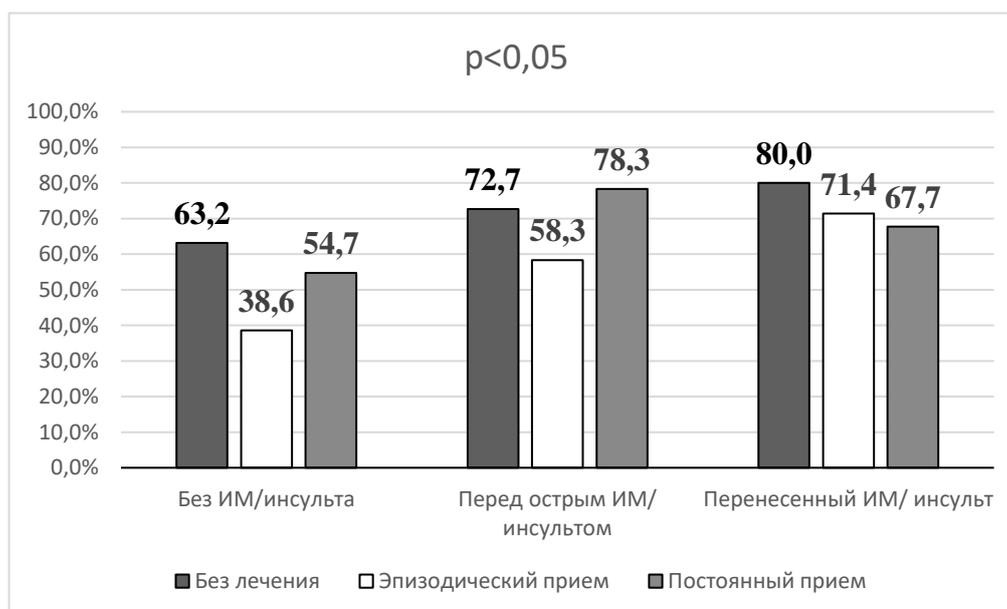
При анализе регулярности приема антигипертензивных препаратов в изучаемых группах обнаружена весьма неоднозначная и не однонаправленная взаимосвязь между частотой СЭГ и режимом антигипертензивной терапии. Результаты представлены в таблице 8.

Так среди пациентов с неосложненной гипертонией, наиболее часто, отмечали СЭГ, не принимающие гипотензивные препараты вообще или придерживающиеся регулярного терапевтического режима. В то время как, испытуемые, прибегавшие к приему антигипертензивных средств лишь эпизодически, достоверно реже констатировали у себя неблагоприятное самочувствие, связанное с пониженным АД (рис. 4).

**Частота СЭГ у пациентов с АГ в зависимости от режима антигипертензивной терапии с учетом кардио- и цереброваскулярных событий**

Группа пациентов, n	Доля пациентов n (%), отмечающих СЭГ		
	Не принимали антигипертензивных препаратов, n (%)	Эпизодический прием препаратов, n (%)	Регулярная терапия, n (%)
Пациенты без ИМ/инсульта, n=146	24(63,2)	17(38,6) *	35(54,7)
ИМ/инсульт в анамнезе, n=63	12(80,0)	10(71,4)	23(67,7)
Перед впервые возникшим острым ИМ/инсультом, n=95	8(72,7)	14(58,3)	47(78,3)

Примечание \*- Зависимость частоты СЭГ от режима антигипертензивной терапии и кардио- и цереброваскулярных событий, значимые различия ( $p = 0,02$ ). Использовался критерий PearsonChi-square.



**Рисунок 4. Частота СЭГ в подгруппах пациентов с «неосложненной» АГ, перед острым ИМ или инсультом, с перенесенным ИМ/инсультом в зависимости от режима антигипертензивной терапии**

Обращает на себя внимание, что большая часть пациентов с перенесенными церебро – и кардиоваскулярными событиями, отмечают СЭГ вне зависимости от регулярности антигипертензивной терапии. Подобная взаимосвязь колебаний АД и режима терапии выявлена и у опрашиваемых сразу после острого, первого в их жизни кардио- или цереброваскулярного события.

Необходимо отметить, что пациенты, отличающиеся по отношению к антигипертензивной терапии, могли также различаться по неучтенным особенностям течения заболевания, в частности переносимости колебаний АД. В этой связи четко интерпретировать полученные в этом разделе данные затруднительно. Можно, лишь, полагать, что отсутствие однонаправленной «ожидаемой» зависимости СЭГ от проведения антигипертензивной терапии представляется весьма важным и позволяет полагать, что в основе большинства эпизодов СЭГ лежат не действие препаратов, а какие-либо другие механизмы.

## **Резюме**

Более половины пациентов с АГ отмечают у себя СЭГ. При этом наличие в анамнезе ИМ, инсульта, стенокардии напряжения, а также ХСН ассоциируется с повышением вероятности возникновения подобных эпизодов. Схожая частота возникновения и характеристики СЭГ у пациентов с перенесенными кардиоваскулярными событиями в анамнезе и непосредственно перед впервые возникшими инфарктами миокарда и инсультами может быть доказательством того, что СЭГ являются маркером значимого нарушения кровотока в жизненно-важных органах и предиктором кардио- и цереброваскулярных событий. Анализ взаимосвязи СЭГ с режимом проводимой антигипертензивной терапии с большей вероятностью позволяет исключить медикаментозное воздействие как основную причину СЭГ.

## **ГЛАВА IV ВЗАИМОСВЯЗЬ СЭГ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.**

### **4.1 Частота встречаемости и характеристики СЭГ по данным СМАД**

Одной из задач исследования было оценить эпизоды симптомного снижения АД во взаимосвязи с показателями СМАД. Гипотеза состояла в том, что у пациентов с СЭГ, вариабельность показателей будет иметь значительные особенности.

Анализ СМАД проведен среди 92 пациентов, часть из которых никогда не переносила инфаркта миокарда и/или инсульта (с «неосложненной» АГ), а также среди больных с «осложненной» АГ, отмечавших в анамнезе кардиоваскулярные катастрофы.

Исследуемые выборки существенно не отличались по возрасту и полу, что делает их в достаточной мере сопоставимыми. Закономерно, что среди пациентов, имеющих в анамнезе кардио- и цереброваскулярные события, стенокардия напряжения и признаки ХСН встречались чаще. Также среди них несколько чаще встречался сахарный диабет (таблица 3).

При сопоставлении суточного профиля АД и дневников самочувствия во время процедуры, СЭГ зафиксированы всего у 20 пациентов. Следует отметить, что СЭГ отмечались именно у тех участников, кто по данным разработанного нами опросника (приложение 1) был отнесен в группу, испытывающих СЭГ. Среди 22 пациентов с «неосложненной» АГ, отмечающих СЭГ по данным опросника, при СМАД было зафиксировано 8 эпизодов СЭГ. При наличии ИМ/инсульта в анамнезе у 12 пациентов из 23(52 %) зафиксировано снижение АД, сочетающееся с симптомами плохого самочувствия по данным дневника. Причем у некоторых из них отмечено более чем один подобный эпизод. То есть по данным СМАД пациенты с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами гораздо чаще отмечали СЭГ ( $p=0,03$ ). Выявление СЭГ при СМАД не у всех больных с указанием

на СЭГ в анамнезе совершенно закономерно, поскольку эти эпизоды возникают у пациентов отнюдь не каждый день. Также понятно, что большая частота зафиксированных СЭГ у больных с осложненной АГ, поскольку в этой подгруппе лиц данный феномен возникает значительно чаще (см. главу 3).

Выявлено различие в уровне АД во время СЭГ. Так у пациентов с неосложнённой АГ он составил 93/52 мм рт. ст, с осложненной - 108/61 мм рт. ст. В случае САД разница была значимой ( $p = 0,042$ ). Кроме того, в момент СЭГ значения САД отклонялись от среднего значительно сильнее (33,8 мм рт. ст) у больных с неосложненной АГ, чем в группе пациентов с осложненной АГ 24,2 мм рт. ст. ( $p = 0,03$ ). Говоря о провоцирующих СЭГ факторах, не удалось выявить четкой связи с приемом пищи, физической нагрузкой или переходом в ортостаз, как наиболее изученных причин гипотонии. В подавляющем большинстве случаев явное основание для возникновения СЭГ не выявлено. Аналогичные данные о предпосылках к транзиторной гипотонии у кардиоваскулярных больных обнаружены и в других подобных нашему исследованиях [18, 19].

#### 4.2 Взаимосвязь наличия СЭГ и учитываемых параметров СМАД

Выявлена значимая ( $p < 0,05$ ) взаимосвязь наличия СЭГ и некоторых учитываемых параметров СМАД.

Результаты СМАД представлены в таблице 9:

Таблица 9

#### Показатели СМАД у пациентов с осложненной и неосложненной АГ

Показатель	Пациенты с неосложненной АГ, мм рт. ст.			Пациенты с осложненной АГ, мм рт. ст.		
	СЭГ Нет, M±SD n = 27	СЭГ Есть, M±SD n = 22	p	СЭГ Нет, M±SD n = 20	СЭГ Есть, M±SD n = 23	P
САД день, мм рт. ст.	130,7±12,4	126,8±13,5	0,32	133,4±6,7	132,2±8,1	0,7

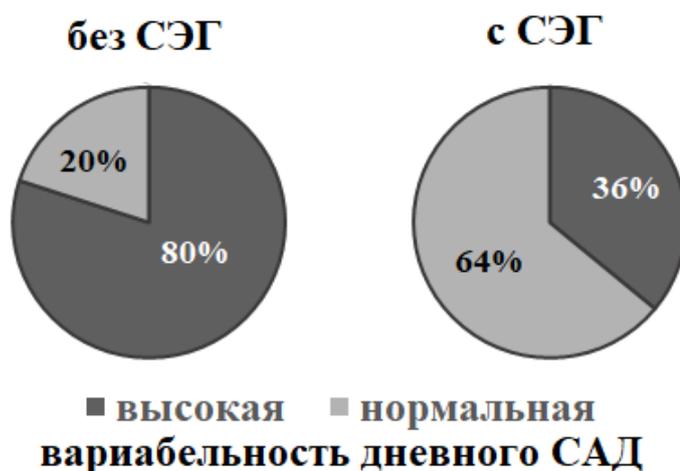
ВАД САД день, мм рт. ст.	16,3±2,9	14,3±3,1*	0,03	14,5±2,7	18,0±4,4*	0,05
Минимальное САД день, мм рт. ст.	88,1±14,2	97,5±14,2	0,03	89,7±8,1	96,3±8,0	0,05
Максимальное САД день, мм рт. ст.	170,3±12,9	167,6 ±19,8	0,6	172,6±16,5	180,3±20,1	0,4
ДАД день, мм рт. ст.	77,2±13,2	72,1±8,7	0,13	85,4±9,5	74,8±10,4	0,02
ВАД ДАД день, мм рт. ст.	12,2±4,2	12,2±5,2	0,98	11,8±2,9	13,4±2,7	0,2
Минимальное ДАД день, мм рт. ст.	51,6±8,5	50,3±9,4	0,7	57,3±6,3	48,4±9,7	0,04
Максимальное ДАД день, мм рт. ст.	109,0±10,2	108,3±9,2	0,2	117,0±16,5	113,7±14,2	0,7
Среднее АД день, мм рт. ст.	96,6±11,1	90,4±9,3*	0,05	101,4±9,1	96,2±9,8*	0,2
Минимальное среднее АД день, мм рт. ст.	71,9±6,9	68,7±9,8	0,2	71,0±7,0	69,1±9,2	0,5
Пульсовое АД день, мм рт. ст.	52,0±7,7	55,1±9,7	0,2	53,7±12,6	57,9±9,1	0,4
ЧСС в 1 мин, день	77,6±8,3	69,9±8,8	0,04	81,5±5,8	71,4±8,0	0,07
САД ночь, мм рт. ст.	119,9±14,2	119,7±13,0	0,95	130,8±9,8	120,5±10,9	0,04
ВАД САД ночь, мм рт. ст.	13,1±3,8*	11,0±3,9*	0,07	8,2±2,5*	14,8±5,0*	0,04

Минимальное САД ночь, мм рт. ст.	97,7±20,7*	101,6±13,2	0,2	119,7±5,5*	97,4±9,8	<0.01
Максимальное САД ночь, мм рт. ст.	142,5±15,1	142,0±15,9	0,9	148,3±10,2	149,6±11,8	0,8
ДАД ночь, мм рт. ст.	67,4±9,2*	65,7±8,1	0,5	81,4±7,7*	63,3±10,3	0,03
ВАД ДАД ночь, мм рт. ст.	8,6±3,0	7,6±2,1*	0,19	7,1±1,9	10,0±3,8*	0,02
Минимальное ДАД ночь, мм рт. ст.	54,7±9,1*	51,8±6,7	0,24	69,7±5,1*	47,5±9,5	<0.01
Максимальное ДАД ночь, мм рт. ст.	84,5±14,7	80,5±9,4	0,3	94,3±6,9	83,9±7,4	0,08
Среднее АД ночь, мм рт. ст.	86,4±8,7*	83,8±8,8	0,3	98,0±7,8*	83,7±8,9	<0.01
Среднее мин АД ночь, мм рт. ст.	70,8±10,6	69,8±7,8	0,65	86,9±8,2	66,9±6,7	<0.01
Пульсовое АД ночь, мм рт. ст.	50,3±12,2	54,1±8,9	0,2	53,6±13,2	57,2±11,0	0,5
Среднее АД сутки, мм рт. ст.	93,7±10,0	88,7±8,8	0,09	100,6±7,2*	93,6±9,4*	0,08
ЧСС в 1 мин, ночь	68,4±7,6	61,4±7,9	0,04	73,3±5,6	62,6±10,6	0,02

Примечания: \*- значимость различий между пациентами с СЭГ и без таковых, в группах осложненной и неосложненной АГ,  $p < 0,05$ .

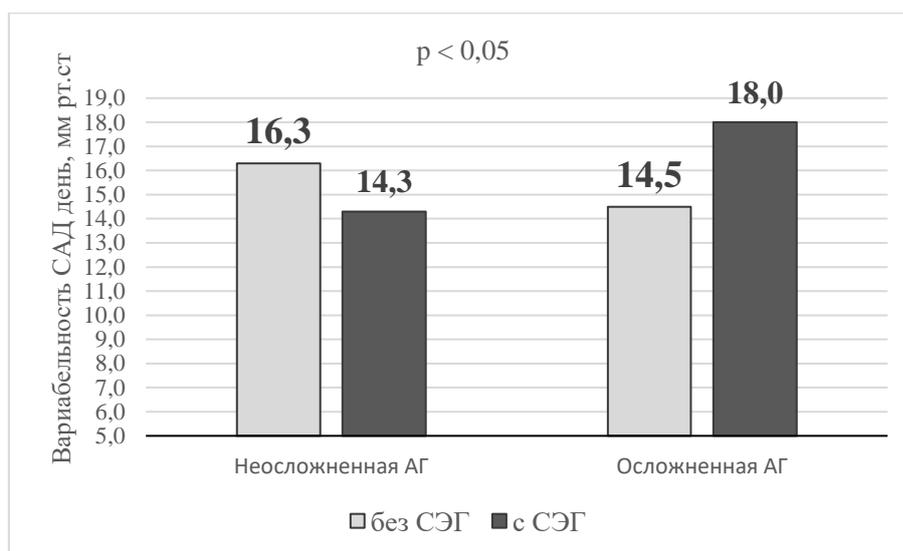
Пациенты с СЭГ отличались по уровню вариабельности дневного САД в подгруппах с осложненной и неосложненной АГ.

Среди больных с неосложненной АГ без СЭГ высокая вариабельность дневного САД была характерна для 80 % испытуемых и в среднем составила 16,3 мм рт. ст. При наличии СЭГ вариабельность АД оказалась достоверно ниже (14,3 мм рт. ст.), а доля участников с вариабельностью АД, превышающей норму, была меньше 36 % ( $p < 0.05$ ) (рис. 5).



