

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бородина Виктория Николаевна

**РАЗЛИЧИЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ III СТАДИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Любовь Никитична Коричкина

Тверь — 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РАЗЛИЧИЯ В РАЗВИТИИ, ПРОГРЕССИРОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Факторы риска артериальной гипертонии и их особенности в зависимости от пола	13
1.2 Особенности поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии в сочетании с ассоциированными клиническими состояниями и коморбидной патологией в зависимости от пола	24
1.3 Лекарственная терапия при артериальной гипертонии	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Дизайн исследования	42
2.2 Общая характеристика больных артериальной гипертонией III стадии	43
2.3 Методы исследования.....	48
2.3.1 Методы клиничко-физикального обследования	48
2.3.2 Лабораторные методы	50
2.3.3 Инструментальные методы	51
2.4 Методы статистической обработки данных	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1 Различие и взаимосвязь факторов риска при артериальной гипертонии III стадии в зависимости от пола	55
3.2 Ассоциированные клинические состояния и коморбидные заболевания, их взаимосвязь с факторами риска артериальной гипертонии III стадии в зависимости от пола	59
3.3 Анализ гематологических показателей, параметров эхокардиографии и их взаимосвязь с факторами риска при артериальной гипертонии III стадии в зависимости от пола	79

3.4 Сравнительный анализ лекарственной терапии у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола и коморбидной патологии	93
3.5 Построение математической модели для скорости клубочковой фильтрации по значимости предикторов у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	136
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония (АГ) — это широко распространенное среди населения России заболевание [12, 118], сердечно-сосудистые риски [219, 282] которого хорошо изучены. В настоящее время вызывают тревогу не только высокая распространенность АГ, но и низкая приверженность к ее лечению. Так, по данным наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2 (2017) более 20 % больных АГ не знают о своем недуге, а более 58 % мужчин и 34 % женщин не принимают гипотензивную терапию [118]. Все эти факторы в совокупности приводят к неуклонному прогрессированию заболевания, поражению органов-мишеней и развитию ассоциированных клинических состояний. Кроме того, с течением времени, в силу негативного воздействия факторов риска (ФР), а также общих инволюционных процессов присоединяется коморбидная патология других органов и систем. Полиморбидность утяжеляет состояние больного АГ и ухудшает его прогноз для здоровья и жизни [152], осложняет проведение диагностики и подбор лекарственной терапии, в силу возникновения противопоказаний, требует назначения дополнительных препаратов, что увеличивает риск лекарственных взаимодействий и возникновения нежелательных явлений [82], при этом повышает финансовую нагрузку на пациента и лечебные учреждения.

Для оценки и прогнозирования осложнений АГ создано множество шкал. Среди них — шкала Фремингема. При ее использовании от совокупности факторов риска выделяют четыре категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от предполагаемой летальности в течение ближайших 10 лет (низкий риск — менее 15 %, средний — 15-20 %, высокий — 20-30 % и очень высокий — более 30 %) [235]. Существуют и многие другие шкалы, такие как SCORE [279], PROCAM [190, 266], которые помогают в оценке риска сердечно-сосудистой смерти в течение 10 лет у больных без ишемической болезни сердца (ИБС). Они учитывают пол, возраст, курение, величину

артериального давления (АД) и общего холестерина и на этом основании различают риск: низкий (1 %), средний (1-4 %), высокий (5-9 %) и очень высокий (10 % и более). Для удобства применения на основе некоторых шкал были созданы компьютерные программы, on-line калькуляторы (HeartScore, QRISK), а также программы для использования на смартфонах (ASCVD Risk Estimator Plus) [89, 240, 302, 303]. Обращает на себя внимание, что большинство шкал при расчёте риска учитывают пол пациента.

Основные факторы риска АГ характерны как для мужчин, так и для женщин и, в зависимости от половой принадлежности, имеются различия в частоте их встречаемости, а также отмечаются особые ФР, характерные только для лиц определенного пола. Известно [54], что для женщин типично развитие АГ в более позднем возрасте, чем у мужчин, а именно, в менопаузе и постменопаузальном периодах. При этом у женщин встречается большее количество симптомов с выраженной интенсивностью, а у мужчин — более высокая частота осложнений [13, 30, 34, 64, 100, 101]. Считается, что женщины, страдающие АГ, имеют более благоприятный прогноз и меньшее число осложнений, чем мужчины [13], однако имеются данные о возрастающем числе осложнений АГ у женщин, раннем их развитии и более высокой смертности, чем у мужчин [42]. Женщины чаще имеют такие ФР как избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет, нарушение гликемии натощак, нарушенную толерантность к глюкозе, а мужчины широко подвержены табакокурению, чаще употребляют спиртные напитки, работают во вредных условиях [13, 34]. Сочетание ФР усиливает их воздействие [170], при этом частота определенных комбинаций приводит к развитию и прогрессированию поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Также риск повышают и инволюционные изменения организма, появляющиеся с возрастом как у мужчин, так и у женщин [30, 131, 213]. В настоящее время не изучены многие частные вопросы, касающиеся особенностей АГ III стадии в зависимости от пола пациента, сочетание ФР, их выраженность, различие и взаимосвязь с ассоциированными состояниями, коморбидной патологией и гематологическими показателями у больных АГ III

стадии в зависимости от пола, либо имеют несистемный характер. Настоящее исследование может дать ответ на сформулированные выше вопросы, а результаты исследования позволят найти особенности клинического профиля больных АГ III стадии по половому признаку.

Таким образом, тема исследования является актуальной, при этом вызывает интерес качественная и количественная оценка ФР и требует сравнительной оценки их частоты и выраженности, взаимосвязи с ассоциированными и коморбидными заболеваниями, лабораторно-инструментальными данными у пациентов с АГ III стадии в зависимости от пола.

Степень разработанности темы исследования

ФР АГ всесторонне исследованы и описаны в научной литературе, проведены международные исследования, которые являются основополагающими в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и широко используются в практической медицине. Установлено, что снижение рисков приводит к увеличению продолжительности жизни как больных, так и здоровых лиц [219]. Рекомендации по оценке ФР включены в клинические рекомендации по артериальной гипертензии от 2020 г. [с 122]. Однако, остаются не полностью изученными различия и взаимосвязь ФР с ассоциированными состояниями, коморбидными заболеваниями, клинико-лабораторно-инструментальными данными у больных АГ III стадии в зависимости от пола. Не осуществлен интегрально-комплексный подход к изучению клинического профиля больного АГ по половому признаку и развития у них ассоциированных состояний и коморбидных заболеваний.

Цель исследования

Оценка частоты, выраженности и взаимосвязи факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией III стадии в зависимости от пола с учетом ассоциированных клинических состояний, сопутствующей патологии, лабораторно-инструментальных данных, лекарственной терапии и использованием метода математического моделирования.

Задачи исследования

1. Сравнить частоту, выраженность и взаимосвязь факторов риска у больных АГ III стадии в сочетании с ИБС и сопутствующей патологией в зависимости от пола.

2. Исследовать частоту ассоциированных состояний, сопутствующих заболеваний и их взаимосвязь с факторами риска у больных АГ III стадии в зависимости от пола.