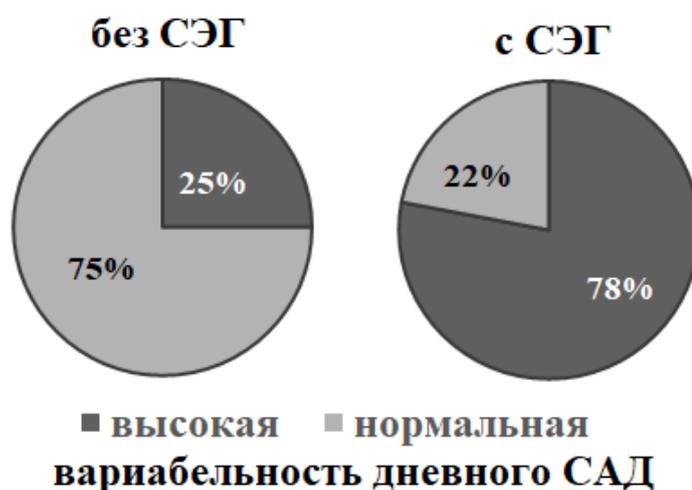
**Рисунок 5. Соотношение пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью дневного САД в зависимости от наличия СЭГ среди больных с неосложненной АГ**

При осложненной АГ наблюдалась противоположная тенденция: наличие СЭГ ассоциировалось с повышенной вариабельностью как дневного (18,0 мм рт. ст), так и ночного (14,5 мм рт. ст) САД ( $p < 0.05$ ). При отсутствии СЭГ – показатели вариабельности АД не отклонялись от нормы (рис. 6).



**Рисунок 6. Вариабельность дневного САД у пациентов с неосложненной и осложненной АГ зависимости от наличия СЭГ**

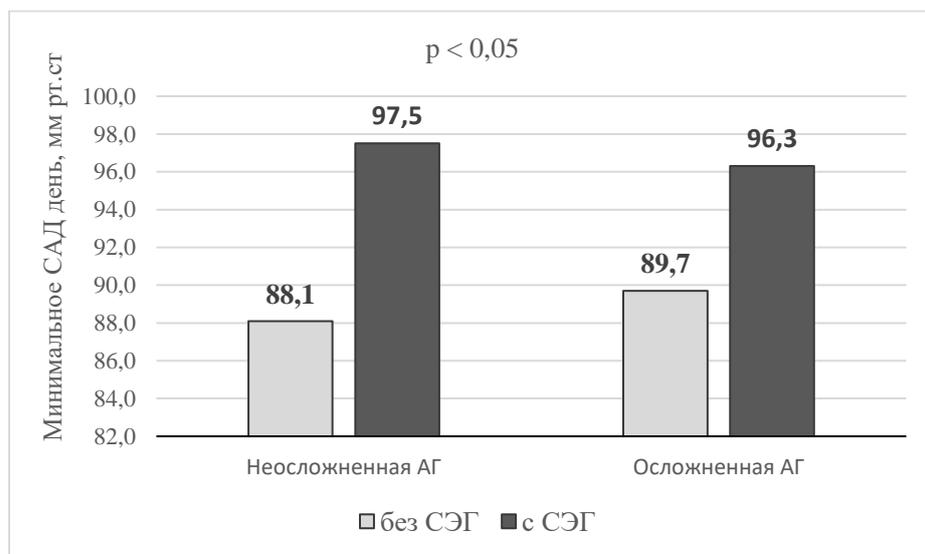
Также, в группе с сочетанием, осложненной АГ и СЭГ большее количество испытуемых отличались вариабельностью АД, превышающей верхнюю границу нормы (рис. 7)



**Рисунок 7. Соотношение пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью дневного САД в зависимости от наличия СЭГ среди больных с осложненной АГ**

В группе пациентов с неосложненной АГ и СЭГ снижение колебаний АД проявились также относительно высоким уровнем минимального дневного САД по сравнению с лицами без СЭГ ( $p=0.03$ ) (рис. 8).

При осложненной АГ и СЭГ минимальное САД в течение также было выше, чем при отсутствии СЭГ. В отношении минимального уровня ДАД наблюдалась противоположная закономерность ( $p<0.05$ ).

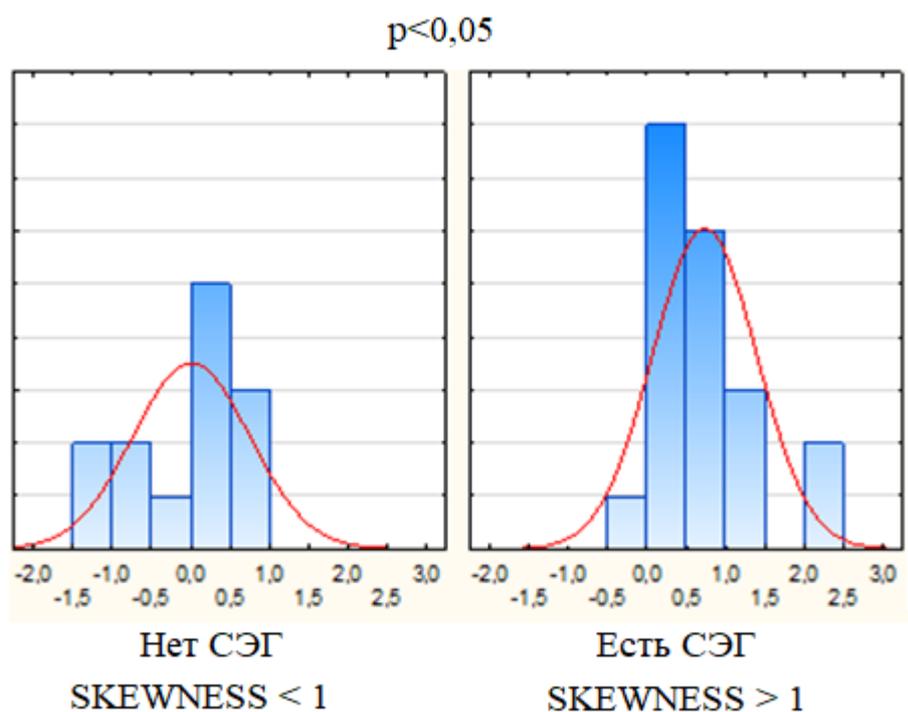


**Рисунок 8. Уровень минимального дневного САД у пациентов с неосложненной и осложненной АГ зависимости от наличия СЭГ**

Также у пациентов с осложненной АГ и СЭГ выявлены более низкие ночные показатели САД, ДАД и их минимальных уровней, в сравнении с теми, кто не испытывал СЭГ. В ряде исследований установлено что избыточно низкий уровень АД ночью ассоциирован с повышением риска развития транзиторных ишемических атак, немых и явных ишемических инфарктов мозга [110, 119]. По данным S.Pierdomenico и соавт. у больных с АГ, получающих антигипертензивное лечение, низкое АД во сне сопряжено с повышенным риском развития ишемии миокарда [63]. Таким образом, СЭГ сочетаются с уже изученными ранее прогностически неблагоприятными параметрами суточного профиля АД, что доказывает неблагоприятное значение данных эпизодов.

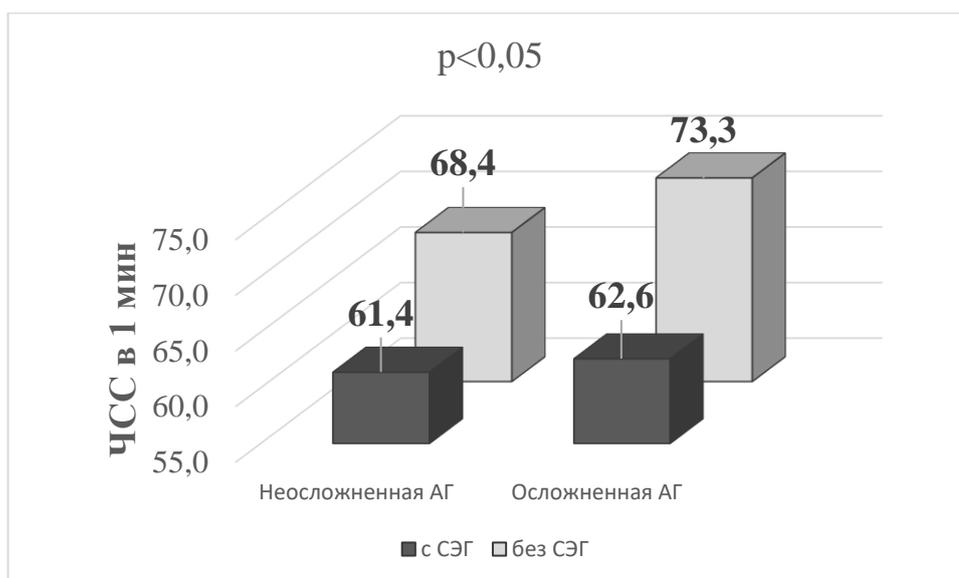
Вне зависимости от наличия в анамнезе кардиоваскулярных событий пациенты с СЭГ и без них имели характерные особенности асимметрии кривой дневного САД. При том, что уровень среднего САД значительно не отличался в изучаемых группах. При отсутствии СЭГ имелось смещение кривой в отрицательную сторону от средних значений, при наличии же СЭГ отмечалась правая асимметрия.

Данное наблюдение очевидно свидетельствует, что отсутствие СЭГ на фоне более низких значений АД является проявлением сохранных механизмов поддержания кровотока во органах-мишенях. В то же время может указывать на ассоциацию СЭГ с более высокой степенью АГ. Типы кривых дневного САД у изучаемых групп пациентов отражены на рисунке 9.



**Рисунок 9. Значения «асимметрии» (Skewness) кривых САД в течение дня в подгруппах пациентов в зависимости от наличия СЭГ.**

Во всех подгруппах испытуемых выявлено, что ЧСС в ночные часы достоверно ниже у лиц, испытывающих СЭГ ( $p < 0,05$ )(рис. 10)



**Рисунок 10. Значения ЧСС в ночное время в зависимости от наличия СЭГ**

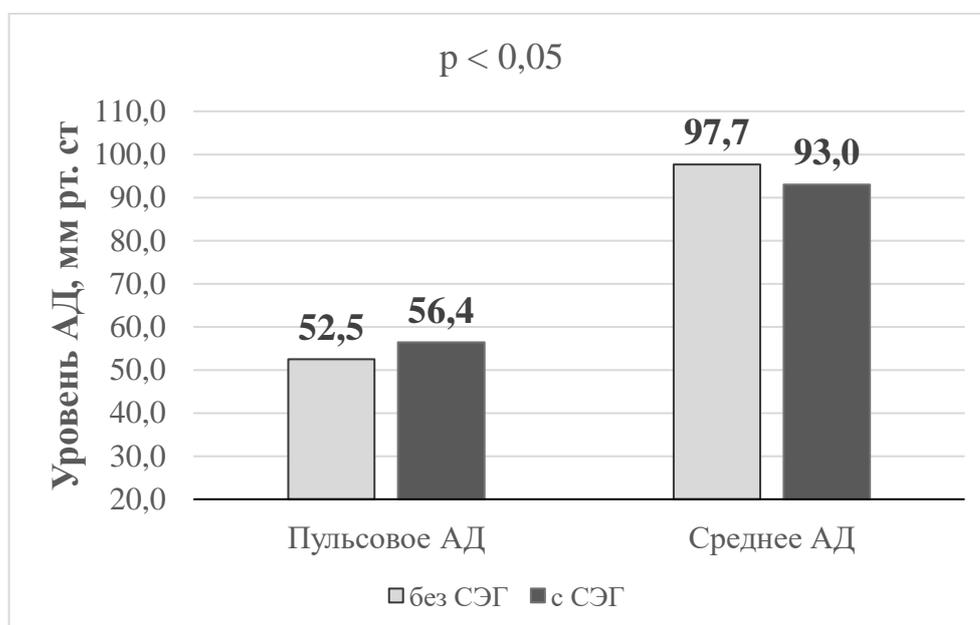
Для объяснения возможных причин различий в уровнях ЧСС, АД и его колебаний учитывались группы принимаемых кардиоваскулярных препаратов. Значимых различий в антигипертензивной терапии не было выявлено (табл. 4), в том числе и группе, принимающих блокаторы медленных кальциевых каналов, которые, как известно, оказывают влияние на вариабельность АД [75]. Однако пациенты с наличием в анамнезе инфаркта или инсульта чаще принимали статины, антиагреганты и бета - блокаторы( $p < 0.05$ ).

Также оценивался уровень среднего АД как основного показателя перфузии жизненно-важных органов. Во всех подгруппах при наличии СЭГ среднее АД оказалось ниже, чем в их отсутствии. Относительно низкое среднее АД было ассоциировано с более высокими показателями пульсового АД (табл.10).

**Показатели среднего и пульсового АД в зависимости от наличия СЭГ,  
(M±SD)**

Показатель, мм рт. ст. / СЭГ	Нет СЭГ	Есть СЭГ	p
Пульсовое АД день	52,5±9,0	56,4±9,1	0,05
Пульсовое АД ночь	51,2±12,4	55,5±9,9	0,12
Среднее АД день	97,7±9,9	93,0±9,9	0,02
Среднее АД ночь	89,1±9,1	83,8±8,7	0,06
Среднее АД сутки	95,3±9,4	90,9±9,3	0,07

Достоверные различия между исследуемыми параметрами в зависимости от наличия СЭГ показаны для «дневных» показателей среднего и пульсового АД (рис. 11).



**Рисунок 11. Уровень дневных показателей среднего и пульсового АД в зависимости от наличия СЭГ**

При этом в группе пациентов с осложненной гипертензией и СЭГ минимальные показатели среднего АД в течение ночи были на субнормальном уровне (66,9 мм рт. ст.), у лиц, не испытывающих СЭГ показатель сохранялся в пределах нормального диапазона (>70 мм рт. ст.) [5].

Неблагоприятное значение повышенной вариабельности АД хорошо известно [54,150], также, как и негативное значение гипотензии. Изучалось отрицательное значение ортостатической, постпрандиальной гипотонии в отношении развития инсульта, кардиоваскулярных событий, течения хронической болезни почек [59, 95]. Однако в большинстве работ не учитывалось наличие симптомов при колебаниях АД и, в частности, во время эпизодов гипотонии. В данном исследовании предпринята попытка изучить взаимосвязь эпизодов именно симптомной гипотензии и суточной вариабельности АД, а также попытаться проанализировать их ассоциацию с перенесенными кардиоваскулярными событиями.

В группе пациентов с неосложненной АГ более выраженные колебания АД по данным СМАД не сопровождалось неприятными субъективными ощущениями при значимой гипотензии. И, наоборот, симптомы возникали у лиц с менее значительными колебаниями АД. Очевидно, субъективное восприятие колебаний АД связано с нарушениями механизмов ауторегуляции кровотока в жизненно важных органах, а особенно в головном мозге [140].

Известно, что мозговой кровоток обладает высокой способностью к ауторегуляции. При этом имеется как нижний, так и верхний порог саморегуляции (среднее артериальное давления от 65 - 70 мм рт. ст. до 140 мм рт. ст.) [5].

Очевидно, что границы колебаний АД, не изменяющих перфузии и соответственно самочувствия, отражают состояние органов мишеней и регуляторных механизмов. При прогрессировании сосудистой патологии (АГ, атеросклероз) происходит структурное ремоделирование сосудов и функциональные расстройства, что в свою очередь влечет за собой сужение границ

ауторегуляции кровотока. В этих условиях, вероятно, даже незначительные колебания АД могут привести к снижению циркуляции в органах и нарушению самочувствия больного - СЭГ.

Таким образом, в отношении пациентов с неосложненной АГ справедливо предположение, что повышенная вариабельность АД и относительно низкое минимальное САД в подгруппе без нарушения самочувствия — это индикатор сохранной ауторегуляции кровотока в жизненно-важных органах. У пациентов с СЭГ в течение суток АД было в среднем более устойчиво, однако значения среднего АД, наиболее важного для оценки перфузии, было наименьшим. Последнее, вероятно, является одной из ведущих предпосылок развития СЭГ на фоне измененного порога саморегуляции и даже небольших колебаний АД.

У пациентов же с осложненной АГ и СЭГ, вероятно, уже имеется значительное расстройство механизмов ауторегуляции кровотока. Выраженные колебания АД (дневная вариабельность САД 18,0 мм рт. ст.) сопровождаются значимым нарушением кровотока в органах, что, в частности, проявляется СЭГ.

Как известно, высокая вариабельность АД у данной категории пациентов обусловлена структурными изменениями в сосудах, головном мозге и сердце, что влечет за собой нарушение автономных, центральных и рефлекторных механизмов регуляции АД. Ранее установлена взаимосвязь вариабельности АД и маркеров атеросклероза стенозом коронарных артерий [143]. Очевидно, что при этом больные с осложненной гипертензией имеют более ограниченные возможности для сохранения постоянства кровотока в жизненно-важных органах при колебаниях АД.

Таким образом, можно предположить, что повышенная вариабельность АД, рассматриваемая в литературе как фактор риска кардиоваскулярных событий, у пациентов с неосложненной АГ должна оцениваться в совокупности с клиническими симптомами, сопровождающими колебания АД. Вполне вероятно,

что бессимптомные «падения» АД свидетельствуют о сохранности важнейшего саногенного механизма саморегуляции кровотока жизненно важных органов.