3. Изучить гематологические показатели, параметры эхокардиографии и их взаимосвязь с факторами риска у больных АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующими заболеваниями в зависимости от пола.

4. Дать сравнительный анализ лекарственной терапии и оценить ее взаимосвязь с полиморбидной патологией в зависимости от пола у больных АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующими заболеваниями.

5. Выявить независимые факторы, ассоциирующие со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), с использованием многофакторной математической модели у мужчин и женщин с АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующими заболеваниями.

Научная новизна

Получены новые данные о факторах риска, их различиях, выраженности и взаимосвязях гематологическими показателями и эхокардиографическими (ЭХОКГ) параметрами, с частотой полиморбидных заболеваний у пациентов у мужчин и женщин АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС. Впервые отмечено, что однонаправленная корреляционная связь между одинаковыми показателями (ФР, гематологическими показателями, параметрами ЭХОКГ, лекарственной терапией) доказывает их связь с АГ, при этом разнонаправленная связь между ними отражает наличие различий, связанных с полом.

Впервые установлено, что индекс полиморбидности и смертность (%) в течение года и 10 лет различается у больных АГ III стадии по половому признаку и при наличии у них ассоциированных состояний: перенесенного инфаркта миокарда, ОНМК и их сочетания. Наиболее часто у больных АГ III стадии с различными формами ИБС выявляются болезни пищеварительной системы, их частота зависит от характера принимаемых лекарственных препаратов, различается по половому признаку и приверженности к лечению.

Впервые построение математической модели методом множественной линейной регрессии у больных АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующей патологией выявило факторы, которые независимо друг от друга ассоциируют со снижением СКФ и различаются по полу.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования установили различие и взаимосвязь ФР между собой, а также с гематологическими и эхокардиографическими показателями по половому признаку у больных АГ III стадии при наличии ассоциированных состояний и полиморбидной патологии. Анализ корреляционной связи показал, что частота заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек разнонаправленно взаимосвязана с показанной лекарственной терапией, которая при хорошем лечебном эффекте может способствовать нарушению функций других систем с возрастанием коморбидности, что позволяет проводить ранние профилактические мероприятия с участием гастроэнтеролога. Выявлена разнонаправленная взаимосвязь ФР с гематологическими и эхокардиографическими показателями, что позволило определить вклад каждого из них в прогрессирование заболевания и подход к лекарственной терапии. Обнаружено, что у женщин с АГ III стадии чаще выявляется ОНМК и хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии и при построении математической модели ОНМК у них явилось независимым фактором, ассоциированным со снижением СКФ, что позволяет гипотетически отнести женщин с перенесенным ОНМК в группу риска прогрессирования ХБП.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа имеет клинический характер, исследование проводилось на базе ГБУЗ "Областная клиническая больница" г. Твери (главный врач — к.м.н., доц. Козлов С.Е.).

В основу работы положены результаты обследования 98 пациентов с верифицированной АГ III стадии (мужчин — 45, женщин — 53, средний возраст — 64,45 года) в период с 2016 по 2019 год. Верификация диагноза подтверждена данными анамнеза, клиническим обследованием, результатами лабораторных и инструментальных исследований с учетом заключений смежных специалистов при установлении ассоциированных и полиморбидных заболеваний. Проведен сравнительный анализ взаимосвязи лекарственной терапии с наличием и частотой полиморбидной патологии в зависимости от высокой приверженности к лечению и с позиций определенных лекарственных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота, выраженность и взаимосвязь факторов риска у больных АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и полиморбидной патологией различаются по полу.

2. Факторы риска у больных АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и полиморбидными заболеваниями в зависимости от пола имеют однонаправленную или разнонаправленную взаимосвязь между собой, с гематологическими показателями и параметрами эхокардиографии, которую сохраняют на фоне показанного лечения.

3. Выявленные независимые факторы, ассоциирующие со снижением уровня СКФ, с использованием математической модели различаются по полу и верифицируют вероятность прогрессирования ХБП у больных АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующей патологией.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью выборки исследования, формированием двух групп наблюдения с использованием адекватных методов статистической обработки данных с использованием лицензионного программного обеспечения. Для уровня статистической значимости 5 %, мощности 80 % и данных, полученных из литературных источников, а также в смежных и пилотных исследованиях требуемый размер выборки (с поправкой на непрерывность) равен 98 (лаборатория доказательной медицины и биostatистики, доцент А.А. Родионов, 23.01.2020 г.). Все данные получены с письменного согласия пациентов, включенных в исследование.

В ходе исследования проведен сравнительный анализ полученных результатов у больных в целом и в выделенных группах, что способствовало обоснованному подходу выделения клинического профиля по половому признаку при АГ.

Научные положения, вынесенные на защиту, в полном объеме обоснованы в диссертации и отвечают на поставленные задачи. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, которые соответствуют принятым стандартам в медицине.

По материалам диссертации получены свидетельства государственной регистрации базы данных.

Основные материалы диссертационного исследования докладывались и обсуждались на следующих научных конференциях: 63-я Всероссийская межвузовская студенческая научно-практическая конференция с международным участием «Молодёжь, наука, медицина» секция превентивной медицины (2017), VI Межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Молодёжь и медицинская наука» терапевтическая секция (I место, 2018), VIII Межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Молодёжь и медицинская наука» терапевтическая секция (I место, 2020). Статистические методы доказывают достоверность полученных результатов.

Апробация диссертации

Апробация диссертации состоялась на кафедре поликлинической терапии и семейной медицины 1 марта 2022г на совместном заседании кафедр: кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, кафедры эндокринологии, кафедры кардиологии и терапии при участии 9 докторов медицинских наук, из них 2 главных внештатных специалиста Министерства здравоохранения Тверской области.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в практической работе ГАУЗ МО «Клинская областная больница» и применяются в кардиологическом отделении (акт внедрения от 1.02.2022 г.), и терапевтическом отделении (акт внедрения от 1.02.2022 г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимала непосредственное участие в формулировании темы диссертационной работы, определении цели и задач исследования, а также методов их решения. Автором самостоятельно проведён обзор отечественной и зарубежной литературы посвящённой этиологии и патогенезу, симптоматике и методам лечения АГ III стадии.

При активном участии автора были разработаны: карта обследования пациентов, в полном объёме выполнены: клинический осмотр пациентов по общепринятым стандартным методикам, оценка результатов клинических методов исследования, анализ, обобщение и интерпретация полученных результатов исследования, на основании которых в дальнейшем были сделаны соответствующие выводы и сформулированы практические рекомендации.

Автор самостоятельно выполнила формирование электронной базы данных, контролировала качество работы программы, устраняла неточности, ошибки. Самостоятельно осуществила статистическую обработку данных, анализ и

систематизацию полученных результатов, подготовку печатных работ, представляла результаты исследования на конференциях.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 2 в иностранных журналах, цитируемых в WOS, 6 — в рецензируемых журналах, входящих в список, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России.

Получены 4 свидетельства о государственной регистрации базы данных: № 20202620482 «Клинико-функциональная характеристика больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола» от 19 марта 2020 г., № 2020620520 «Клинико-функциональные показатели артериальной гипертензии у мужчин и женщин, страдающих гипертонической формой хронического гломерулонефрита, осложненного хронической болезнью почек» от 19 марта 2020 г., № 2020620515 «Показатели, характеризующие состояние пациентов с ренопаренхиматозной артериальной гипертонией» от 19 марта 2020, № 2020620596 «Характеристика факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола» от 27 марта 2020.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 184 страницах печатного текста. Содержит введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений. Библиография включает 309 источника, из них: 174 работ отечественных авторов и 135 зарубежных исследователей. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 24 рисунками.

ГЛАВА 1. РАЗЛИЧИЯ В РАЗВИТИИ, ПРОГРЕССИРОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Факторы риска артериальной гипертензии и их особенности в зависимости от пола

Со времен Фремингемского исследования концепция ФР прочно вошла в первичную и вторичную профилактику различных заболеваний [282]. Модификация потенциально контролируемых ФР позволяет предотвратить более 90 % первичных инфарктов миокарда по данным исследования INTERHEART (2004), прошедшего в 52 странах мира [219].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под термином ФР принято подразумевать какое-либо свойство или особенность человека, или какое-либо воздействие на него, повышающие вероятность развития болезни или травмы [29]. Однако, в отличие от причины заболевания, воздействие ФР недостаточно, чтобы вызвать болезнь, однако ассоциировано с ее развитием. Один ФР может быть связан с несколькими болезнями, а одна болезнь с несколькими ФР [171]. Сочетание нескольких ФР у одного пациента оказывает более выраженное воздействие на его здоровье [219]. Существует несколько классификаций ФР. Различают модифицируемые и немодифицируемые ФР. К немодифицируемым относятся такие факторы, на которые мы не можем повлиять: пол, возраст, отягощенная наследственность. Модифицируемые ФР поддаются изменению и контролю. По степени влияния, могут быть выделены, так называемые, большие ФР, чье влияние было неоднократно доказано в крупных исследованиях. Некоторые исследователи выделяют первичные и вторичные ФР. Первичные ФР сами по себе оказывают негативное влияние на здоровье индивида, тогда как вторичные ФР являются заболеваниями или состояниями, отягощающими течение других болезней [5].

Согласно современным Российским рекомендациям [10], в группу риска развития АГ попадают мужчины старше 55 лет и женщины старше 65 лет. В настоящее время, ФР данного заболевания принято считать: мужской пол, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) в раннем возрасте, наличие избытка массы тела или ожирения, нарушение углеводного, липидного и пуринового обмена, частоту сердечных сокращений в покое более 80 ударов в минуту, раннее наступление менопаузы у женщин, а также различные психосоциальные и вредные поведенческие факторы, такие как курение, избыточное употребление алкоголя, нерациональное питание (избыток соли, жиров, легкоусвояемых углеводов) [10, 25, 117, 153]. Следует отметить главенство наследственной отягощенности по заболеваниям сердца и сосудов. На ее фоне перечисленные факторы в отдельности или сочетано могут играть ключевую роль в развитии гипертонии. Оставшиеся состояния, в большинстве своем поддаются модификации и потенциально устранимы. Целенаправленная коррекция этих факторов предупреждает развитие АГ, а также сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и позволяет проводить активную профилактику данной патологии с использованием новейших знаний и достижений науки [146].

Известно, что ССЗ находятся на первом месте в мире по смертности населения. Среди них АГ имеет широкое распространение, как в развитых, так и в развивающихся странах и неуклонно растет [10, 174, 265, 297]. В России повышенное АД, по данным ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 [12, 118], регистрируется у 44,2 % взрослого населения, преобладают мужчины (49,1 % против 39,9 %). Также, у мужчин во всех возрастных категориях отмечаются более высокие показатели систолического и диастолического АД. При этом осведомленность о наличии у себя данного заболевания не превышает 80 %, она традиционно выше среди женщин, как и приверженность к антигипертензивной терапии (АГТ) (65,5 % против 41,8 %). Поскольку вовлеченность населения в профилактику и коррекцию АГ невысока, это требует активной просветительной работы, так как на долю этого недуга приходится значительный процент смертности и выхода на инвалидность в трудоспособном возрасте [14]. Несмотря на общее преобладание АГ у мужчин,

доля женщин значительно увеличивается в постменопаузальный период. Эту тенденцию можно объяснить осложненным протеканием инволюционного периода и формированием метаболического синдрома [34]. Метаболический синдром содержит в себе ФР развития сахарного диабета 2 типа, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, ОНМК, а также повышает смертность от ССЗ [267] в целом. В основе синдрома лежит состояние инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Главным критерием служит абдоминальное ожирение. К нему присоединяются такие ФР как гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак, дислипидемия, повышение АД [42]. Метаболический синдром чаще выявляется среди мужчин в молодом возрасте, тогда как у женщин в постменопаузе частота метаболического синдрома значительно увеличивается, превалируя над таковой у мужчин [119, 87].

Сердечно-сосудистые риски АГ хорошо изучены в масштабном Framingham Heart Study и в результате создана Фремингемская шкала (Framingham Risk Scores) [235] для прогнозирования риска развития ИБС в течение 10 лет. В ней используются такие ФР как пол, возраст, уровни общего холестерина крови, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), показатель систолического АД, пристрастие к табакокурению, а также наличие сахарного диабета. Существуют варианты шкалы для людей, находящихся на антигипертензивной терапии. При этом выделены четыре группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности в течение 10 лет (низкий риск — менее 15 %, средний — 15-20 %, высокий — 20-30 % и очень высокий — более 30 %, в зависимости от совокупности ФР). Одним из преимуществ данной шкалы служит то, что возрастной диапазон достигает 79 лет.

В настоящее время, в Европейских рекомендациях (2018) используется шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), оценивающая риск первого фатального события атеросклеротического генеза в течение 10 лет с учетом пола, возраста, курения, величины систолического АД и показателя общего холестерина крови и на этом основании различают: низкий (1 %), средний (1-4 %), высокий (5-9 %) и очень высокий риск (10 % и более) сердечно-сосудистых событий [279]. Шкалу SCORE допустимо использовать только у пациентов без установленных

ССЗ, атеросклеротического характера, хронической болезни почек (ХБП) и сахарного диабета т.е. имеющих гипертоническую болезнь I-II стадий. Пациенты с гипертонической болезнью III стадии должны быть сразу отнесены к категории высокого или очень высокого риска. В 2019 году ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [176] была опубликована обновленная шкала SCORE для регионов Европы с высоким и низким сердечно-сосудистым риском, возрастной диапазон для использования шкалы был увеличен с 65 до 70 лет, был исключен уровень общего холестерина 8 ммоль/л, т.к. он автоматически относит пациента к высокому риску. Также внутри группы очень высокого риска была выделена категория экстремально высокого риска. Согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых 2020 [10], к группе экстремально высокого риска необходимо относить сочетание клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с сахарным диабетом 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией; сердечно-сосудистые осложнения у пациента с атеросклеротическими ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $\leq 1,5$ ммоль/л; 2 и более сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет. На основе шкалы SCORE разработана ее online версия, которая подходит для расчета рисков и контроля динамики их изменения у конкретного пациента [240].