Появление СЭГ при неосложненной АГ очевидно является прогностически неблагоприятным фактором. Данное заключение в определенной мере соответствует результатам пилотного исследования (см. главу 3), где было установлено, что наличие частых СЭГ можно рассматривать как предиктор первично возникших инфарктов и инсультов (рис 1). Таким образом, учитывая, клинические проявления отклонений АД от средних значений, можно предположить, что зависимость кардиоваскулярных исходов от вариабельности АД не является линейной. Причины и прогностическое значение вариабельности АД при осложненной и неосложненной АГ вероятно отличаются. Не исключено, что именно этим объясняется неоднозначность данных, полученных в результате крупных мета-анализов, о зависимости суточной вариабельности АД и кардиоваскулярных исходов [53, 55].

Вне зависимости от наличия в анамнезе инфаркта и/или инсульта, пациенты с СЭГ отличались более высоким уровнем пульсового АД в течение дня, и сравнительно более низкими показателями среднего АД. Пульсовое АД характеризует степень прессорного воздействий на органы-мишени, связано с жесткостью сосудистой стенки и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых исходов. У наших пациентов как с СЭГ, так и без них уровень пульсового АД превышал верхнюю границу нормы, однако среди испытуемых с СЭГ этот уровень был достоверно выше. Представляется, что данное наблюдение также подтверждает гипотезу о неблагоприятном прогностическом значении СЭГ, зависимости этого феномена от состояния сосудистой стенки и нарушений ауторегуляции кровотока.

#### **Резюме:**

СЭГ - весьма частые явления у пациентов с АГ, особым образом ассоциированные с вариабельностью АД, характер взаимосвязи зависит от факта

наличия перенесенных сердечно-сосудистых катастроф. Уровень вариабельности дневного САД у пациентов с неосложнённой АГ выше при условии отсутствия СЭГ. Противоположная тенденция показана для пациентов с кардиоваскулярными событиями в анамнезе - вариабельность дневного САД превышала норму и была больше по сравнению с пациентами без СЭГ. Неблагоприятное значение СЭГ подтверждается тем, что вне зависимости от наличия перенесённых сердечно-сосудистых катастроф, пациенты с СЭГ отличались более низкими показателями среднего дневного АД, а также повышенным пульсовым АД.

Полученные данные могут быть подтверждением неблагоприятного прогностического значения СЭГ и позволяют выдвинуть гипотезу, что нарушение самочувствия при эпизодах гипотонии зависят от нарушения механизмов ауторегуляции органного кровотока и повышенной ригидности сосудистой стенки.

## **ГЛАВА V ВЗАИМОСВЯЗЬ СЭГ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ САМОКОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

### **5.1 Частота встречаемости и характеристики СЭГ по данным СКАД**

В настоящее время установлено, что данные самостоятельных измерений АД больше ассоциированы с риском сердечно – сосудистых исходов, чем результаты клинических измерений АД и СМАД [112,182]. Кроме того, говоря о вариабельности АД, элементом которой определено являются и «падения» АД, наибольшим прогностическим значением обладает среднесрочная и долгосрочная вариабельность АД [85]. Данные типы ВАД во взаимосвязи с СЭГ могут быть изучены на основании цифр АД, полученных в результате самостоятельного контроля АД пациентом. Было отобрано 91 пациент, все они самостоятельно проводили измерение АД и ЧСС утром и вечером в течение 4 недель и фиксировали результаты в дневник (приложение 2), также они вносили информацию о СЭГ и их характеристиках. Распределение пациентов в группу с СЭГ или без таковых осуществлялось на основании заполненного опросника (приложение 1).

Исследуемые выборки существенно не отличались по возрасту и полу, что делает их достаточно сопоставимыми. Закономерно, что среди пациентов, имеющих в анамнезе кардио- и цереброваскулярные события, стенокардия напряжения, ХСН и СД встречались несколько чаще (таблица 3).

При сравнении дневников АД и ответов пациентов в отдельном специальном опроснике (приложение 1) в большинстве случаев информация о наличии или отсутствии эпизодов СЭГ и их характеристиках совпадала. При этом несколько испытуемых при опросе ответили, что не отмечают СЭГ, однако при ведении дневника зафиксировали эпизоды плохого самочувствия, связанного со снижением АД. Небольшая часть обследуемых несмотря на то, что отвечали положительно на вопрос о наличии СЭГ при опросе, не зафиксировали таковых во время проведения СКАД. В двух этих ситуациях пациентов относили к группе с СЭГ. Наше исследование подтвердило, что метод выявления СЭГ с помощью опросника также

информативен, как и дневник АД с непосредственной фиксацией пациентом подобных эпизодов. Так среди большей части обследуемых данные опросника совпадали с записями в дневнике АД. Тот факт, что часть испытуемых отрицательно ответили на вопрос о наличии у них СЭГ, но в последующем при ведении дневника зафиксировали эпизоды плохого самочувствия при снижении АД, указывает на то, что нередко значение подобных эпизодов недооценивается как со стороны пациента, так и, вероятно, и со стороны врача. Небольшая часть обследуемых несмотря на то, что отмечали наличие СЭГ при опросе, не зафиксировали таковых в дневнике измерения АД. Однако для большей части из них были характерны редкие СЭГ, и, возможно, они просто не возникли за период наблюдения. Дневник позволял вносить информацию о связи СЭГ с приемом пищи (постпрандиальная гипотензия), переходом в вертикальное положение (ОГ), с физической нагрузкой, однако в 84 % случаев причины СЭГ оставались нераспознанными. И у больных со специфическими видами СЭГ как правило отмечались и СЭГ без явных причин.

При подсчете среднего уровня АД во время эпизодов СЭГ, оказалось, что среди пациентов без сосудистых катастроф в анамнезе, он составил 95/60 мм рт. ст, среди больных с осложненной гипертонией – 103/60 мм рт. ст. В случае САД разница была значимой. ( $p = 0,048$ ). Следует подчеркнуть, что в ходе пилотного этапа нашего исследования, а также при СМАД продемонстрировано, что для пациентов с перенесенными кардиоваскулярными событиями характерны более высокие значения АД при СЭГ (табл.11). В данном случае можно считать, что результаты разных разделов работы по этому аспекту совпадают.

Таблица 11

**Уровень САД при СЭГ у пациентов с осложненной и неосложненной АГ в зависимости от способа выявления СЭГ**

Способ выявления СЭГ	Неосложненная АГ	Осложненная АГ
	Уровень САД во время СЭГ, мм рт. ст	
Опросник СЭГ	менее 100	более 100*
СМАД	93	108*
СКАД	95	103*

\*- статистически значимые различия в уровне САД во время СЭГ у пациентов с осложненной и неосложненной АГ ( $p < 0.05$ ).

## 5.2 Взаимосвязь наличия СЭГ с учитываемыми параметрами СКАД

Обнаружена взаимосвязь ( $p < 0.05$ ) наличия СЭГ и некоторых учитываемых параметров СКАД. Результаты СКАД представлены в таблице 12:

Таблица 12

### Показатели СКАД у пациентов с осложненной и неосложненной АГ

Показатель	Пациенты с неосложненной АГ			Пациенты с осложненной АГ, n		
	СЭГ Нет, n=25	СЭГ Есть n=22	p	СЭГ Нет n=21	СЭГ Есть n=23	p
Среднее САД утро, мм рт. ст.	137,9±8,2	125,9±10,5	0,002	118,9±15,3	133,4±12,4	0,01

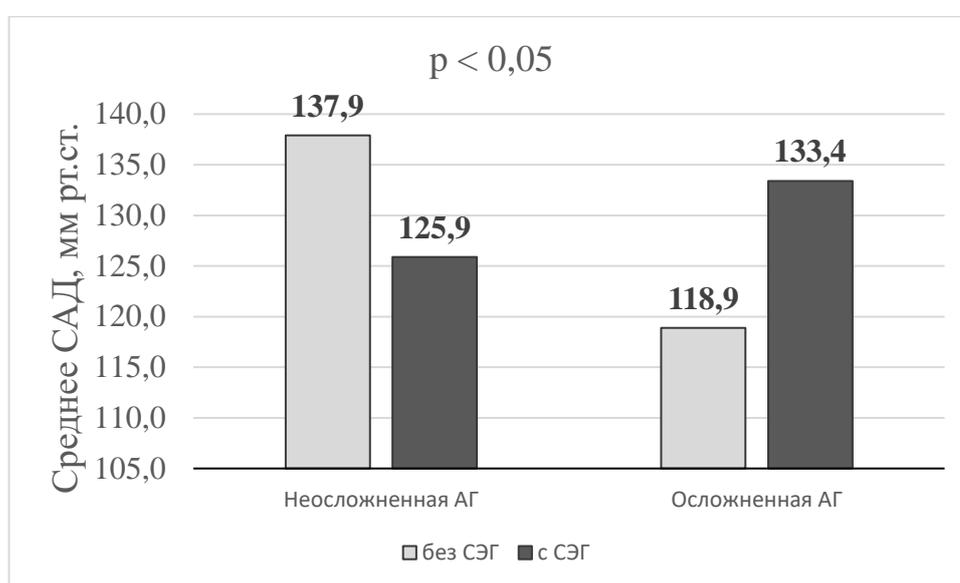
Минимальное САД утро, мм рт. ст.	95,7±8,1	104,6±11,3	0,4	101,5±14,5	110,1±11,1	0,1
Максимальное САД утро, мм рт. ст.	161,7±12,1	149,8±11,8	0,03	141,7±12,0	162,8±11,6	0,003
Вариабельность САД утро, мм рт. ст.	11,5±2,7	10,9±3,5	0,6	8,2±2,7	11,8±2,1	0,02
ДАД утро, мм рт. ст.	76,7±9,3	72,7±6,35	0,2	72,1±11,5	75,4±6,7	0,3
Минимальное ДАД утро, мм рт. ст.	64,2±11,2	59,5±7,4	0,1	56,5±7,8	61,5±8,7	0,2
Максимальное ДАД утро, мм рт. ст.	88,5±9,7	84,7±6,42	0,2	83,5±8,8	91,5±5,6	0,02
Вариабельность ДАД утро, мм рт. ст.	5,2±0,9	6,2±1,4	0,06	5,3±0,6	6,3±2,0	0,1
ЧСС утро	71,9±11,7	68,1±7,53	0,3	68,7±10,2	65,5±7,4	0,4
Минимальная ЧСС утро	62,5±8,5	55,2±5,0	0,01	58,2±7,6	55,5±8,2	0,4
Максимальная ЧСС утро	87,2±15,0	85,1±11,3	0,7	82,7±12,0	79,7±10,8	0,5
САД вечер, мм рт. ст.	133,3±10,4	125,3±8,1	0,03	127,3±15,5	135,1±10,6	0,1
Минимальное САД вечер, мм рт. ст.	113,7±9,7	101,8±10,8	0,004	108,2±18,6	109,5±12,8	0,8

Максимальное САД вечер, мм рт. ст.	160,1±15,5	154,1±17,5	0,3	144,2±18,5	163,6±14,4	0,08
Вариабельность САД вечер	10,5±2,5	11,0±3,6	0,6	8,6±3,2	11,9±4,2	0,05
ДАД вечер, мм рт. ст.	75,8±11,2	71,3±5,2	0,3	74,2±11,9	75,1±6,8	0,8
Минимальное ДАД вечер, мм рт. ст.	64,8±10,1	58,5±4,0	0,1	62,2±14,5	59,2±11,6	0,6
Максимальное ДАД вечер, мм рт. ст.	87,1±10,6	85,3±8,6	0,7	85,2±8,8	90,1±6,1	0,1
Вариабельность ДАД вечер	4,9±0,8	6,4±2,0	0,1	5,0±1,3	6,1±2,3	0,2
ЧСС вечер	73,7±12,7	69,1±7,3	0,2	71,1±11,5	67,7±8,7	0,6
Минимальная ЧСС вечер	62,2±9,2	54,8±7,0	0,02	58,0±11,6	57,8±8,2	0,4
Максимальная ЧСС вечер	87,8±15,5	81,9±11,7	0,2	83,5±14,3	80,4±10,0	0,7

Было установлено, что на фоне неосложненной АГ в группе пациентов с СЭГ в среднем значения утреннего (рисунок 12), вечернего, а также максимальных значений САД утром (рисунок 13) оказались ниже, чем у пациентов без СЭГ. При этом наличие СЭГ было также ассоциировано с более низкими минимальными значениями САД вечером ( $p < 0,05$ ). Также среди пациентов с неосложненной АГ и СЭГ минимальные значения ЧСС утром и вечером были ниже, чем при их отсутствии ( $p < 0,02$ ).

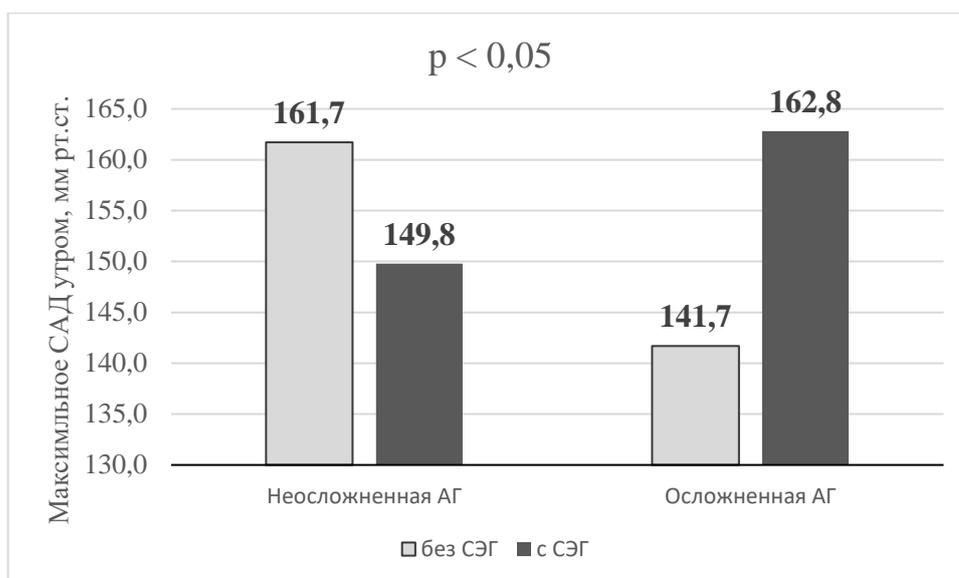
Необходимо отметить, что пороговыми значениями среднего АД для диагностики гипертонии по данным СКАД являются цифры 135/85 мм рт. ст [83]. По результатам нашего исследования пациенты с неосложненной АГ, отмечающие

СЭГ достигали целевых уровней АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии, у испытуемых без СЭГ среднее утреннее САД оказалось несколько выше указанной выше нормы. Избыточное воздействие антигипертензивных препаратов могло бы быть одной из возможных причин СЭГ у данной категории пациентов. Однако, согласно нашим данным, существенного различия антигипертензивной терапии в изучаемых группах не выявлено (Таблица 4). Более низкие значения ЧСС у пациентов с неосложненной АГ и СЭГ в комбинации с полученными данными могут указывать на дисбаланс отделов вегетативной нервной системы с тенденцией к ваготонии, как на наиболее вероятную причину возникновения СЭГ.



**Рисунок 12. Уровень среднего САД утром у пациентов с осложненной и неосложненной АГ в зависимости от наличия СЭГ**

Среди обследуемых с осложненной АГ отмечалась обратная закономерность: пациенты с СЭГ отличались более высокими показателями среднего САД (рисунок 12), максимального САД (рисунок 13) и ДАД в утреннее время ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов с СЭГ и осложненной АГ оказалась более высокая вариабельность утреннего и вечернего САД, в сравнении с теми, кто не испытывает неприятных ощущений при снижении АД ( $p < 0,05$ ). В группе же пациентов с неосложненной АГ различий в вариабельности АД не выявлено.



**Рисунок 13. Уровень максимального САД утром у пациентов с осложненной и неосложненной АГ в зависимости от наличия СЭГ**

Среди пациентов с осложненной гипертонией СЭГ отмечались преимущественно у тех, кто имел более высокие значения среднего уровня среднего и максимального САД в утренние часы. В исследовании Y. Matsui [113] была показана достоверная взаимосвязь между максимальными уровнями АД при СКАД и поражением органов – мишеней. Кроме того, максимальные уровни АД явились сильными и независимыми предикторами инсульта [113]. Наше наблюдение в определенной мере подтверждает, что сочетание высоких максимальных значений САД с эпизодами падения АД ассоциировано с перенесенными инфарктами и инсультами, то есть более выраженным поражением органов – мишеней.