Для оценки рисков развития фатального и не фатального инфаркта миокарда и коронарной смерти, в течение ближайших 10 лет, существует модель, разработанная на основании результатов немецкого исследования PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study). Эта модель может быть использована только у мужчин. Относительно использования данного алгоритма у женщин в постменопаузе имеются лишь предварительные данные [190]. Расчет производится с использованием показателей: возраста, уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, показателя систолического АД, статуса курения, сахарного диабета, а также семейного анамнеза раннего инфаркта миокарда. Риск оценивается в процентах в диапазоне от 1 % до 40 %. Риск более 20 % считается высоким. [190, 266]. Также создана модифицированная

модель PROCAM, в которую добавлен показатель индекса массы тела (ИМТ) / окружность талии для оценки рисков у мужчин с метаболическим синдромом [189]. Калькуляция риска с помощью PROCAM не получила широкого распространения в связи с тем, что ее значимость была доказана лишь для немецкой популяции, а также ее неприменимость к женской популяции.

Существует шкала оценки риска Рейнольдса (The Reynolds Risk Score, 2007) разработанная специально для улучшения прогнозирования риска коронарных событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, коронарная реваскуляризация и сердечно-сосудистая смерть) у женщин. Исследователями были проанализированы 35 факторов у 24 558 женщин [214]. На основании этого было создано 2 модели. Расширенная модель А, учитывающая такие факторы как возраст, систолическое АД, высокочувствительный С-реактивный белок, апо-липопротеин В-100, аполипопротеин А-10, гликированный гемоглобин (при сахарном диабете), статус курения в настоящее время, ранние инфаркты миокарда в семейном анамнезе. Упрощенная, но более приемлемая в клинической практике модель В включает в себя анализ возраста, систолического АД, гликированного гемоглобина при сахарном диабете, курение, показатели ЛПВП и высокочувствительного С-реактивного белка, а также семейный анамнез инфарктов миокарда до 60 лет. При использовании шкалы Рейнольдса 10-летний риск развития ССЗ был разделен на категории: менее 5 %, от 5 до 9 %, с 10 до 19 % и более 20 %. В дальнейших исследованиях в рамках Women's Health Initiative, проведенных на когортной выборке 1722 женщин с ССЗ и 1994 здоровых женщинах шкала Рейнольдса продемонстрировала более высокую точность для прогнозирования рисков у женщин, чем Фремингемская шкала [209]. Ряд исследователей сообщает о положительном опыте использования данной шкалы как у женщин, так и у мужчин [204, 211], однако данные некоторых исследований говорят, что шкала Рейнольдса склонна недооценивать сердечно-сосудистые риски у мужчин [305].

Существуют и многие другие шкалы. Так британская модель QRISK (Qresearch Cardiovascular Risk Algorithm) на основе исследовательской базы данных QResearch [241, 242], включающая в себя самое большое количество пара-

метров и лабораторных данных, регулярно обновляется и имеет on-line версию [302]. Для расчета 5-летнего риска у пациентов с АГ по результатам Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm разработана шкала ASCORE (2013 г.). Учитывает основные ФР и лабораторные данные, предшествующее лечение артериальной гипертензии [187]. По данным National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) создана шкала ASCVD (AtheroSclerotic Cardio-Vascular Disease) для расчета риска сердечно-сосудистых осложнений, а также ишемического инсульта, имеет версию для смартфонов ASCVD Risk Estimator Plus (2013 г.) [89, 303].

АГ часто сочетается с другими ФР развития ССЗ. К факторам риска первичной артериальной гипертензии относятся мужской пол, возраст, избыточный вес и ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, гиперурикемия, отягощенная наследственность, гиподинамия, избыточное употребление соли, курение и злоупотребление алкоголем, а также частота сердечных сокращений выше 80 ударов в минуту в покое [10, 14]. Известно, что у больных гипертонической болезнью отмечаются общие ФР, но при этом, все же имеются некоторые различия в зависимости от пола. Так, у мужчин АГ чаще развивается в 40-летнем возрасте, у женщин позднее, а именно, в климактерическом периоде. При этом симптомы заболевания более выражены у женщин, напротив, у мужчин выше частота осложнений [12, 13, 30, 34, 64, 100, 101, 144]. Среди мужчин большую распространенность имели такие ФР как курение [20, 120, 168, 170, 219, 236], избыточное употребление алкоголя [168, 219], работа во вредных условиях производства [170], гипертензия и дислипидемия [120], тогда как среди женщин чаще встречались избыточный вес и ожирение [20, 34, 168, 170, 236], тенденция к нарушению углеводного обмена [20, 34], гиподинамии [168]. Установлено, что наличие у больного нескольких факторов риска ухудшает прогноз гипертонической болезни и повышает риск развития трагических осложнений [170], таких как инсульт, инфаркт миокарда, почечная и сердечная недостаточность. После достижения возраста 45 лет гендерные различия в распространенности АГ отсутствуют [54], но частота встречаемости гипертонической болезни увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин [126, 236]. У мужчин возраст, ИМТ, семей-

ный характер АГ, частота сердечных сокращений, привычка досаливать пищу были наиболее значимыми ФР выявления АГ. У женщин к указанным ФР присоединялись средний уровень образования (по сравнению с высшим) и клиническая тревога [54, 127]. Известно, что с повышением возраста у больных, помимо связанных с болезнью нарушений в системах органов, наблюдаются инволюционные изменения [30, 131, 213]. По мере старения увеличивается артериальная жесткость, что ведет к увеличению систолического АД, пульсового АД и снижению диастолического АД [70, 213]. По имеющимся данным, женщины в постменопаузе имеют более выраженную артериальную жесткость, чем мужчины, что способствует более сильному повышению АД и вероятно связано с резким уменьшением количества эстрогена в этот период [236], а также с увеличением уровня андрогенов, в частности тестостерона [49]. В более молодом возрасте доля мужчин с АГ выше, тогда как женщины начинают преобладать в старших возрастных группах. По данным третьего среза исследования ЭПОХА распространенность АГ среди женщин выше, чем среди мужчин, однако женщины с АГ статистически значимо старше мужчин [11]. Можно полагать, что на фоне инволюционных изменений у женщин чаще отмечается метаболический синдром, которому сопутствует артериальная гипертензия [13, 34]. Кроме того, с повышением возраста у пациентов возрастает число заболеваний [112].