Наличие СЭГ у пациентов с осложненной гипертонией также было также ассоциировано с более высокой вариабельностью вечернего и утреннего САД. Как известно, повышение ВАД у данной категории пациентов обусловлено структурными изменениями в сосудах головного мозга и сердца. Ранее установлена

взаимосвязь ВАД и маркеров атеросклероза коронарных артерий [143]. Таким образом, пациенты с осложненной гипертензией имеют более ограниченные возможности для сохранения постоянства кровотока в жизненно-важных органах при колебаниях АД, в том числе и при его снижении.

Для объяснения возможных причин различий в уровнях ЧСС и АД учитывались группы принимаемых кардиоваскулярных препаратов. Значимых различий в антигипертензивной терапии не было выявлено. Частота использования начальных, максимальных и средних доз препаратов была практически аналогичной в группах с СЭГ и без таковых.

Таким образом, результаты данного раздела исследования позволяют предположить, что СЭГ у пациентов без сосудистых катастроф в анамнезе связаны преимущественно с нарушением регуляции сосудистого тонуса, дисбалансом отделов вегетативной нервной системы, ваготонией. В свою очередь, СЭГ у пациентов, перенесших инсульт или инфаркт миокарда, является в значительной степени следствием более выраженного поражения органов – мишеней, очевидной жесткостью сосудистой стенки и большей чувствительностью кровотока к колебаниям АД.

### **Резюме:**

Пациенты, отмечающие СЭГ, характеризуются некоторыми особенностями профиля СКАД. Среди больных с СЭГ без инфарктов или инсультов в анамнезе значения утреннего, вечернего, а также максимальных показателей САД утром оказались ниже, чем у пациентов без СЭГ на фоне сходной терапии. В случае же осложненной АГ и СЭГ отмечались противоположная тенденция: более высокие показатели САД, ДАД в утреннее время, а также вариабельности утреннего и вечернего САД, в сравнении с теми, кто не испытывал СЭГ. Кроме того, во время СЭГ у пациентов, не переносивших инфаркты или мозговые инсульты, уровень АД оказался ниже, чем у испытуемых с кардиоваскулярными событиями в анамнезе в эти же моменты. В большинстве случаев явные причины СЭГ не выявлены, так же

как данные эпизоды не могут быть объяснены принимаемыми антигипертензивными препаратами и их дозами. В целом можно считать, что результаты исследования СКАД и СМАД в нашей работе показали сходные результаты.

## ГЛАВА VI ВЗАИМОСВЯЗЬ СЭГ С ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

С целью дополнить информацию о механизмах СЭГ у пациентов с АГ, а также получить представление о характере поражения органов – мишеней. Выполнялись общеклинический, биохимический анализы крови, определение NT – proBNP, Доплер-ЭХО-КГ, исследовалась когнитивная функция и психоэмоциональный статус, проводился сравнительный анализ этих показателей в подгруппах с СЭГ и без таковых в зависимости от инсульта/инфаркта в анамнезе. Лабораторно-инструментальные характеристики оценивались во взаимосвязи с клиническими характеристиками пациентов.

### 6.1 Лабораторные характеристики пациентов в зависимости от наличия у них СЭГ.

Основные характеристики испытуемых представлены в таблице 13.

**Таблица 13**

#### **Основные характеристики испытуемых с неосложненной и осложненной АГ в зависимости от наличия у них СЭГ**

Характеристики	Пациенты с неосложненной АГ		Пациенты с осложненной АГ	
	СЭГ Нет, (n=26)	СЭГ Есть, (n=30)	СЭГ Нет, (n=20)	СЭГ Есть, (n=26)
Средний возраст (лет), M±SD	65,4±9,3	66,7±9,1	64,6±5,8	69,2±5,9
Мужчины, n (%)	13(50,0)	13(43,3)	11(55,0)	14(53,8)
Женщины, n (%)	13(50,0)	17(56,7)	9(45,0)	12(46,2)
Стенокардия напряжения, n (%)	4(15,4) **	14(46,7)	12(60,0)	20(76,9) *

ХСН, n (%)	10(38,5)	14(46,7)	13(65,0)	18(69,2) *
СД, n (%)	6(23,1)	5(16,7)	7(35,0)	10(38,5) *
Ожирение, n (%)	23(88,5) **	18(60,0)	14(70,0)	22(84,6)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	36,4±4,5**	30,8±6,3	30,5±3,4	33,4±3,3**

\*- статистически значимые различия между группами с осложненной и неосложненной АГ (p<0.05).

\*\* -статистически значимые внутригрупповые различия в зависимости от наличия СЭГ (p <0.05).

Результаты лабораторных исследований представлены в Таблице 14.

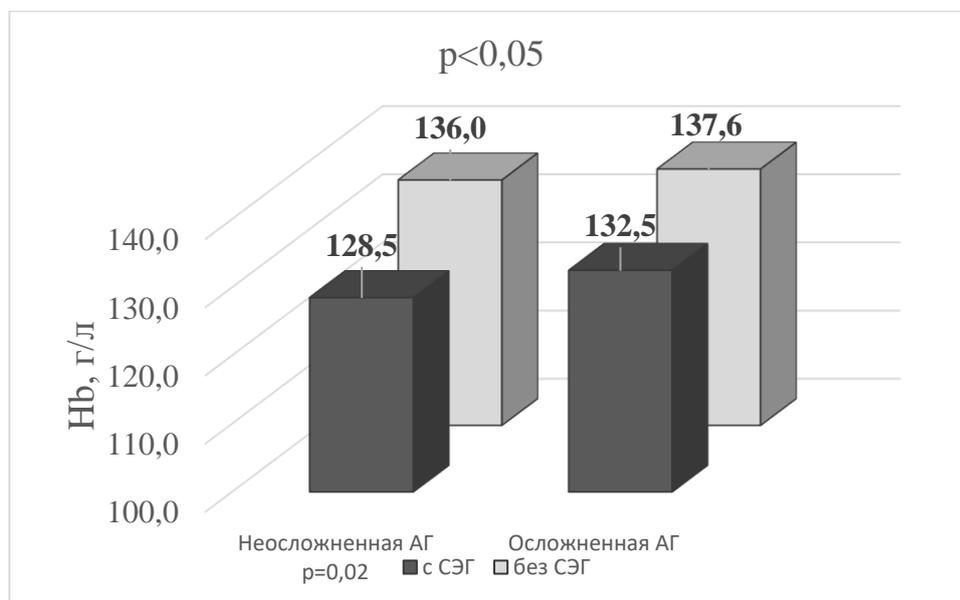
**Таблица 14**

**Лабораторные показатели у пациентов с осложненной и неосложненной АГ в зависимости от наличия у них СЭГ**

Показатель, M±SD	Неосложненная АГ		p	Осложненная АГ		p
	Нет СЭГ, n = 26	Есть СЭГ, n = 30		Нет СЭГ, n = 20	Есть СЭГ, n = 26	
Гемоглобин, г/л	136,0±12,8	128,5±11,2	0,02	137,6±18,3	132,5±14,1	0,8
Эритроциты, млн	4,7±0,45	4,5±0,5	0,3	4,9±0,7	4,8±0,3	0,8
Тромбоциты, тыс	285,0±59,0	256,1±61,1	0,3	249,6±48,4	217,6±53,5	0,1
Гематокрит, %	41,5±3,6	40,0±3,3	0,12	42,4±6,7	43,3±3,6	0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,5±2,9	5,8±1,5	0,6	5,7±3,3	5,6±3,4	0,5
Калий, ммоль/л	4,5±0,6	4,3±0,7	0,84	4,7±0,4	4,6±0,6	0,8
Натрий, ммоль/л	138,1±3,6	136,1±4,2	0,74	139,1±2,9	137,1±2,8	0,72
Мочевина, ммоль/л	6,7±1,2	7,5±1,5	0,1	6,1±1,7	7,1±1,6	0,09
Креатинин, мкмоль/л	78,4±14,7	92,9±15,1	0,001	95,3±9,2	95,2±11,8	0,98
Мочевая кислота, мкмоль/л	266,3 ±130,8	291,3 ±98,4	0,5	343,9±109,2	361,2±158,6*	0,7
СКФ, мл/мин	72,1±11,2	61,9±10,0	0,001	61,8±8,3	62,7±11,2	0,8
ОХ, ммоль/л	5,2±1,44	5,5±1,2	0,4	4,6±2,4	4,0±1,4	0,4
ЛПНП, ммоль/л	3,1±1,3	2,9±0,7	0,5	2,6±1,05	2,0±0,98	0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,33	1,2±0,4	0,3	1,1±0,	1,0±0,2	0,5
ТГ, ммоль/л	1,7±0,4	1,5±0,6	0,1	2,0±0,7	1,9±0,6	0,8

\*- статистически значимые различия между группами с осложненной и неосложненной АГ (p<0.05)

Среди пациентов с неосложненной АГ, отмечающих СЭГ, показатели гемоглобина оказались ниже  $128,5 \pm 11,2$  г/л, в сравнении с испытуемыми, без таковых  $136,0 \pm 12,8$  г/л. Полученные различия отражали значимо большую встречаемость анемии среди пациентов с СЭГ (у 26,7 % показатели гемоглобина оказались меньше нижней границы нормы), чем у остальных больных (15,2%) ( $p=0.03$ ).



**Рисунок 14. Показатели гемоглобина у пациентов с неосложненной АГ в зависимости от наличия у них СЭГ**

Известно, что анемия – это независимый фактор риска кардиоваскулярных исходов и нарушения почечной функции у пациентов с АГ [38, 114]. Распространенность анемии различной степени выраженности среди пациентов с кардиоваскулярной патологией достаточно высока. Так, снижение уровня гемоглобина встречается у пациентов с ХСН в 10 до 79% [39,172]. У женщин с подозрением на ИБС снижение гемоглобина ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом [17].

Объясняя наличие взаимосвязи между уровнем гемоглобина и СЭГ, можно предположить, что снижение гемоглобина является одним из маркеров нарушения

функций почек, также не исключается взаимосвязь с системной воспалительной реакцией [3,62].

Снижение перфузионного давления в почках на фоне частых эпизодов гипотонии, вызывает нарушение их фильтрационной способности. Так, в нашем исследовании уровень СКФ у пациентов с неосложненной АГ, испытывающих СЭГ, был достоверно ниже и составил  $61,9 \pm 10,0$  мл/мин, в сравнении с теми, кто не жаловался на плохое самочувствие, связанное со снижением АД ( $72,1 \pm 11,2$  мл/мин)  $p = 0,001$ . Связь эпизодов гипотонии со снижением почечной функции была выявлена и в ранее проведенных исследованиях, но в отличие от нашей работы, гипотония фиксировалась по средствам СМАД [19, 25].

Пациенты с СЭГ и без таковых не отличались по показателям липидного спектра. Однако у испытуемых с осложненной АГ уровень ОХ, ЛПНП оказался ниже, что закономерно, так как большая часть из них принимала статины.

Таким образом, СЭГ у пациентов с неосложненной АГ сочетаются с ранее известными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как, снижение гемоглобина и нарушение почечной функции. Следовательно, наличие СЭГ также может иметь определенное значение в прогнозировании осложнений АГ.

## **6.2 Эхокардиографические параметры обследуемых в зависимости от наличия у них СЭГ**

Задачей данного раздела было изучить эхокардиографические показатели в зависимости от наличия СЭГ в исследуемых подгруппах. Результаты представлены в таблице 15

**Эхокардиографические параметры у пациентов с неосложненной и осложненной АГ в зависимости от наличия у них СЭГ**

Показатель, M±SD	Неосложненная АГ		p	Осложненная АГ		p
	Нет СЭГ, n = 30	Есть СЭГ, n =26		Нет СЭГ, n = 20	Есть СЭГ, n = 26	
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	91,0±10,3	92,3±11,8	0,8	93,4±11,9	95,1±18,6	0,8
КДР ЛЖ, см	4,9±0,2	4,7±0,42	0,5	5,0±0,2	5,2±0,3*	0,3
КСР ЛЖ, см	3,0±0,3	3,0±0,5	0,8	3,0±0,2	3,2±0,6	0,35
КСР ЛП, см	3,9±0,4	3,8±0,4	0,4	3,8±0,3	4,0±0,4	0,07
КСР ПП, см	3,6±0,4	3,5±0,2	0,6	3,6±0,2	3,7±0,2	0,1
КДР ПЖ, см	2,9±0,4	2,6±0,2	0,5	2,7±0,1	2,8±0,2	0,3
ТЗСЛЖ, см	1,08±0,2	1,09±0,2	0,9	1,1±0,1	1,2±0,1	0,3
МЖП, см	1,1±0,2	1,18±0,2	0,2	1,19±0,2	1,12±0,1	0,4
СДЛА, мм рт. ст.	28,5±2,1	30,0±6,1	0,4	29,2±2,0	30,0±4,1	0,6
ФВ, %	68,9±4,4	69,2±6,5	0,8	61,4±12,5	61,8±14,3	0,9

СДЛА – систолическое давление лёгочной артерии, ТЗСЛЖ- толщина задней стенки левого желудочка, ИММ – индекс массы миокарда

\*- статистически значимые различия между подгруппами с неосложненной и осложненной АГ

В изучаемых подгруппах не выявлены зависимости параметров Доплер – ЭХО от наличия СЭГ, то есть, можно полагать, что СЭГ не связаны с какими-либо значимыми изменениями камер сердца и сократимости миокарда.

Пациенты с осложненной АГ отличались относительным увеличением КДР ЛЖ, КСР ЛП, что очевидно отражает развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда у данного контингента обследуемых.

Ранее проведенные исследования показали, что у 61,6 % пациентов с АГ и ХСН с сохранной фракцией выброса при СМАД фиксируются эпизоды транзиторной гипотензии. Обнаружение подобных эпизодов в свою очередь было ассоциировано с нефатальным инфарктом миокарда, а также смертью от сердечно-

сосудистых причин. [19]. Предпосылками для возникновения эпизодов гипотензии у пациентов с кардиальной патологией, в частности, могут быть особенности функционирования системы натрийуретических пептидов, которые, как известно, обладают вазодилатирующим действием. [116, 181].

В этом контексте дополнительную информацию для понимания данных различий могло дать исследование уровня NT-proBNP. Следует подчеркнуть, что в исследование не включались пациенты с тяжелой ХСН и сниженной ФВ. Кроме того, все пациенты получали адекватную терапию по поводу имеющихся кардиоваскулярных заболеваний, включая основные группы препаратов для лечения ХСН (бета адреноблокаторы, и средства, влияющие на ренин ангиотензин альдостероновую систему). Очевидно, поэтому значительного повышения показателя по сравнению с известной нормой [118] не обнаружено ни в одной из исследуемых групп. Среди пациентов с осложненной АГ выявлена положительная связь уровня NT-proBNP и КСР ЛП (Коэффициент Спирмена 0,53,  $p < 0,05$ ), МЖП (Коэффициент Спирмена 0,73,  $p < 0,05$ ). Полученные результаты вполне ожидаемы и подтверждают репрезентативность выборки.

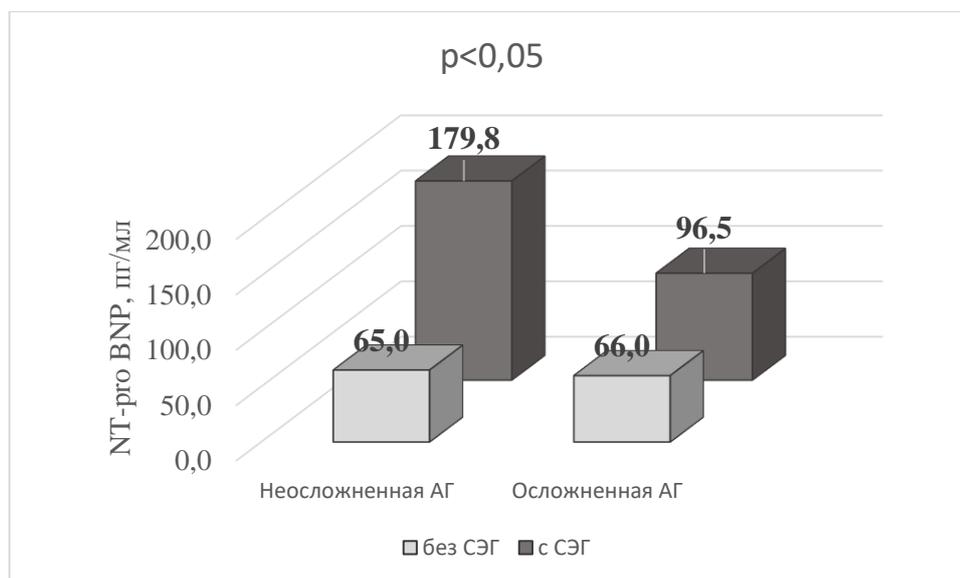
Оказалось, что для пациентов, отмечающих СЭГ, как в случае неосложненной, так и при осложненной АГ, было характерно более высокое значение NT-proBNP (табл. 16).