У пациентов с АГ из нарушений обмена представляют интерес гиперурикемия и дислипидемия. О связи гиперурикемии с сердечно-сосудистой и другой патологией известно давно, но в последние годы научный интерес к данному состоянию значительно возрос. Чаще всего уровень мочевой кислоты в сыворотке возрастает из-за нарушений ее выведения, увеличенная выработка отмечается не более чем в 10 % случаев гиперурикемии [283]. Douglas J Stewart et al. (2019) приводят исчерпывающий перечень ее причин. Снижают выведение мочевой кислоты ожирение, хроническая почечная и сердечная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы, различные генетические дефекты, диетические нарушения: повышенное употребление алкоголя, мяса, морепродуктов, фруктозы и натрия, обезвоживание, голодание [212, 283]. Также на уровень мочевой кислоты в крови оказывает влияние ряд препаратов, часто используемых в лечении патологии

сердечно-сосудистой системы. Так, салицилаты, диуретики, β -адреноблокаторы (ББ) его увеличивают, тогда как блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) способны снижать [33, 212, 283]. Распространенность гиперурикемии выше у мужчин, чем у женщин [32, 33, 234]. Однако, по достижению женщинами менопаузы частота ее выявления значительно увеличивается и достигает таковой у мужчин. Вероятно, это связано со снижением уровня эстрогена, который влияет на выведение мочевой кислоты, обладая урикозурическими свойствами [33, 234, 283]. Самые высокие уровни мочевой кислоты регистрируются у женщин в постменопаузе с ожирением II степени и выше [217]. Предикторы развития гиперурикемии также различаются в зависимости от пола. По данным Гринштейн и коллег (2020), у мужчин на ее возникновение значимо влияют гипертриглицеридемия и абдоминальное ожирение, тогда как у женщин — глюкоза крови $\geq 5,6$ ммоль/л и прием гиполипидемических препаратов [119]. У женщин в постменопаузе большое влияние оказывает избыточная масса тела [217]. Также установлено, что независимо от пола, уровень мочевой кислоты имеет связь с ИМТ, окружности талии и показателями углеводного и липидного обмена [129]. Высокий уровень мочевой кислоты связан с сахарным диабетом, а также признан одним из компонентов метаболического синдрома [95, 129]. Наблюдается тесная взаимосвязь между ССЗ и гиперурикемией [33, 95], а у людей с высоким уровнем мочевой кислоты повышен риск возникновения АГ [33, 129, 212, 224, 283], фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, инсульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [33, 74, 129]. Повышение сывороточного уровня мочевой кислоты вызывает повышение систолического АД, уровня холестерина крови и увеличивает риск развития АГ, при этом у женщин риск АГ возрастает быстрее, чем у мужчин [253]. Взаимосвязь АГ и гиперурикемии обеспечивают такие механизмы, как снижение уровня азота и кислорода в эндотелии, снижение активности синтазы оксида азота, нарушение вазодилатации, оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), микрососудистые изменения в почках [212, 250, 283]. Есть данные и о том, что данная связь опосредуется через развитие инсулинорезистентности [212, 290]. Гиперурикемия индуцирует

переход предгипертензии в АГ, причем является более значимым предиктором, чем возраст, высокая масса тела и уровень АД [300]. Выявлена связь высокого уровня мочевой кислоты с атеросклерозом [253], вероятно из-за ее провоспалительных и окислительных свойств [283]. Снижение уровня мочевой кислоты приводит к улучшению состояния сердечно-сосудистой системы, улучшает диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), снижает систолическое АД [212, 253]. Однако, ее уровень имеет J-образную кривую — при снижении ниже 286 мкмоль/л-268 мкмоль/л (по разным данным) происходит повышение общей и сердечно-сосудистой смертности [33, 253]. Это может быть связано с описанным для мочевой кислоты «парадоксом оксидант-антиоксидант» — она способна демонстрировать не только окислительные, но и антиоксидантные свойства [283].

Дислипидемия является распространенным ФР как в общей популяции, так и среди больных АГ. По данным ЭССЭ-РФ >50 % взрослого населения обследованных регионов страдают повышенным уровнем холестерина крови. У мужчин показатель достоверно выше [121]. По данным И. Е. Чазовой и коллег (2014) выявлено широкое распространение гиперлипидемии, как в Российской популяции, так и среди больных АГ. У молодых мужчин с АГ (25-34 года) выявлялась более широкая распространенность сочетания АГ и высокого уровня общего холестерина и ЛПНП, по сравнению с женщинами той же возрастной группы, 52 % против 42 %. В возрасте 55-64 года женщины, напротив, опережали мужчин, 77 % против 70 % [122]. Такой прирост среди женщин, вероятно связан с постменопаузальным периодом. Широкую распространенность коморбидной АГ и дислипидемии показало и польское исследование WOBASZ II, проведенное в 2013-2014 годах, где сочетание АГ и нарушения липидного спектра составило 33 % [198]. Внушает тревогу и то, что данное исследование продемонстрировало низкую степень контроля над этими заболеваниями [198]. Схожие результаты выявлены и в NHANES (1988-2010 гг.) [221]. Национальное общество по изучению атеросклероза, Российское кардиологическое общество, Российская диабетическая ассоциация [44] и Европейское кардиологическое общество [176] едины во мнении о рекомендуемых уровнях липидов крови. Так при очень высоком риске в первичной или вторичной профилактике рекомендовано

снижение уровня ЛПНП $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, а уровень ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл); при высоком риске: снижение уровня ЛПНП $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, целевой уровень ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл); при умеренном риске ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) и при низком ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл). Пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза, перенесшим второе сосудистое событие в течение 2 лет на фоне приема максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ЛПНП $< 1,0$ ммоль/л (< 40 мг/дл). Как вторичная цель используются уровни не-ЛПВП и аполипопротеин В. Целевые значения должны быть на $0,8$ ммоль/л (30 мг/дл) выше, чем соответствующий целевой уровень ЛПНП.

Артериальная гипертензия и дислипидемия взаимно усиливают эффекты друг друга в развитии поражения сердечно-сосудистой системы и атеросклероза. Длительная гиперхолестеринемия приводит к нарушению структуры и функции эндотелия, вызывая ремоделирование сосудов как макро- так и микроциркуляторного русла, а также снижая биодоступность оксида азота, что способствует повышению АД [141, 218]. Ожирение часто сопутствует АГ и дислипидемии, в этих процессах признается роль нарушения регуляции высвобождения адипокинов жировой ткани [218]. Высокий уровень АД способствует более активному проникновению атерогенных липопротеидов в сосудистую стенку [141], провоцирует развитие и прогрессирование атеросклероза. Заслуживает внимания и то, что у пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии выявляются различной выраженности нарушения реологических свойств крови, так по данным И. А. Скорятиной (2016) у таких лиц регистрируется угнетение дезагрегирующих влияний со стороны стенки сосудов, усиление агрегации форменных элементов крови [120]. Также по данным И. Н. Медведева (2017) происходит перегрузка мембран форменных элементов холестерином, активация перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению их поверхностных структур и повышению агрегационных свойств. Отмечается снижение антиоксидантных свойств плазмы крови [85]. При этом происходит нарушение функции ионных насосов и внутриклеточные соотношения ионов [307]. Риск от АГ и сопутствующей гиперхолестеринемии превы-

шает риск от воздействия этих заболеваний в отдельности [198]. Гипертоническая болезнь увеличивает риск развития ИБС на 50 %, однако достижение контроля над повышенным АД снижает этот риск не более чем на 25 %. Гиполипидемическая терапия у пациентов с АГ способна уменьшить остаточный риск ИБС [221]. Одновременное применение антигипертензивных и антигиперлипидемических препаратов оказывает более выраженное положительное воздействие на уровень смертности и возникновение сердечно-сосудистых осложнений [288].