**Таблица 16**

**Уровень NT-pro BNP у пациентов с неосложненной и осложненной АГ в зависимости от наличия у них СЭГ**

Показатель, пг/мл, M±SD	Неосложненная АГ		p	Осложненная АГ		p
	Нет СЭГ, n = 26	Есть СЭГ, n = 30		Нет СЭГ, n = 20	Есть СЭГ, n = 26	
NT-pro BNP	65,0±26,5	179,8±33,8	0,001	66,0±21,2	96,5±28.7	0,01

Среди пациентов с осложненной АГ и СЭГ достоверно чаще встречалась ХСН, однако уровень NT-proBNP оказался ниже, чем в случае неосложненной АГ и СЭГ (рис. 15). Одним из возможных объяснений этого может то, что в среднем пациенты с осложненной АГ и СЭГ имели больший ИМТ в отличии от больных с СЭГ на фоне неосложненной АГ. Ранее установлено то, что ИМТ имеет отрицательную корреляцию с уровнем натрийуретических пептидов, что обусловлено их рецептор-опосредованным захватом в жировой ткани [23, 134, 157]. Данное наблюдение справедливо и для субъектов, не имеющих ХСН [100]. Однако в нашем исследовании нельзя рассматривать ожирение как фактор, объясняющий более низкие уровни NT-proBNP и уменьшающий вероятность развития СЭГ. Взаимосвязь величины биомаркера и ИМТ была различной: в группе неосложненной АГ пациенты без СЭГ имели более высокие параметры ИМТ, в то время как при осложненной АГ отмечалась противоположная тенденция.



**Рисунок 15. Уровень NT-pro BNP у пациентов с неосложненной и осложненной АГ в зависимости от наличия у них СЭГ**

Необходимо отметить, что колебания NT-pro BNP даже в пределах нормального диапазона имеет прогностическое значение. Так у пациентов без ХСН

концентрация биомаркера более 20 пг/мл ассоциирована с повышением риска смерти на 62%, инсульта или транзиторной ишемической атаки на 76%, а также с развитием первого крупного сердечно-сосудистого события на 76 % [121, 127].

Очевидно, патофизиологические процессы, связанные с повышением натрийуретических пептидов, могут способствовать развитию СЭГ и к тому же быть связаны с риском кардиоваскулярных событий.

Натрийуретические пептиды, как маркеры СН, синтезируются в результате нейрогормональной активации в ответ на перегрузку объемом. Первичным стимулом для их секреции является растяжение кардиомиоцитов.

Однако у пациентов с неосложненной АГ обнаружена обратная взаимосвязь между уровнем NT – proBNP и КДР ЛЖ (Коэффициент Спирмена -0,78,  $p < 0,05$ ).

Рассматривая полученные результаты, важно отметить, что некоторые состояния, такие как пожилой возраст, хроническая болезнь почек, могут сопровождаться повышением уровня натрийуретических пептидов без признаков ремоделирования камер сердца и ХСН [26, 90]. Так в нашем исследовании в группе пациентов с неосложненной АГ и СЭГ не обнаружено изменения размеров сердечных камер, однако значение NT-proBNP у них был максимальным. В то же время эти испытуемые имели относительно более низкую СКФ. Результаты нашего исследования подтверждаются и другими, ранее проведенными наблюдениями. Так, выявлено, что у пациентов с АГ без симптомов ХСН увеличение концентрации NT-proBNP > 125 пг/мл связано с поражением почек [37, 76].

На ранних стадиях АГ система натрийуретических пептидов обладает расслабляющим воздействием на мезангиальные клетки, уменьшает сосудистое сопротивление, расслабляя гладкомышечные клетки артерий. При прогрессировании заболевания нарастает активация РААС и симпатoadреналовой системы, и, несмотря на высокие уровни натрийуретических пептидов, компенсаторные механизмы становятся недостаточными. Повышение уровня натрийуретических пептидов на данном этапе могут рассматриваться как проявление нарушений функции органа, в частности поврежденного канальцевого

и клубочкового аппарата почки. В свете вышесказанного возникновение СЭГ у пациентов с неосложненной АГ можно рассматривать как результат прогрессирования заболевания и усугубления дисбаланса между регуляторными нейрогуморальными системами организма.

### 6.3 Психоэмоциональный статус пациентов и выраженность когнитивной дисфункции в зависимости от наличия СЭГ

Одним из клиническим проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ, как известно, являются когнитивные нарушения и закономерные нарушения психоэмоционального статуса, такие как депрессия и тревога [4, 10, 22, 139]. В клинических рекомендациях по лечению больных с АГ подчеркивается важность верификации признаков, дисфункции ЦНС на ранних стадиях [2]. Достаточно информативным является применение различных тестов на выявление когнитивной дисфункции. Одним из таких тестов является шкала MoCA [167], которая позволяет выявить когнитивные расстройства различного типа.

Анализ результатов по госпитальной шкале тревоги и депрессии не показал каких-либо особенностей в этом плане у пациентов с СЭГ (табл. 17).

**Таблица 17**

#### **Результаты тестирования по Госпитальной шкале тревоги и депрессии у пациентов с осложненной и неосложненной АГ в зависимости от наличия у них СЭГ**

Результат тестирования по шкале HADS, балл $\pm$ SD	Неосложненная АГ		Осложненная АГ		p*	p**
	Нет СЭГ, n = 26	Есть СЭГ, n = 30	Нет СЭГ, n = 20	Есть СЭГ, n = 26		
Тревога	7,4 $\pm$ 2,4	7,1 $\pm$ 3,2	8,9 $\pm$ 2,0	8,2 $\pm$ 2,1	0,09	0,7
Депрессия	6,2 $\pm$ 3,6	5,2 $\pm$ 3,3	6,5 $\pm$ 1,7	5,5 $\pm$ 2,6	0,8	0,4

\*уровень значимости различий в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта и/или инсульта;

\*\* уровень значимости различий в зависимости от наличия СЭГ;

для совместного «влияния» кардиоваскулярного события в анамнезе и СЭГ  $p > 0,5$ .

По данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии у пациентов с перенесенными кардиоваскулярными событиями отмечались показатели, указывающие на наличие у них субклинического тревожного состояния, что соответствует имеющимся данным о психо – эмоциональном статусе больных с кардиоваскулярной патологией [21, 139]. Однако межгрупповых различий и взаимосвязи с СЭГ не обнаружено.

Проведено тестирование 102 пациентов по шкале МоСА, ни у кого из них не выявлено деменции средней и выраженной степени тяжести (у испытуемых не зафиксировано результатов теста менее 19 баллов).

Оказалось, что для пациентов, отмечающих СЭГ, результаты тестирования были достоверно ниже -  $23,1 \pm 2,1$  балл, чем у больных без СЭГ -  $25,0 \pm 2,4$  баллов ( $p = 0,04$ ). В ходе двухфакторного дисперсионного анализа выявлены различия между подгруппами пациентов без кардиоваскулярных катастроф в анамнезе и с их наличием (табл. 18)

**Таблица 18**

**Результаты тестирования по МоСА у пациентов с осложненной и неосложненной АГ в зависимости от наличия у них СЭГ**

Результат тестирования по МоСА, балл $\pm$ SD	Неосложненная АГ		Осложненная АГ		p*	p**
	Нет СЭГ, n = 26	Есть СЭГ, n = 30	Нет СЭГ, n = 20	Есть СЭГ, n = 26		
	$26,5 \pm 1,3$	$23,2 \pm 2,3$	$24,0 \pm 2,6$	$23,0 \pm 1,9$		

\*уровень значимости различий в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта и/или инсульта;

\*\* уровень значимости различий в зависимости от наличия СЭГ;

для совместного «влияния» кардиоваскулярного события в анамнезе и СЭГ  $p=0,1$ .

Среди пациентов с неосложненной АГ без СЭГ показатели когнитивной функции по Монреальской шкале в среднем соответствовали норме. Во всех

остальных группах они были значимо ниже и указывали на наличие когнитивных расстройств лёгкой степени. Эти результаты вряд ли следует считать неожиданными, так как они в целом совпадают с данными других исследований пациентов с АГ с использованием данной методики [2, 27, 91, 144].

Когнитивные расстройства хорошо изучены у пациентов с АГ. Результаты крупных исследований свидетельствуют, что наличие АГ ассоциируется со снижением когнитивных функций и развитием деменции [70, 91]. Однако имеются данные о наличии «J-образной зависимости», то есть, снижение когнитивных способностей может быть ассоциировано как с высокими, так и с низкими цифрами АД [14, 76, 120].

Согласно имеющимся данным патоморфологическим субстратом когнитивной дисфункции при АГ принято считать так называемые немые (бессимптомные) лакунарные инфаркты, изменения белого вещества головного мозга и церебральные микрокровоизлияния [13].

Однако имеются исследования о возникновении подобных изменения головного мозга и при низком АД. D. J. Ryan, R. A. Kenny показали, что низкое артериальное давление при отсутствии гемодинамически значимого атеросклеротического поражения мозговых сосудов может привести к возникновению инсульта. Особо уязвимой в этом отношении является пограничная зона артериальных бассейнов, для которой характерно отсутствие анастомозов [105].

В отношении влияния транзиторной гипотонии на когнитивные функции изучалась ОГ. Транзиторное снижение АД, как следствие ортостатических реакций, ведет к церебральной гипоперфузии [29], что может привести не только к острым церебральным осложнениям, но и хроническим, в частности повторяющиеся эпизоды ОГ ведут к когнитивной дисфункции [29]. В ряде крупных исследований выявлена связь между эпизодами ОГ и снижением когнитивных функций [66, 163].

## Резюме

Для пациентов с неосложненной артериальной гипертонией и СЭГ характерны более низкие показатели гемоглобина и скорости клубочковой фильтрации, что в свою очередь может указывать на взаимосвязь СЭГ и почечной дисфункции. Вне зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда и/или мозгового инсульта пациенты с СЭГ имеют более высокий уровень NT-proBNP. У пациентов с неосложненной АГ значение показателя было максимальным, однако, эта тенденция не ассоциировалась с ремоделированием камер сердца и ХСН. У пациентов с СЭГ вне зависимости от кардиоваскулярного события в анамнезе отмечаются более выраженные нарушения когнитивной дисфункции, что может быть проявлением поражения головного мозга как органа-мишени при СЭГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена изучению клинико-диагностического значения СЭГ у пациентов с артериальной гипертонией. АГ — это один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [16,117]. Однако имеются данные и об отрицательном влиянии низких цифр АД на сердечно-сосудистый риск и жизненный прогноз в целом [11,38]. При этом значимы не только средние показатели САД и ДАД, но эпизоды снижения АД. В этом контексте хорошо изучена ОГ [14,95,124], постпрандиальная гипотония [107,129], транзиторное снижение АД на фоне физических нагрузок [10]. Однако указанные виды гипотензии встречаются довольно редко и в большинстве случаев причины транзиторного снижения АД не распознаны [19,28,80]. Необходимо отметить, что в ранее выполненных работах не изучалось значение эпизодов симптомной гипотонии, однако можно предположить, что снижение АД, сопровождающееся плохим самочувствием пациента, является проявлением более значимого нарушения кровотока внутренних органов и, вероятно, может носить отрицательное прогностическое значение.

Кроме того, значимое отклонение АД от среднего значения у пациентов с АГ отражает вариабельность АД в целом. Данный показатель в последнее время приобрел большую важность как не зависящий от средних цифр АД фактор неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [15,146,180]. Представляет интерес изучить симптомную транзиторную гипотензию как проявление краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД.

Поскольку по обозначенной проблеме исследований до настоящего времени практически не было, задачей первого этапа работы являлось получить примерное представление о распространенности и особенностях явления СЭГ, а также обосновать дальнейшее более углубленное изучение вопроса. В первом этапе

работы, проведенном как пилотное исследование, приняло участие 392 человека. Проводился опрос как среди представителей выборки, репрезентативной для городских жителей, так и среди лиц с сердечно-сосудистой патологией (пациентов кардиологического, неврологического и терапевтического стационаров). В ходе опроса получены данные о демографических характеристиках, наличии или отсутствии факторов сердечно-сосудистого риска, сердечно-сосудистых заболеваниях, режиме антигипертензивной терапии, для этого использовался модифицированный опросник Говарда, а также опросник Роуза. Кроме того, выявлялось наличие эпизодов симптомной гипотонии с помощью разработанного опросника, включавшего в себя вопросы о наличии СЭГ, их частоте, связи с какими-либо известными причинами, уровне АД во время подобных эпизодов (Приложение 1). Необходимо отметить, что у стационарных больных анализировался период жизни до обострения заболевания и госпитализации. Некоторые из участников находились в стационаре с острым впервые возникшим кардио- или цереброваскулярным событием, что позволило оценить временной период непосредственно перед возникновением данных событий с точки зрения возникновения СЭГ и их характеристик.

Выявлено, что СЭГ испытывают как здоровые лица, так и пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные данные о частоте эпизодов снижения АД среди здоровых людей в целом совпадают с результатами ранее проведенных исследований [41]. С присоединением АГ и другой сердечно-сосудистой патологии вероятность возникновения СЭГ повышается. По результатам однофакторного анализа АГ, стенокардия напряжения, ХСН, перенесенный инфаркт миокарда и инсульт достоверно чаще сочетались с СЭГ. По результатам пошагового логистического регрессионного анализа наиболее весомыми независимыми факторами, повышающими вероятность СЭГ, оказались перенесенный инсульт и стенокардия.

Оставалось неясным направление взаимосвязи СЭГ и кардиоваскулярных – катастроф в анамнезе: отражает ли наличие СЭГ нарушение регуляции кровотока внутренних органов, которое в итоге приводит к инсульту/инфаркту миокарда или является их следствием. Ретроспективный анализ среди пациентов, находящихся в стационаре с впервые возникшим острым сосудистым событием, показал, что частота СЭГ у данного контингента также высока, как и у лиц с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами в анамнезе и значительно больше, чем у пациентов без таковых событий.

Сравнительный анализ характеристик СЭГ проводился в подгруппах больных с «неосложненной» АГ, то есть без кардиоваскулярных катастроф в анамнезе, с перенесёнными и впервые возникшими инфарктами и инсультами. Оказалось, что для большей части обследуемых с неосложненной АГ уровень АД в момент СЭГ был значимо ниже, а сами эпизоды по большей части были редкими (1 раз в месяц и реже). Пациенты же с «осложненной» АГ, а также находившиеся в стационаре по поводу впервые возникшего кардиоваскулярного события обладали общими характеристиками: значение АД во время СЭГ было относительно высоким и эпизоды повторялись гораздо чаще, чем в случае «неосложненной» АГ.

При анализе взаимосвязи СЭГ с режимом антигипертензивной терапии выявлено, что транзиторное снижение АД нельзя рассматривать как результат медикаментозного воздействия. Так среди пациентов с «неосложненной» АГ реже всего СЭГ возникали при эпизодическом приеме антигипертензивных препаратов, в сравнении с регулярным режимом терапии и без нее. У пациентов с инфарктом и инсультом в анамнезе, а также непосредственно перед впервые возникшими кардиоваскулярными событиями частота СЭГ была высока вне зависимости от режима терапии. Данное наблюдение подтверждает, что с одной стороны СЭГ не являются следствием избыточного влияния антигипертензивных препаратов в большинстве случаев, с другой стороны указывает на наличие других причин СЭГ, не зависящих от лечения.

Очевидно, что субъективное восприятие колебаний АД обусловлено состоятельностью механизмов ауторегуляции кровотока в жизненно важных органах, особенно в головном мозге и сердце. Прогрессирование сердечно-сосудистой патологии сопровождается более выраженными структурными изменениями в органах и сосудистой стенке, сужает диапазон регуляции кровотока. Также полученные результаты позволили предположить, что частые СЭГ, возникающие на фоне относительно высокого АД, могут иметь отрицательное прогностическое значение в отношении развития инфаркта миокарда и инсульта.

Во втором этапе работы приняло участие 102 пациента с АГ, находящиеся на амбулаторном лечении со стабильным течением заболевания. Проводились СМАД, самоконтроль АД в течение 4 недель. Для выявления особенностей поражения органов мишеней, а также возможных механизмов СЭГ выполнялись также общий, биохимический анализ крови, определение NT-pro BNP, Доплер-ЭХО-КГ, изучался психоэмоциональный и когнитивный статус участников. Сравнительный анализ проводился как среди пациентов с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами, так и без таковых.