Специфичными факторами, влияющими на возникновение АГ для мужчин являются наличие эректильной дисфункции [223], возрастного гипогонадизма [73]. Отсутствие брака оказывает значительно более негативное влияние на мужчин, чем на женщин, тогда как у женщин увеличивался риск АГ в зависимости от негативного качества брака, на мужчин характеристика брака влияния не влияет [163].

Кроме того, есть ФР, специфичные для женщин. Установлено [179], что раннее и позднее менархе (10 лет и младше; 17 лет и старше, соответственно) значительно повышает риск гипертонии, так же как ранняя менопауза (раньше 40 лет) [306], наличие предменструального синдрома [268], повышенное отношение тестостерона к эстрадиолу в постменопаузе [222], любые гипертензивные расстройства во время беременности (гестационная гипертензия, преэклампсия, эклампсия) [149, 183, 210, 245], преждевременные роды в анамнезе [184], гестационный сахарный диабет [210, 249], гормональная контрацепция [13], синдром поликистозных яичников [113], сексуальное домогательство или сексуальное насилие в анамнезе [193]. Установлено, что женщины, имевшие детей, но не кормившие грудью, чаще имели метаболический синдром, нездоровое питание, более высокий ИМТ, сидячий образ жизни и инсулинорезистентность [200, 201].

Таким образом, ФР вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование АГ, увеличение сердечно-сосудистой смертности, а также имеют различную распространенность в мужской и женской популяции.

1.2 Особенности поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии в сочетании с ассоциированными клиническими состояниями и сопутствующей патологией в зависимости от пола

Прогрессирование АГ характеризуется поражением органов-мишеней: сердца, головного мозга, почек, периферических сосудов и развитием ассоциированных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. К ним относятся хронические и острые формы ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты, деменция сосудистого генеза, почечная недостаточность, расслаивающаяся аневризма аорты, окклюзия периферических сосудов. Изменение сосудов глазного дна приводит к кровоизлияниям, экссудации, отеку зрительного нерва [133]. Вопрос о раннем выявлении и корригировании поражения органов-мишеней стоит очень остро, вокруг него строится дальнейшая стратификация риска, стратегия и тактика лечения. Для этого существуют маркеры поражения органов-мишеней, включающие гипертрофию ЛЖ, повышенную скорость пульсовой волны, микроальбуминурию и наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях или увеличение коэффициента интима-медиа. Данные маркеры говорят о высоком сердечно-сосудистом риске, независимо от стратификации риска по шкале SCORE [263].

Поражение органов-мишеней имеет особенности по полу, так гипертрофия ЛЖ сердца развивается у женщин раньше, чем у мужчин [17]. Стоит отметить, что эхокардиографические параметры изначально дифференцированы в зависимости от пола, в норме женщины имеют меньшие размеры и объемы левых камер сердца, а также, следовательно, меньшую его массу, при этом размеры правой половины сердца не различаются по полу. У мужчин трудоспособного возраста в 2 раза чаще выявляются патологические изменения скорости пульсовой волны [50], у женщин более выражен активный мышечный компонент сосудистой стенки [143]. У мужчин чаще развивается поражение периферических артерий атеросклеротического генеза, наличие микроальбуминурии у них имеет более сильную

связь со смертностью от всех причин [259]. У мужчин чаще возникает ИБС, ХСН, инфаркт миокард, ОНМК, а также расслаивающая аневризма аорты [165]. У женщин чаще развивается микрососудистая и вазоспастическая стенокардия [165].

Имеются данные о тесной связи форменных элементов крови с развитием АГ и сердечно-сосудистыми рисками, выявляется прямая связь между количеством лейкоцитов и курением, уровнем триглицеридов, ИМТ и уровнем АД [270]. Установлено [281], что увеличение количества лейкоцитов повышает риск возникновения АГ, а также увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий [270]. Анизоцитоз и повышение ширины распределения эритроцитов увеличивают риск развития ССЗ [261]. Отмечена прямая связь между высокими уровнями лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов и повышением систолического, диастолического и пульсового АД [304]. Из биохимических параметров, наиболее хорошо в этом ключе исследован липидный профиль пациентов с АГ. У женщин с гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми женщинами повышен общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов очень низкой плотности и коэффициент атерогенности липидов [156]. В зависимости от пола выявлены различия, именно, у женщин отмечаются более высокие уровни общего холестерина, а также холестерина ЛПНП, у мужчин отмечается более высокий уровень холестерина ЛПВП. У женщин в постменопаузальном периоде выше коэффициент атерогенности липидов, по сравнению с мужчинами [80]. У мужчин при наличии гипертонической болезни наблюдаются изменения в липидном обмене, тогда как у женщин патологические изменения затрагивают еще и углеводный обмен [166].

АГ часто сопутствуют другие заболевания со стороны систем органов. При этом среди сопутствующих заболеваний у одного пациента может быть несколько болезней, как связанных, так и не связанных между собой генетически либо патогенетически, что называется полиморбидностью. Необходимо выделить понятие коморбидности — это множественные заболевания, которые, как правило с доказанным единым патогенетическим механизмом. Наличие у пациента множественных заболеваний, не имеющих доказанной патогенетической связи, носит название мультиморбидность [27]. Стоит отметить, что полиморбидность ухудшает

прогноз пациента, с повышением индекса полиморбидности у мужчин увеличивается частота АГ и ожирения, а у женщин, кроме этого — гипергликемии [152]. Все это является закономерным следствием наличия большого количества общих ФР развития и прогрессирования данных патологий. К ним относится избыточная масса тела и ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, повышение уровня мочевой кислоты, курение, избыточное употребление алкоголя, обструктивное апноэ сна, гиподинамия, нерациональное питание и другие [66, 145, 150]. Однако и сама АГ является распространенным и значительным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [4, 63, 145, 150, 155] и увеличивает сердечно-сосудистую смертность [2, 132], которая возрастает при отсутствии стабильного контроля АД и высокой лабильности данного показателя [199, 202, 286]. На фоне сопутствующей АГ развивается и прогрессирует атеросклеротическое поражение сосудов и ремоделирование миокарда [92, 93, 139]. При наличии АГ чаще возникает стенокардия [81], безболевого ишемия миокарда [2]. У мужчин, страдающих гипертонической болезнью более распространены стенокардия и инфаркт миокарда, а также периферический атеросклероз [63, 67], у женщин — фибрилляция предсердий [67]. В клинической практике часто наблюдается сочетание АГ и ИБС [35, 93]. Данные заболевания имеют множество общих патогенетических механизмов, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция [102]. АГ важный и широко распространенный фактор развития как острых, так и хронических форм коронарной болезни сердца [78, 92, 93, 139, 145, 150, 272]. Уровень АД имеет прямую корреляцию со смертностью от ИБС [93], даже в молодом возрасте [132]. Женщины подвергаются более значительному риску, чем мужчины [132]. Риск развития ИБС и сердечно-сосудистых событий у больных АГ остается более высоким и на фоне антигипертензивной терапии [299]. У пациентов с сочетанием АГ и ИБС выше вероятность развития инфаркта миокарда [145]. При этом у них инфаркт имеет более тяжелое, осложненное течение, чаще в исходе развивается ХСН, выше риск смерти [4, 92, 145]. Риск возрастает и из-за более значительной соматической отягощенности. У пациентов с АГ чаще выявляется сопутствующее ожирение, ХСН, сахарный диабет 2 типа [92],

фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [23], более низкая СКФ, высокий индекс массы миокарда ЛЖ, концентрический тип ремоделирования ЛЖ [136], что значительно ухудшает прогноз [92]. Также АГ играет значительную роль в увеличении риска повторных инфарктов миокарда [109]. Установлено, что у женщин с АГ чаще, чем у мужчин развивается инфаркт при непораженных коронарных артериях [52]. АГ является значимым предиктором как ишемического, так и геморрагического инсультов [208] в результате повышенного риска внутрисердечного тромбообразования вследствие нарушения функции ушка левого предсердия из-за возрастания постнагрузки [39]. Риск инсульта увеличивает и то, что АГ является одним из главных ФР возникновения и рецидивирования фибрилляции предсердий [18, 66, 139, 154, 158], так как происходит активация РААС, возникает эндотелиальная дисфункция, ремоделирование и фиброз миокарда ЛЖ и левого предсердия, нарушение функции кардиомиоцитов и развитие диастолической дисфункции ЛЖ [18, 66, 154, 194]. Среди больных с фибрилляцией предсердий АГ [9] увеличивается риск инсультов тромбоэмболического генеза [9, 18, 39, 78, 139, 151, 158, 239], при этом женщины подвержены большему риску [98]. Пациенты с указанным генезом инсульта имеют более тяжелые неврологические последствия, у них выше риск повторных инсультов [151, 239]. Также АГ провоцирует возникновение и развитие ХСН [139, 172], у женщин с ХСН, сопутствующая АГ, выявляется чаще, чем у мужчин [172]. Поддержание нормальных цифр АД, применение гипотензивных препаратов снижает вероятность развития сердечной недостаточности и улучшает прогноз у пациентов [251].

Помимо данных состояний, большое значение имеет связь АГ с другими заболеваниями и состояниями, которые взаимно влияют друг на друга, утяжеляя течение АГ. В клинической практике АГ, часто сочетается с ХБП. Главным маркером повреждения почек является снижение СКФ, однако любые другие клинико-лабораторные изменения, отражающие нарушение функции почек, также заслуживают пристального внимания [56]. Изменения могут носить функциональный, протеинурический и непротеинурический характер [6, 61]. Развитие ХБП при АГ

негативно сказывается на прогнозе, увеличивает вероятность развития и выраженность сердечной недостаточности [58, 76], а даже небольшое снижение СКФ повышает риск смерти от ССЗ [83]. Наличие таких нарушений как гиперурикемия, гипергликемия и дислипидемия [83], часто встречающихся при АГ, значительно ускоряет развитие нефросклероза. Почки в патологический процесс при развитии АГ вовлекаются рано, прогрессирование поражения почек наблюдается с увеличением длительности АГ [6, 61, 62, 160], не достижением целевого систолического АД [6], с негативным влиянием на функцию почек наличия ожирения [157]. У пациентов с гипертонической нефропатией достоверно чаще выявляются признаки гипертрофии ЛЖ, она более выражена, протеинурический тип ХБП связан с наличием концентрического типа ремоделирования миокарда ЛЖ. Выявлялись различия в зависимости от пола — у женщин, страдающих гипертонической нефропатией чаще отмечался повышенный индекс массы миокарда ЛЖ [134]. Тесные взаимоотношения почек и сердечно-сосудистой системы выражаются в существовании 5 типов кардиоренального синдрома. Хроническая болезнь почек с ХСН является клиническим проявлением кардиоренального синдрома 2-го типа [56]. У женщин с кардиоренальным синдромом диагностируется более выраженное увеличение толщины межжелудочковой перегородки при эхокардиографическом исследовании [57], они имеют более высокую фракцию выброса ЛЖ, чем мужчины [76]. Женщины с сочетанием ХБП и АГ, имеют более выраженное поражение почек, у них регистрируется более низкая СКФ [57, 76], более высокий уровень цистатина С в крови и альбумина в моче [76].

Заслуживает внимания и такая частая в клинической практике комбинация коморбидных заболеваний, как сочетание АГ и сахарного диабета 2 типа. Среди пациентов с АГ наблюдается высокая распространенность сахарного диабета, и напротив, у пациентов с сахарным диабетом часто выявляется АГ [8, 244, 255, 264]. Частота выявления АГ возрастает при увеличении длительности заболевания диабетом, а также при его декомпенсации [8]. АГ и сахарный диабет имеют общие ФР и могут индуцировать возникновение друг друга [75, 167, 216, 243, 255, 264], в схожих процессах также участвуют высоконормальные уровни АД и глю-

козы крови или нарушение толерантности к глюкозе [7, 167]. Значительное отягощение вносят ожирение и гиперинсулинемия, широко распространенные среди пациентов с АГ и диабетом [1]. Данное сочетание является прогностически неблагоприятным для развития ИБС, цереброваскулярной болезни [244], ХСН [252] и заболеваний почек, повышает риск сердечно-сосудистой смерти [284], а также осложняет достижение контроля над обоими заболеваниями [167, 244, 255]. У таких пациентов значительно повышается артериальная жесткость, усугубляется эндотелиальная дисфункция за счет чего ускоряется развитие атеросклеротических изменений в сосудистом русле [264, 284], поражается микроциркуляторное русло [284], чаще развивается гипертрофия ЛЖ, в том числе и ее более негативный концентрический вариант, а также диастолическая дисфункция ЛЖ [125]. По сравнению с мужчинами, женщины, страдающие сахарным диабетом 2 типа, имеют больший относительный риск сердечно-сосудистых событий. В этой группе женщин чаще регистрируется ожирение, АГ и дислипидемия, чем у мужчин [203]. При сочетании этих патологий лекарственная терапия оказывает сочетанное влияние на оба состояния: так, поддержание АД в целевом диапазоне значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий у больных диабетом, как и поддержание целевого уровня гликированного гемоглобина уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [1, 55, 79]. Использование противодиабетического препарата лираглутида уменьшает риск инфаркта и инсульта (LEADER, 2016), использование семаглутида (SUSTAIN-6, 2013) в дополнение к этому снижает смертность от ССЗ в целом [159, 207, 278]. Лечение метформином (UKPDS, 2010 г.) снижает смертность от всех причин и риск инфаркта миокарда [207, 252]. Эмпаглифлозин (EMPA-REG OUTCOME, 2010) снижает смертность от ССЗ и всех причин, уменьшает риск госпитализации по причине ХСН, дапаглифлозин (DECLARE — TIMI, 2013) снижал сердечно-сосудистую смертность, канаглифлозин в исследованиях CANVAS (2009) и CREDENCE (2014) продемонстрировал снижение риска смерти от ССЗ, снижение риска нефатального инфаркта миокарда и инсульта, однако при его применении возрастал риск ампутаций [159, 207, 278]. При достижении контроля над АД преимущество в сниже-

нии риска смерти, микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (ABCD, 1993; LIFE, 1995; HOPE, 2000) давало применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензина II (БРА) [79, 207].