В ходе исследования сравнивались параметры СМАД внутри групп пациентов с «осложненной» АГ, «неосложненной» АГ, испытывающих и не испытывающих СЭГ. По результатам СМАД оказалось, что большая часть зафиксированных СЭГ приходилась на пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда или инсульт. Кроме того, пациенты в этой подгруппе испытывали СЭГ при значимо более высоком САД, цифры АД во время подобных эпизодов меньше отклонялись от средних в сравнении с лицами с неосложненной АГ. При анализе причин СЭГ не удалось выявить достоверной взаимосвязи с приемом пищи, физической нагрузкой, переходом в ортостаз. Антигипертензивная терапия также оставалась неизменной во время исследования. Необходимо отметить, что все подгруппы испытуемых в целом были сопоставимы по принимаемым антигипертензивным препаратам и их дозам.

Пациенты с СЭГ отличались по уровню вариабельности САД в течение дня в подгруппах с осложненной и неосложненной АГ. Самые высокие значения вариабельности АД выявлены у пациентов с инфарктом и/или инсультом в анамнезе, страдающих СЭГ. Это нашло своё отражение и в процентной характеристике пациентов с вариабельностью АД, превышающей известную норму. Кроме того, данная когорта пациентов отличалась более выраженным снижением САД и ДАД ночью. То есть СЭГ можно считать индикатором повышенной вариабельности САД среди пациентов с выраженным атеросклеротическим процессом.

Среди участников с неосложненной АГ наблюдалась противоположная и закономерность: более выраженной вариабельностью дневного САД, превышающей норму, отличались пациенты, не испытывающие СЭГ. В этой группе снижение выраженности колебаний АД проявилось относительно высоким уровнем минимального дневного САД у лиц с СЭГ в сравнении, с теми, кто их не испытывал.

Очевидно, особенности восприятия пациентом колебаний АД обусловлены состоянием механизмов саморегуляции кровотока в жизненно важных органах, а особенно в головном мозге. Вероятно, границы колебаний АД, при которых не возникает нарушения кровоснабжения обусловлены состоянием органов – мишеней, сосудистой стенки, а также регуляторных механизмов. По мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии диапазон колебаний АД, при котором сохраняется постоянство кровотока, сужается. Вероятно, у пациентов без манифестных проявлений атеросклероза, вариабельность АД в течение дня должна рассматриваться в совокупности с клиническими проявлениями, сопровождающими значимые отклонения АД от среднего. Не исключается, что бессимптомное снижение АД свидетельствует о сохранных механизмах саморегуляции кровотока в жизненно важных органах.

Вне зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда или инсульта пациенты с СЭГ характеризовались относительно более низким значением среднего (перфузионного) АД, и более высокими показателями пульсового АД.

Таким образом, наличие СЭГ ассоциировано с уже известными прогностически неблагоприятными параметрами СМАД, такими как избыточное снижение АД в ночное время, более высокое пульсовое АД. Кроме того, СЭГ имеют особую связь с дневной вариабельностью САД, характер которой определяется фактом наличия кардиоваскулярной катастрофы в анамнезе.

Согласно имеющимся данным наибольшей прогностической ценностью обладает среднесрочная и долгосрочная вариабельность АД [174,176,177,179,180]. В этой связи представляло интерес изучить СЭГ в течение более продолжительного промежутка времени, совместно с показателями СКАД. Распределение пациентов в группу с СЭГ и без таковых осуществлялось на основании ранее упомянутого опросника (Приложение 1). Установлено, что при сравнении дневников АД, заполнявшихся во время 4-недельного периода СКАД (Приложение 2), данные о наличии СЭГ совпадали со специализированным опросником по выявлению СЭГ. Как и в случае со СМАД, большая часть зафиксированных эпизодов СЭГ приходилась на пациентов с осложненной АГ, а значение САД в момент СЭГ было ниже у пациентов с неосложненной АГ. Не обнаружено значимой взаимосвязи СЭГ с известными ранее причинами гипотензии, а также с характером антигипертензивной терапии.

Установлено, что при неосложненной АГ пациенты с СЭГ отличались более низким уровнем САД утром, вечером, максимального САД утром в сравнении с участниками не испытывающими СЭГ. Различий в вариабельности АД в данной подгруппе не выявлено. Данные отличия параметров СКАД в изучаемых подгруппах, очевидно, не были обусловлены особенностями применяемых антигипертензивных препаратов, так как существенных межгрупповых различий в группах и дозировках препаратов не обнаружено. С учетом более низких значений

ЧСС у участников с СЭГ, одной из вероятных причин возникновения СЭГ мог оказаться дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического отдела,

Среди пациентов с наличием в анамнезе инфарктов или инсультов отмечалась противоположная тенденция: испытуемые с СЭГ характеризовались относительным повышением показателей утренних САД, ДАД, максимального САД, в сравнении с теми, кто СЭГ не испытывал. Кроме того, наличие СЭГ ассоциировалось с повышением вариабельности утреннего и вечернего САД.

Таким образом, по результатам СКАД в отношении пациентов с осложненной АГ, можно сделать заключение о том, что СЭГ ассоциированы с уже изученными маркерами атеросклероза коронарных и мозговых сосудов, таких как повышение вариабельности, максимальных и средних значений АД. Вероятно, наличие СЭГ у пациентов с перенесенными инфарктом миокарда или инсультом в значительной мере является проявлением более выраженного поражения органов – мишеней и повышенной жесткости сосудистой стенки. При неосложненной АГ возникновение СЭГ может быть обусловлено в большей мере нарушением регуляции сосудистого тонуса, вегетативным дисбалансом.

Чтобы дополнить информацию о механизмах СЭГ и особенностях поражения органов-мишеней проводились лабораторно – инструментальные исследования.

По данным общего и биохимического анализа крови выявлены значимые особенности в группе пациентов с неосложненной АГ. В частности, СЭГ были ассоциированы с относительно более низкими показателями гемоглобина, а также доля участников с параметрами гемоглобина меньше нормы была выше, чем в случае отсутствия СЭГ. На ряду с этим у пациентов с СЭГ отмечались более низкие значения СКФ. Очевидно, что сочетание снижения гемоглобина и СКФ в данном случае является проявлением почечной дисфункции, что может быть вероятной причиной СЭГ. С другой стороны, снижение перфузионного давления в почках на фоне эпизодов сниженного АД само по себе может ухудшать почечный кровоток и

служить причиной нарушения из фильтрационной функции. Необходимо отметить, что ассоциация между транзиторной гипотензией и снижением СКФ выявлялась и в ранее выполненных работах [19,25,64,71,72,145]. При этом причинно-следственные отношения остались не установленными.

По результатам пилотного исследования первого этапа работы возникновение СЭГ ассоциировалось также с наличием у пациентов ХСН. В этом контексте определялся уровень NT-proBNP. Значимого повышения показателя по сравнению с известной нормой не было выявлено ни в одной из изучаемых подгрупп, что, очевидно, объясняется тем, что в исследование не включались пациенты с декомпенсированной ХСН и сниженной ФВ. Однако, участники с СЭГ отличались более высоким значением NT-proBNP, причем максимальное повышение зафиксировано при неосложненной АГ и СЭГ. В этой связи следует указать, что натрийуретические пептиды обладают вазодилатирующим свойством [116,181]. Также ранее установлено, что относительное повышение показателя даже в пределах нормального диапазона ассоциировано с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф и смерти среди популяции без признаков ХСН [121,127].

Натрийуретические пептиды, как правило, синтезируются в следствие нейрогормональной стимуляции в ответ на перерастяжения кардиомиоцитов. В связи с этим изучались эхокардиографические характеристики участников исследования. Выявлено, что пациенты с осложненной АГ отличались относительным увеличением КДР ЛЖ и КСР ЛП. Отклонения данных параметров не ассоциировалась с эпизодами СЭГ. Положительная корреляционная взаимосвязь уровня NT-proBNP и эхокардиографических показателей ремоделирования миокарда была обнаружена среди больных с осложненной АГ. Данное наблюдение вряд ли указывает на наличие взаимосвязи между СЭГ, эхокардиографическими параметрами и уровнем натрийуретического пептида, а

лишь отражает характеристики пациентов данной подгруппы. В свою очередь некоторые состояние, такие как пожилой возраст, хроническая болезнь почек, могут сопровождаться повышением уровня натрийуретических пептидов без признаков ХСН и ремоделирования камер сердца. Таким образом, совокупность выявленных признаков – повышение NT-proBNP, снижение гемоглобина и СКФ делает повреждение клубочко-канальцевого аппарата почки весьма вероятной причиной СЭГ.

Одним из клинических проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ являются снижение когнитивной функции и изменения психоэмоционального статуса [56]. В ходе нашей работы произведена оценка этих функций во взаимосвязи с СЭГ у пациентов с осложненной и неосложненной АГ.

По данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии у пациентов с перенесенными кардиоваскулярными событиями отмечались показатели, указывающие на наличие у них субклинического тревожного состояния, что соответствует имеющимся данным о психо – эмоциональном статусе больных с кардиоваскулярной патологией [21,139]. Однако межгрупповых различий и взаимосвязи с СЭГ не обнаружено.

Тестирование по MoCa показало, что пациенты с СЭГ отличаются значимым снижением когнитивной функции в сравнении с участниками без СЭГ. Причем сохраненными когнитивными способностями по данной шкале отличались только испытуемые с неосложненной АГ без СЭГ, среди всех остальных подгрупп выявлены нарушения когнитивных функций лёгкой степени тяжести. Согласно подобным исследованиям среди больных с кардиоваскулярной патологией, у большей части пациентов с АГ старше 50 лет имеется нарушение когнитивной дисфункции лёгкой степени [70, 91]. Таким образом нашу выборку пациентов можно считать репрезентативной в этом отношении. В ходе работы было установлено, что наличие СЭГ ассоциировалось с еще более низкими баллами по шкале MoCa вне зависимости от перенесенного в анамнезе кардиоваскулярного

события. Полученные результаты не противоречат ранее полученным данным об отрицательном влиянии ОГ на снижение когнитивных функций [29,66,163]. Таким образом, нам представляется, что головной мозг может рассматриваться – как орган мишень у пациентов, страдающих СЭГ.

## ВЫВОДЫ

1. Эпизоды симптомной гипотонии встречаются более, чем у половины больных артериальной гипертонией. Риск развития подобных эпизодов выше у лиц с клиническими проявлениями атеросклероза. У пациентов, перенёсших кардиоваскулярное событие, частота и характеристики симптомных эпизодов гипотонии существенно не отличались в периоды до и после инфаркта миокарда или инсульта.

2. Установлена разнонаправленная взаимосвязь симптомных эпизодов гипотонии с вариабельностью артериального давления у больных с перенесенными сердечно – сосудистыми катастрофами и без таковых в анамнезе. Среди пациентов без инфарктов или инсультов степень вариабельности дневного систолического артериального давления был ниже при наличии симптомных эпизодов гипотонии, в то время как у пациентов с симптомными эпизодами гипотонии и кардиоваскулярными событиями в анамнезе вариабельность дневного систолического давления оказалась наибольшей и превышала норму.

3. Вне зависимости от наличия перенесённых сердечно-сосудистых катастроф, больные артериальной гипертонией, страдающие симптомными эпизодами гипотонии отличаются более низкими показателями среднего дневного артериального давления, а также повышенным пульсовым артериальным давлением на фоне сходного антигипертензивного лечения.

4. Возникновение симптомных эпизодов гипотонии ассоциировано с такими известными прогностически неблагоприятными параметрами суточного мониторинга и самоконтроля артериального давления как избыточное снижение систолического и диастолического артериального давления в течение ночи, более высокие максимальные значения артериального давления при самоконтроле. Достоверной взаимосвязи симптомных эпизодов гипотонии с характером антигипертензивной терапии и ее регулярностью не было установлено.

5. Среди пациентов без кардиоваскулярных катастроф в анамнезе симптомные эпизоды гипотонии ассоциируются с относительно низкими

показателями скорости клубочковой фильтрации, концентрации гемоглобина в крови, и относительно высоким уровнем N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида при отсутствии значимых особенностей в данных эхокардиографии.

6. У больных артериальной гипертонией с симптомными эпизодами снижения артериального давления отмечаются признаки более выраженных нарушений когнитивной функции, при этом показатели тревоги и депрессии не имеют существенных отличий.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении мероприятий скрининга необходимо учитывать высокую частоту симптомных эпизодов гипотонии, у относительно здоровых взрослых лиц и больных артериальной гипертонией, не связанных с такими причинами, как ортостаз, прием пищи, физическая нагрузка и прием антигипертензивных препаратов. Для выявления симптомных эпизодов гипотонии целесообразно использовать разработанный опросник.

2. Частые эпизоды симптомной гипотонии на фоне относительно высоких цифр артериального давления у пациентов, не имеющих в анамнезе инфарктов и/или инсультов, могут являться прогностически неблагоприятными.

3. При оценке повышенной вариабельности систолического артериального давления по данным суточного мониторирования, как маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, следует дифференцированно подходить к пациентам с наличием и отсутствием инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе.

4. Среди пациентов с артериальной гипертонией без инфарктов или инсультов в анамнезе отсутствие симптомных эпизодов гипотонии на фоне относительно высоких цифр вариабельности систолического артериального давления в течение дня может являться относительно благоприятным признаком, указывающим на сохранность механизмов саморегуляции кровотока в жизненно важных органах. Напротив, наличие симптомных эпизодов гипотонии при относительно невысоких параметрах вариабельности артериального давления указывает на дисбаланс в системе регуляции кровообращения. Фиксация подобных эпизодов у данной категории пациентов позволяет выделить их в группу для наиболее активных мероприятий по первичной профилактики у них развития инфаркта или инсульта.

5. У пациентов с наличием кардиоваскулярных катастроф в анамнезе наличие симптомных эпизодов гипотонии может свидетельствовать о более выраженном поражении органов мишеней и более тяжелом течении у них атеросклеротического процесса.

6. При разработке мер по выявлению и профилактике когнитивных нарушений у больных артериальной гипертонией важно учитывать симптомные эпизоды гипотонии, которые ассоциированы со снижением когнитивных функций.

## **ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспектива дальнейшей разработки изучаемой темы связана с актуальностью вопроса variability артериального в целом, и эпизодов снижения артериального давления в частности. Установленная связь симптомных эпизодов гипотонии с развитием острых кардиоваскулярных катастроф обосновывает необходимость их более углубленного изучения, в том числе целесообразность уточнения механизмов и прогностической значимости. Дальнейшее исследование также позволит получить больше данных о причинах, характере поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией, страдающих симптомными эпизодами гипотонии, оптимизировать тактику лечения таких пациентов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барыкина И.Н. Индекс гипотонии и качество жизни у больных артериальной гипертензией пожилого возраста при терапии антагонистами кальция: автореф. дисс. – кандидата мед. наук / И.Н. Барыкина. – Волгоград, – 2006. – 26 с.
2. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20 – летнего наблюдения 999 пациентов / Л. Киландер, Н. Ниман, М. Боберг [и др.] // Обзоры клинической кардиологии. – 2005. – № 2. – С. 7–49
3. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю.Н. Беленков, С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 3(53). – С. 137 - 148
4. Влияние выраженности тревожно–депрессивных расстройств на качество жизни больных артериальной гипертензией / Р.А. Яскевич, К.Н. Кочергина, Э. В. Каспаров [и др.] // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – № 5. – С.2 - 11
5. Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон. – Москва: Логосфера, 2008. – 852 с.
6. Герасимова Ю.А. Клинико–функциональная характеристика ишемического инсульта в сочетании с инфарктом миокарда: автореф. дисс. – кандидата мед. наук / Ю. А. Герасимова. – Иваново, 2015. – 16 с.
7. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 6. – С. 810–818.
8. Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты / В.М. Горбунов. – Россия: Логосфера, 2015.– с. 94
9. Ким И. В. Оценка диагностической значимости скрининговой методики выявления вероятности кардио– и цереброваскулярных заболеваний в

амбулаторных условиях : автореф. дисс. – кандидата мед. наук / И. В. Ким. – М., 2014. – 25 с.

10. Личностная тревожность и сердечно–сосудистые заболевания в открытой популяции / Е.В. Акимова, Е.И. Гакова, Р.Х. Каюмов [и др.] // Научная мысль. – 2015. – № 6. – С.66–75

11. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода, Г.П. Арутюнов, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018.– № 12.– С. 131–142

12. Нарушения артериального давления в ортостазе у пациентов старших возрастных групп на фоне гипотензивной терапии / С.Е. Ушакова, М.В. Александров, А.С. Пайкова [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – № 19. – С. 36–44

13. Болунов О. А. Лакунарные инфаркты головного мозга: клиника, диагностика, вторичная профилактика / О. А. Болунов. – Санкт–петербург: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. – 24 с.

14. Ортостатические реакции и когнитивные дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / И.В. Атюнина, Е. В. Ощепкова, А. Н. Рогоза, Н. В. Лазарева // Системные гипертензии. – 2019.– №2. – С. 47–53

15. Остроумова О. Д. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии / О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова, Т.М. Остроумова, А.И. Кочетков // Кардиология. – 2017.– № 57(12). – С. 62–72

16. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным национального регистра артериальной гипертензии) / И.Е. Чазова, А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 1.– С. 4–12

17. Пархонюк Е.В. Особенности клинического течения, лабораторных и клинических показателей у женщин с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий: автореф. дисс. – кандидата мед. наук /Е.В. Пархонюк – Саратов, – 2005. – 22 с.

18. Протасов К.В., Боронова В.Б. Преходящая артериальная гипотензия у больных гипертонической болезнью: взаимосвязи с факторами риска и состоянием органов–мишеней // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17. – № 6. – С. 531–536.

19. Серова Д.В. Клиническое и прогностическое значение транзиторной артериальной гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью: автореф. дисс. – кандидата мед. Наук / Д.В. Серова – Ульяновск, - 2018. - 24.

20. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С. А. Бойцов, И. В. Самородская, Н. Н. Никулина, С. С. Якушин, Е. М. Андреев, О. В. Заратьянц, О. Л. Барбараш // Терапевтический архив. – 2017. – № 9. – С. 53–59.

21. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно–сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения) / М. Д. Смирнова, О. Н. Свирида, Т. В. Фофанова, З. Н. Бланкова, Е. Б. Яровая, Ф. Т. Агеев, С. А. Бойцов // КВТиП – 2021.– Т. 4. – С. 18–25

22. Таратухин Е.О. Социальный невроз в практике кардиолога // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9. – С. 71–74.

23. Титов В. Н., Дмитриев В. А. Ожирение – патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции *in vivo*, натрийуретические пептиды и артериальная гипертензия // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015.– №3.– С.28–37.

24. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования Пифагор III) / М.В.

Леонова, Ю.Б. Белоусов, Л.Л. Штейнберг, А.А. Галицкий // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 9–16.

25. Хирманов В.Н., Тюрина Т.В. Профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипер- и гипотензией и влияние на него физиологических нагрузок // Кардиология. — 2002. — № 42(7). — С. 44–46

26. Чернявина А. И. Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью // РКЖ. – 2020. – №3. – С. 21–29

27. Шнайдер Н.А., Никулина С.Ю. Церебральные осложнения артериальной гипертонии. – Красноярск, 2004. – С. 86–97

28. Эпизодическая артериальная гипотензия у больных гипертонической болезнью / К.В. Протасов, В.Б. Боронова, А.А. Дзизинский и [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – №1. – С. 125 - 134

29. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole, A. Moya, F.J. de Lange et al. // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 71. – P. 1883–1948

30. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia. W. Spiering et al // European heart journal. – Vol. 39(33). – P. 3021–3104

31. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials / M. Böhm, H. Schumacher, K.K. Teo et al. // Lancet. – 2017. – Vol. 389(10085). – P. 2226–2237

32. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness web-based telemonitoring in patients at cardiovascular risk. First results of the VASOTENS (Vascular health ASsessment Of The hypertENSive patients) Registry / S. Omboni, I. Posokhov, G. Parati, A. Rogoza et al // J Clin Hypertens (Greenwich). – Vol. 21(8). – P.1155–1168

33. Agabiti R. E. Target blood pressure for treatment: should current recommendations be changed? // Hypertension. – 2016. – Vol. 68(2). – P. 263–265

34. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an

individual participant–level data meta–analysis / Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // *Lancet*. – 2021. – Vol. 0140–6736(21). – P. 01921–8

35. Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (SYST–EUR) Trial Investigators / T. Grodzicki, M. Rajzer, R. Fagard et al. // *J Hum Hypertens*. – 1998. – Vol. 12 (3). – P. 161

36. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century / E. O'Brien, W.B White, G. Parati, E. Dolan et al // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. –2018.– Vol. 20(7). – P.1108–1111

37. Amino–Terminal Pro–B–Type Natriuretic Peptide for Diagnosis and Prognosis in Patients With Renal Dysfunction: A Systematic Review and Meta–Analysis. / J.A. Schaub, S.G. Coca, D.G. Moledina, M. Gentry, J.M. Testani, C.R. Parikh // *JACC Heart Fail*. – 2015. – Vol. 3(12). – P. 977–989

38. Anemia is an independent risk factor for cardiovascular and renal events in hypertensive outpatients with well–controlled blood pressure: a subgroup analysis of the ATTEMPT–CVD randomized trial / S. Kim–Mitsuyama, H. Soejima, O. Yasuda, K. Node et al. // *Hypertens Res*. – 2019. – Vol. 42(6). – P. 883–891

39. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new–onset heart failure / J.A. Ezekowitz, F.A. McAlister, P.W. Armstrong et al // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107(2). – P. 223–225

40. A Systematic Review on the Efficacy of Amlodipine in the Treatment of Patients With Hypertension With Concomitant Diabetes Mellitus and/or Renal Dysfunction, When Compared With Other Classes of Antihypertensive Medication / B.W. Jeffers, J. Robbins, R. Bhambri D. et al // *Wajsbrot Am J Ther*. – 2015.– Vol. 22(5). – P. 322–41

41. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring / P.E. Owens, S.P. Lyons, E.T. O'Brien et al // *J Hum Hypertens*. – 2000.– Vol. 14 (4). – P. 243–7

42. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review / T.O. Smith, J.A. Sillito, C.H. Goh et al. // *Age Ageing*. – 2020. – Vol. 49(2). – P.184–192
43. Association of visit-to-visit variability in blood pressure and first stroke risk in hypertensive patients with chronic kidney disease / Y. Li, H. Zhou, M. Liu et al // *J Hypertens*. – 2020. – Vol. 38(4). – P.610–617
44. Banks J.L., Marotta C.A. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis // *Stroke*. – 2007.– Vol. 38(3). – P. 1091–6.
45. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure / J.M. Cruickshank, J.M. Thorp, F.J. Zacharias // *Lancet*. – 1987. – Vol. 1(8533). – P. 581–584.
46. Blood Pressure at 6 Months After Acute Myocardial Infarction and Outcomes at 2 Years: The Perils Associated With Excessively Low Blood Pressures / P.S. Song, S.H. Lee, K.H. Jeon et al // *Can J Cardiol*. – 2020.– Vol. 36(10). – P. 1641–1648
47. Blood pressure levels and stroke: J-curve phenomenon? / J. Malyszko, P. Muntner, J. Rysz, M. Banach // *Curr Hypertens Rep*. – 2013. – Vol. 15(6). – P. 575–81.
48. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran, et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10022). – P. 957–967.
49. Blood pressure targets in adults with hypertension / J.A. Arguedas, V. Leiva, J.M. Wright et al // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 12(12). – P. 004349.
50. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data / J. Sundstrom, H. Arima, M. Woodward et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384(9943). – P. 591–598.
51. Blood pressure management in hypertensive patients with syncope: how to balance hypotensive and cardiovascular risk / G. Rivasi, M. Brignole, M. Rafanelli, G.

Bilo, M.F. Pengo, A. Ungar, G. Parati // *J Hypertens.* – 2020 – Vol. 38(12). – P. 2356–2362.

52. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* / L.C. Saiz, J. Gorricho, J. Garjón, M.C. Celaya, J. Erviti, L. Leache // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 20(7). – P. CD010315

53. Blood pressure variability and arterial stiffness—chicken or egg? / F.H. Messerli, S.F. Rimoldi, S. Bangalore // *JAMA Cardiology.* – 2019. – Vol. 4. – P. 1050.

54. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / S.L. Stevens, S. Wood, C. Koshiaris et al. // *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – P.i4098

55. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome / K. Stolarz–Skrzypek, L. Thijs, T. Richart et al. // *Hypertension Research.* – 2010. – Vol. 33. – P. 757–766

56. Blood pressure, blood pressure variability and the risk of poststroke dementia / S. Hilken, A. Nina, J.M. Catharina, E. Richard // *Journal of Hypertension.* – 2021. – Vol.39 (9). – P. 1859–1864

57. Cardiovascular and Metabolic Predictors of Progression of Prehypertension into Hypertension: The Strong Heart Study / M. De Marco, G. de Simone, M.J. Roman et al. // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54(5). – P. 974–980

58. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study / E. Vidal–Petiot, I. Ford, N. Greenlaw, R. Ferrari, K.M. Fox, J.C. Tardif et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P.2142–52

59. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies / F. Ricci, A. Fedorowski, F. Radico et al. // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36(25). – P. 1609–17

60. Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans / Y.C. Tzeng, C.K. Willie, G. Atkinson, S.J. Lucas, A. Wong, P.N. Ainslie // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56(2). – P.3–10
61. Characteristics On the Managment of Hypertension in Asia–Morning Hypertension Discussion Group (COME Asia MHDG). Target Blood Pressure in Patients with Diabetes: Asian Perspective / S. Park, K. Kario, C.G. Park, Q.F. Huang, H.M. Cheng, S. Hoshide, J.G. Wang, C.H. Chen // *Yonsei Med J*. – 2016. – Vol. 57(6). – P. 1307–11.
62. Chonchol M., Nielson C. Hemoglobin levels and coronary artery disease // *Am. Heart J*. –2008. –Vol.155. – Vol.3. – P. 494–498
63. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease / S.D. Pierdomenico, A. Bucci, F. Costantini et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 31(7). – P. 1627–34
64. Circadian blood pressure patterns and blood pressure control in patients with chronic kidney disease / N. Di Daniele, D.A. Fegatelli, V. Rovella et al. // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 267. – P. 139–45
65. Clinical implications of the New York Heart Association classification / C. Caraballo, N.R. Desai, H. Mulder et al // *J Am Heart Assoc*.– 2019. – Vol. 8. – P. e014240
66. Cognitive performance in orthostatic hypotension: Findings from a nationally representative sample / J. Frewen, G.M. Savva, G. Boyle et al. // *J Am Geriatr Soc*. – 2014. – Vol. 62. – P.117–22
67. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day–by–day variability of home blood pressure / Y. Matsui, M.F. O’Rourke, S. Hoshide et al. // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 1132–1138
68. Comparative effectiveness of physical activity interventions and anti–hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: protocol for a systematic review and network meta–analysis / C. Noone, C.P. Dwyer, J. Murphy, J. Newell, G.J. Molloy // *Syst Rev*.– 2018. – Vol. 7(1). – P. 128

69. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population / E.Oishi, T. Ohara, S. Masayo, J. Hata, D. Yoshida et al. // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136(6) – P.516–525
70. Day-to-Day Variability in Home Blood Pressure Is Associated With Cognitive Decline The Ohasama Study / A. Matsumoto, M. Satoh, M. Kikuya et al. // *Hypertension*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1333–1338
71. Diastolic blood pressure variability in 24 hour-ABPM and outcomes of chronic kidney disease / T. Sahutoglu, T. Sakaci // *Clin Nephrol*. – 2018. – Vol. 90(1). – P. 46–52
72. Does a j curve exist for chronic kidney disease (CKD) patients? / N.R. Robles, R. Hernandez Gallego, F. Fici, G. Grassi // *J Clin Hypertens*. – 2017. – Vol. 19. – P. 764–770
73. Dolan E., O'Brien E. Blood pressure variability: Clarity for clinical practice // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. –P. 179– 181
74. Dolan E., O'Brien E. How should ambulatory blood pressure measurement be used in general practice? // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2017. – Vol.19. – P. 218–220
75. Effect of Antihypertensive agents on blood pressure variability. The Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study / Y. Zhang, D. Agnoletti, M.E. Safar et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – P. 155–160
76. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons / H.K. Kuo, F. Sorond, I. Ioputaife et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2004. – Vol. 59. – P. 1191–4
77. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / A.J.S. Webb, U. Fischer, Z. Mehta, P.M. Rothwell // *Lancet*. – 2010. – Vol.375.– P. 906–915
78. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: effects of more vs less intensive blood pressure lowering and different achieved blood

pressure levels—update overview and metaanalyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. 613–22

79. Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. E. Carpio-Rivera, J. Moncada-Jiménez, W. Salazar-Rojas, A. Solera-Herrera // *Arq Bras Cardiol.* – 2016. – Vol. 106(5). – P.422–33

80. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis / X. Xie, E. Atkins, J. Lv, et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 387. – P. 435–443

81. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring / G. Parati, G.S. Stergiou, R. Asmar // *J Hum Hypertens.* – 2010. – Vol. 24(12). – 779–85

82. Established populations for epidemiologic studies of the elderly: study design and methodology / J. Cornoni-Huntley, A.M. Ostfeld, J.O. Taylor et al. // *Aging.* – 2003. – Vol. 5(1). – P. 27–37

83. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring / G. Parati, G.S. Stergiou, R. Asmar et al. // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26(8). – P. 1505–1526

84. Factors affecting variability in home blood pressure in patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study / E. Ushigome, M. Fukui, M. Hamaguchi, T. Tanaka, H. Atsuta, S. Mogami, Y. Oda, M. Yamazaki, G. Hasegawa, N. Nakamura // *J Hum Hypertens.* – 2014. – ISSN:1476–5527

85. Factors affecting variability in home blood pressure in patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study / E. Ushigome, M. Fukui, M. Hamaguchi et al // *J Hum Hypertens.* – 2014. – Vol. 28(10). – P. 594–599

86. Fagard R.H., De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56(1). – P. 56–61

87. From short-term blood pressure variability to atherosclerosis: Relative roles of vascular stiffness and endothelial dysfunction // A. Tatasciore, M. Di Nicola, R. Tommasi et al // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2020 – Vol. 22(7). – P.1218–1227
88. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393(10184). – P. 1958–1972
89. Heart failure and orthostatic hypotension // O. Gorelik, L. Feldman, N. Cohen // *Heart Fail Rev*. – 2016. – Vol. 21(5). – P. 529–38
90. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2019. –Vol. 21(6) – P.715–31
91. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / T.O. Obisesan, O.A. Obisesan, S. Martins et al. // *J Am Geriatr Soc*. – 2008. – Vol. 56. – P. 501– 509
92. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension / G. Parati, G.S. Stergiou, G. Bilo // *J Hypertens*. – 2021.– Vol. 39(9). – P. 1742–1767
93. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011/ E. Falaschetti, J. Mindell, C. Knott, N. Poulter // *Lancet*. – 2014.– Vol. 383. – P. 1912–1919
94. Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement / G. S. Stergiou, D.G. Palatini, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39 (7). – P.1293–1302
95. Hypertension Treatment Effects on Orthostatic Hypotension and Its Relationship With Cardiovascular Disease / S.P. Juraschek, L.J. Appel, E.R. Miller et al. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72(4). – P. 986–993

96. Home-measured orthostatic hypotension associated with cerebral small vessel disease in a community-based older population / Y. Cui, H. Zhang Y. Zhao, S. Sun, Q. Chai, G. Gong, Z. Liu // *Hypertens Res.* – 2020. – Vol. 43(8). – P.798–807
97. Hypotension based on office and ambulatory monitoring blood pressure. Prevalence and clinical profile among a cohort of 70,997 treated hypertensives / J.A. División-Garrote, J.R. Banegas, J.J. De la Cruz et al. // *J Am Soc Hypertens.* – 2016. – Vol.10. – P. 714–23
98. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial / L.G. Hunsicker, R.C. Atkins, J.B. Lewis, et al. // *Kidney Int Suppl.* – 2004. – Vol.92. – P. 99–101
99. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension / P. Verdecchia, F. Angeli, R. Gattobigio et al. // *Am J Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 154–161
100. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P.594–600
101. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease / K. Yokota, M. Fukuda, Y. Matsui, S. Hoshide, K. Shimada, K. Kario // *Hypertens Res.* – 2013 – Vol. 36(2). – P.151–7
102. Influence of endurance exercise training status and gender on postexercise hypotension / A.N. Senitko, N. Charkoudian, J.R. Halliwill // *J App Physiol.* – 2002. – Vol. 92. – P. 2368–74
103. Initial diagnostic strategy in the case of transient loss of consciousness: the importance of the medical history / W. Wieling, K. Ganzeboom, C. Krediet et al. // *Ned Tijdscher Geneesk.* – 2003.– Vol. 147.– P. 849–854
104. INTERSTROKE Investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study / M.J. O'Donnell, S.L. Chin, S. Rangarajan et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 761–775

105. Ischaemic stroke or TIA in older subjects associated with impaired dynamic blood pressure control in the absence of severe large artery stenosis / D. J. Ryan, R. A. Kenny, S. Christensen, J. F. Meaney, A. J. Fagan, J. Harbison // *Age and Ageing*. – 2015. – Vol. 44. – P. 655–661
106. Ivanovic B., Tadic M. When does low normal blood pressure become too low? The J–curve phenomenon // *Acta Cardiol*. – 2014. – Vol. 69(2). – P. 121–129
107. Jang A. Postprandial Hypotension as a Risk Factor for the Development of New Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study with 36 Month Follow–Up in Community–Dwelling Elderly People // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9(2). – P. 345
108. J–shaped curve for cardiovascular mortality: systolic or diastolic blood pressure? / N.R. Robles, F. Fici, G. Grassi // *J Nephrol*. – 2019. – Vol. 32(3). – P. 347–353
109. J–shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta–analysis of individual–patient data / F. Boutitie, F. Gueyffier, S. Pocock, R. Fagard, J.P. Boissel // *Ann Intern Med*. – 2002. – Vol. 136(4). – P. 438–48
110. Kario K., Pickering T.G., Matsuo T. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives // *Hypertension* 2001. – Vol.38(4) – P. 852–7
111. Long–term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 1265–1270
112. Mancia G., Parati G. Home blood pressure monitoring: a tool for better hypertension control // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57(1). – P. 21–23
113. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension / Y. Matsui, J. Ishikawa, K. Eguchi, S. Shibasaki, K. Shimada, K. Kario // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57(6). – P.1087–1093

114. Mehta N.U., Reddy S.T. Role of hemoglobin/heme scavenger protein hemopexin in atherosclerosis and inflammatory diseases // *Curr Opin Lipidol.* – 2015. – Vol. 26(5). – P.384–387
115. More versus less intensive blood pressure–lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Gentile, et al. // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 68. – P.642–653
116. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions, and therapeutic applications / L.R. Potter, A.R. Yoder, D.R. Flora, L.K. Antos, D.M. Dickey // *Handb Exp Pharmacol.* – 2009. – Vol. 191(191). – P. 341 – 366
117. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population–based measurement studies with 19.1 million participants // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 37–55
118. NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta–analysis in the acute care setting / E. Roberts, A.J. Ludman, K. Dworzynski, A. Mohammad, M.R. Cowie, J.J. McMurray, J. Mant // *BMJ.* – 2015. – Vol. 4(350). – P. 910
119. Nocturnal Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Lesions in Elderly Japanese / N. Watanabe, Y. Imai, K. Nagai et al. // *Stroke* – 1996. – Vol. 27 (8). – P. 1319–27
120. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / S.R. Waldstein, P.P. Giggey, J.F. Thayer, A.B. Zonderman // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 374–9
121. NT–pro–BNP: A novel predictor of stroke risk after transient ischemic attack. / E. Rodríguez–Castro, P. Hervella, I. López–Dequidt et al. // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 298. – P. 93–97
122. Occurrence of hypotension in older participants. Which 24–hour ABPM parameter better correlate with? / A. Scuteri, A. Modestino, A. Frattari et al // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2012. – Vol. 67(7). – P. 804–10

123. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT insights from a network meta-analysis of randomized trials / S. Bangalore, B. Toklu, E. Gianos et al. // *Am J Med.* – 2017. – Vol. 130(6). – P. 707–719
124. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. / A. Fedorowski, F. Ricci, R. Sutton // *Kardiol Pol.* – 2019.– Vol. 77(11). – P. 1020–1027
125. Owens P., O'Brien E. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? // *Heart.* – 1999. – Vol.82(4). – P.477–481
126. Petkovich V., Rodgers A. Redefning blood pressure targets. SPRINT starts the marathon. // *NEJM.* – 2015.– Vol. 373. – P. 2175–7
127. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy et al. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P.655–656
128. Postprandial Blood Pressure Decrease in Patients with Type 2 Diabetes and Mild or Severe Cardiac Autonomic Dysfunction / M. Hashizume, S. Kinami, K. Sakurai, K.P. Izawa, H. Shiotani // *Int J Environ Res Public Health.* – 2019. –Vol. 16(5). – P.812
129. Postprandial hypotension as a risk marker for asymptomatic lacunar infarction / Y. Tabara, Y. Okada, E. Uetani, T. Nagai et al // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(5). – P.1084–90
130. Postprandial hypotension due to a lack of sympathetic compensation in patients with diabetes mellitus / M. Tanakaya, N. Takahashi, K. Takeuchi, Y. Katayama, A. Yumoto, K. Kohno, T. Shiraki, D. Saito // *Acta Med Okayama.* – 2007. – Vol. 61(4). – P.191–7
131. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis / A. Pavelić, M. Krbot Skorić, L. Crnošija, M. Habek // *Clin Auton Res.* – 2017. – Vol. 27(4). – P. 263–271
132. Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents / A.A. Fisher, M.W. Davis, W. Srikusalanukul et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53(8). – P. 1313–1320

133. Prevalence of office and ambulatory hypotension in treated hypertensive patients with coronary disease / J.A. Divisón–Garrote, J.J. de la Cruz, A. de la Sierra et al. // *Hypertens Res.* – 2020. – Vol. 43(7). – P. 696–704
134. Profile of Obesity and Comorbidities in Elderly Patients with Heart Failure. / A. Dadarlat–Pop, A. Sitar–Taut, D. Zdrenghea, et al. // *Clin Interv Aging.*– 2020. – Vol. 15. – P. 547–56
135. Prognostic significance of visit–to–visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 895–905
136. Prognostic value of 24–hour blood pressure variability / A. Frattola, G. Parati, C. Cuspidi, F. Albin, G. Mancia // *J Hypertens.* – 1993. – Vol.11. – P.1133–1137
137. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study / P. Sleight, J. Redon, P. Verdecchia et al. // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27(7). – P. 1360–1369
138. Prognostic value of the variability in home–measured blood pressure and heart rate: the Finn–home study / J.K Johansson., T.J. Niiranen, P.J. Puukka, A.M. Jula // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – P. 212–218
139. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension—a study of registered diagnoses 2009–2013 in the total population in Stockholm County / S. Sandström, Y. Kristoferson et al. // *Journal of hypertension.* – 2016. – Vol. 34(3). – P.414–420
140. Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China / L. Zheng, Z. Sun, J. Li et al. // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39 (7). – P. 1932–7
141. Rahimi K., Mohseni H. Patients with coronary heart disease and very low blood pressure are at increased risk of cardiovascular events // *Evid Based Med.* – 2017. – Vol. 22(2). – P. 73

142. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T.H. Marwick, T.C. Gillebert, G. Aurigemma et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16(6). – P. 577–605
143. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) / G. Mancia, G. Parati, M. Hennig et al. // *J Hypertens*. – 2001. – Vol. 19 (11). – P. 1981–1989
144. Relationship Between 24–Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community–Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study / K.S. Conway, N. Forbang, T. Beben et al. // *Am J Hypertens*. – 2015. – Vol. 28(12). – P 1444–52
145. Relationship between blood pressure and kidney diseases in large randomized controlled trials: secondary analyses using SPRINT and ACCORD–BP trials / L. Wang, K. Pezeshkian, S. Rayamajhi // *J Hum Hypertens*. – 2020. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00430-2>
146. Relationship between carotid artery sclerosis and blood pressure variability in essential hypertension patients / X. Chi, M. Li, X. Zhan, H. Man, S. Xu, D. Zheng, J. Bi, Y. Wang, C. Liu // *Comput Biol Med*. – 2018. – Vol. 92. – P. 73–77
147. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3–year follow–up study / D. Sander, C. Kukla, J. Klingelhofer, K. Winbeck, B. Conrad // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P.1536–1541
148. Resistant hypertension, time–updated blood pressure values and renal outcome in type 2. Diabetes Mellitus / F. Viazzi, P. Piscitelli, A. Ceriello, P. Fioretto, C. Giorda, P. Guida et al. // *J Am Heart Assoc*. –2017.– Vol.6. – P. e006745
149. Reverse Epidemiology in Systolic and Nonsystolic Heart Failure / G. Güder, S. Frantz, J. Bauersachs, et al. // *Circulation: Heart Failure*. – 2009. – Vol. 2. – P. 563–571.

150. Risk Factor Variability and Cardiovascular Outcome: JACC Review Topic of the Week / F.H. Messerli, L. Hofstetter, S.F. Rimoldi et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73(20). – P. 2596–2603
151. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes / H. Haller, S. Ito, J.L. Izzo et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 907–917
152. Rose G.A., Blackburn H. Cardiovascular survey methods / G.A. Rose, H. Blackburn. - Monography. Ser World Health Organ., 1968.- P.58
153. Rothwell P.M., Webb A.J.S. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 2860–2865
154. Scuteri A, Mandas A. The hidden treasure of 24-h ambulatory blood pressure monitoring—assessing BP variability // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2019. – Vol.1. – P. 1795–6
155. Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group (2012) Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited / J.A. Dorresteijn, Y. van der Graaf, W. Spiering et al. // *Hypertension.* – 2012.– Vol. 59. – P. 14–21
156. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis / K.L. Tucker, J.P. Sheppard, R. Stevens, J. Varis // *PLoS Med.* – 2017. – Vol. 14(9). – P.1002389
157. Smiseth O.A., Tendra M. Diastolic heart failure // London: Springer-Verlag London Limited. – 2008. — P. 349
158. Subgroup and Per-Protocol Analysis of the Randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly / J.A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs et al. // *Arch Intern Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1681–1691
159. Sun Z.D.Y., Cheriyan J. Non-invasive measurements of arterial function: What? When? Why should we use them? // *Heart.* –2019. – Vol. 105(15). – P. 1203–1211

160. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis / J.D. Bundy, C. Li, P. Stuchlik et al. // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2(7). – P. 775–781

161. Systolic Blood Pressure Response in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) and ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes): A Possible Explanation for Discordant Trial Results / C. Huang, S. Dhruva, A. Coppi, F. Warner, S.X. Li, H. Lin, K. Nasir, H. Krumholz // *Journal of the American Heart Association.* – 2017. – Vol. 6. – e007509

162. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF / M. Böhm, R. Young, P.S. Jhund et al. // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38(15). – P. 1132–1143

163. Systolic orthostatic hypotension is related to lowered cognitive function: Findings from the Maine–Syracuse Longitudinal Study / R.V. Torres, M.F. Elias, G.E. Crichton et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2017. – 19 (12). – P. 1357–65

164. The global epidemiology of hypertension / K.T. Mills, A. Stefanescu, J. He // *Nat Rev Nephrol.* – 2020. – Vol. 16(4). – P. 223–237

165. The internal logic of the Canadian Cardiovascular Society scale for grading angina pectoris: a first appraisal / Kong W.H, Llewellyn–Thomas H., Naylor C.D. // *Can J Cardiol.* – 1992. – Vol. 8(9). – P. 947–53

166. The J–curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? / L. Farnett, C.D. Mulrow, W.D. Linn, C.R. Lucey, M.R. Tuley // *JAMA.* – 1991. – Vol. 265. – P. 489 – 495

167. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J.L. Cummings, H. Chertkow // *J Am Geriatr Soc.* – 2005. – Vol. 53(4). – P. 695–9

168. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure

lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. 613–622

169. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease / R.M. Cooper–DeHoff, Y. Gong, E.M. Handberg et al. // *JAMA.* – 2010.– Vol. 304. – P. 61–68

170. Time in Therapeutic Range, as a Determinant of All-Cause Mortality in Patients with Hypertension / M. Doulas, C. Tsioufis, R. Fletcher, R. Amdur, C. Faselis, V. Papademetriou // *Journal of the American Heart Association.* – 2017. – Vol. 6. – P. e007131

171. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial / S. Bangalore, F.H. Messerli, C.C. Wun, A.L. Zuckerman, D. DeMicco, J.B. Kostis, J.C. LaRosa // *Eur Heart J.*– 2010.– Vol. 31. – P. 2897–2908

172. True Anemia–Red Blood Cell Volume Deficit–in Heart Failure: A Systematic Review / D. Montero, C. Lundby, F. Ruschitzka, A.J. Flammer // *Circ Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10(5). – P. e003610

173. Tsujimoto T., Kajio H. Low diastolic blood pressure and adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 263. – P.69–74

174. Visit–to–visit blood pressure variability in patients with type 2 diabetes with and without previous history of cardiovascular disease // M.G. Radaelli, S. Ciardullo, S. Perra et al. // *J Hypertens.* – 2020. Vol. 38(9). – P.1737–1744

175. Visit–to–visit blood pressure variability is related to albuminuria variability and progression in patients with type 2 diabetes / S. Noshad, M. Mousavizadeh, M. Mozafari, M. Nakhjavani, A. Esteghamati // *J Hum Hypertens.* – 2014. – Vol. 28(1). – P. 37–43

176. Visit–to–visit systolic blood pressure variability predicts all–cause and cardiovascular mortality after lacunar infarct / K.K. Lau, Y.K. Wong, R.S. Chang // *Eur J Neurol.* – 2014. – Vol. 21(2). – P. 319 – 25

177. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial / C.J. McMullan, H.J. Lambers Heerspink, H.H. Parving, J.P. Dwyer, J.P. Forman, D. de Zeeuw // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 64(5). P.714–722
178. Visit-to-visit variability in blood pressure and the development of chronic kidney disease in treated general hypertensive patients // Y. Li, D. Li, Y. Song, L. Gao // *Nephrol Dial Transplant.* – 2020. – Vol. 35(10). – P.1739–1746
179. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis / K.M. Diaz, R.M. Tanner, L. Falzon, E.B. Levitan, K. Reynolds, D. Shimbo, P. Muntner // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64(5). – P. 965–82
180. Visit-to-visit variability of systolic blood pressure predicts all-cause mortality in patients received percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents / S.M. Seo, W.B. Chung, I.J. Choi, Y.S. Koh, S.H. Ihm, P.J. Kim, W.S. Chung, Seung K.B. // *Heart Vessels.* – 2018. - Vol. 33(5). - P.489–497
181. Widmaier E. P.; Hershel R., Strang T. *Vander's Human Physiology*, 11th Ed. /McGraw-Hill Education. – 2008. – C. 509—510
182. Y. Sun, Z.D., Cheriyan J. Non-invasive measurements of arterial function: What? When? Why should we use them? // *Heart.* – 2019. – Vol. 105(15). – P. 1203–1211
183. Zigmond, A.S., Snaith, R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67(6). – P. 361–70

ФИО: \_\_\_\_\_

### Опросник для выявления симптомных эпизодов снижения артериального давления

1. Бывают ли у Вас эпизоды «падения» (быстрого снижения) артериального давления ниже Ваших средних (привычных) значений более чем на 15 мм рт. ст, сопровождающиеся ухудшением самочувствия (неприятные ощущения в голове, головокружение, дискомфорт в области сердца, общая слабость и др) длительностью более 5-10 минут?

- Да \_\_\_\_\_
- Нет \_\_\_\_\_

Если ДА,

2. При каких значениях артериального давления вы ощущаете данные эпизоды плохого самочувствия?

- Менее 100 мм рт. ст.
- Более 100 мм рт. ст

3. Как часто у Вас возникают эпизоды снижения АД, сопровождающиеся плохим самочувствием?

- 2-3 раза в неделю
- 2-3 раза в месяц
- 1 раз в месяц и реже

4. Замечали ли Вы, что подобные эпизоды связаны с

- - с приемом пищи
- возникают на фоне или после физической нагрузки
- с переходом в вертикальное положение (после того как Вы встаете)
- с приемом антигипертензивных препаратов

**Дневник самоконтроля артериального давления**

Дата	Давление		Пuls	Снижение АД, сопровождающееся плохим самочувствием УКАЗАТЬ: - время - цифры АД	Отметьте связано ли снижение АД с: - приемом пищи - переходом в вертикальное положение - физической нагрузкой	Укажите, чем проявлялось снижение АД (если было): слабость, головокружение, сердцебиение, неприятные ощущения в области сердца т.д.	Имелись ли изменения в лечении АГ: - принимали «новый» препарат (название) - увеличили дозировку «старого» - пропускали прием какого-либо препарата
	УТРО	ВЕЧЕР					
	УТРО						
	ВЕЧЕР						
	УТРО						
	ВЕЧЕР						
	УТРО						
	ВЕЧЕР						
	УТРО						
	ВЕЧЕР						
	УТРО						
	ВЕЧЕР						