Еще одной распространенной клинической проблемой является коморбидность АГ и заболеваний легких [103, 115]. Известно, что бронхообструкция приводит к нарушению газообмена: гипоксии и гиперкапнии, которые активируют симпатно-адреналовую систему и РААС [38, 105], что ведет к повышению АД и развитию АГ. На развитие и течение ССЗ при ХОБЛ и бронхиальной астме оказывает влияние персистирующее системное воспаление, эндотелиальная дисфункция и повышение артериальной жесткости [3, 37, 68, 285]. АГ и бронхолегочные заболевания имеют общие ФР, важнейший из них — табакокурение. Негативное влияние оказывают и избыточный вес, ожирение, а также гиподинамия, наследственная отягощенность, синдром ночного апноэ, нарушения питания, влияние вредных условий труда и неблагоприятных условий окружающей среды, также частота распространения этих заболеваний увеличивается с возрастом [3, 24, 38, 68, 105, 115, 273]. Однако, независимо от традиционных ФР, пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск развития ССЗ, чем без нее [285]. Среди пациентов с бронхолегочными заболеваниями АГ регистрируется чаще, чем в основной популяции и в целом широко распространена [38, 107, 115, 167, 273], при бронхиальной астме АГ чаще выявляется у женщин [105]. Высокие показатели АД, а также сердечно-сосудистая смертность имеют тесную связь с низкими показателями объема форсированного выдоха [3, 38, 107, 273], снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости легких повышает риск ССЗ, смерти от болезней системы кровообращения и риск развития АГ [273]. У таких пациентов чаще выявляются изменения суточного профиля АД по типу «night reaker» и «non-dipper» [167], диастолическая дисфункция ЛЖ и нарушение функции правого желудочка [3], субклинический атеросклероз и более высокая артериальная жесткость [285]. У пациентов с заболеваниями легких широко распространены ХСН, ИБС, нарушения ритма сердца, в частности фибрилляция предсердий, а во время

обострений значительно повышен риск инфаркта миокарда и инсульта [3, 38, 107, 115, 167]. У лиц, страдающих гипертонией и ХОБЛ был в 2 раза выше риск внезапной сердечной смерти [262]. Известно [3], что хронические заболевания легких ускоряют развитие атеросклеротического поражения сосудов, а также негативно влияют на реологию крови, в частности усиливают гемокоагуляцию и тромбообразование. АГ с свою очередь, усложняет достижение контроля над бронхиальной астмой, у таких больных выше число госпитализаций и обострения более тяжелого течения [105, 107, 115], при ХОБЛ также увеличивается частота госпитализаций и смертность [108]. Значительную проблему представляет лекарственная терапия при сочетании этих двух патологий. В соответствии с клиническими рекомендациями [10, 65] при ведении пациентов с артериальной гипертонией и заболеваниями легочной системы, препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов (БКК) и БРА. При приеме БРА в отличие от ИАПФ, редко отмечается сухой кашель, отек Квинке [107], уменьшается выраженность фиброза и ремоделирования сосудов [105], снижается риск гипокалиемии, возникающей при приеме глюкокортикостероидов и бета-2-агонистов [107, 161], улучшается бронхиальная проводимость и функция эндотелия, снижается систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и интенсивность окислительных процессов [108]. БКК способны расширять просвет сосудов и бронхов, тем самым усиливают действие бета-2-агонистов, снижают давление в легочной артерии, снижают гиперреактивность бронхов [105, 107, 161], снижают интенсивность окислительных и воспалительных реакций [161]. Разрешены к использованию высокоселективные бета-блокаторы (ББ) [10, 105, 107], так как по результатам исследований они снижают смертность и у пациентов с ХОБЛ [196]. Диуретики применяются с осторожностью, так как могут усугубить электролитные нарушения, негативно влияют на реологию мокроты, могут вызывать метаболический алкалоз и гиперкапнию [105, 107, 161] Однако, по последним данным, прием некоторых диуретиков снижает системное воспаление и положительно влияет на дисфункцию эндотелия [99].

Есть данные о тесной взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта и ССЗ, включая и артериальную гипертензию. Их объединяют общие факторы

риска, такие как возраст, курение, чрезмерное употребление алкоголя, избыточный вес и ожирение, нарушение пищевого поведения, стресс, низкая физическая активность, дислипидемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет, а также метаболический синдром [16, 36, 90, 94, 169, 177, 191, 231]. Наличие АГ является фактором риска таких заболеваний пищеварительной системы как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и желчнокаменная болезнь [16, 94, 231, 269].

Коморбидное течение НАЖБП и АГ широко распространено в старшей возрастной группе, взаимно усугубляют друг друга и чаще встречаются у женщин. При этом у пациентов регистрируются статистически значимо более высокие уровни АД и ферментов: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, показателей липидного профиля, мочевой кислоты, а также мочевины и креатинина, чем в группе пациентов с изолированным течением НАЖБП или АГ [94, 191]. Среди пациентов с НАЖБП имеют широкое распространение общепризнанные ФР ССЗ. У них чаще, чем в общей популяции выявляются АГ, висцеральное ожирение, повышение уровня глюкозы крови, низкий уровень ЛПВП и дислипидемия, низкая физическая активность [77, 94, 177, 191]. Само наличие НАЖБП признано независимым ФР ССЗ [16, 45, 91, 169, 191]. Связь между НАЖБП и АГ обеспечивается посредством развития инсулинорезистентности, прогрессированием эндотелиальной дисфункции, активации РААС и оксидативного стресса, поддержания системного воспаления, нарушения секреции адипоцитокинов [45, 91, 177]. Отмечается сильная корреляционная связь между маркером НАЖБП — индексом жировой ткани печени и риском заболевания АГ [177]. НАЖБП связана с более ранним и агрессивным течением атеросклероза, атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, увеличением толщины комплекса интима-медиа, повышенной артериальной жесткостью, увеличением «сосудистого» возраста пациента [45, 91, 94, 144, 169]. У пациентов с НАЖБП чаще развиваются диастолическая дисфункция ЛЖ, ХСН, увеличивается риск развития фибрилляции предсердий, ретинопатии, а также ХБП [45, 91, 169]. Пациенты с АГ и НАЖБП имеют более высокие уровни сердечно-сосудистого риска по шкалам SCORE и PROCAM [77, 144], у

них повышен риск таких осложнений, как ИБС и инсульт [45, 77]. У пациентов с НАЖБП наблюдается увеличение сердечно-сосудистой смертности [94]. Есть данные о том, что наличие АГ способствует повреждению гепатоцитов [91].

Еще одним ФР ССЗ является желчнокаменная болезнь. Пациенты, страдающие желчнокаменной болезнью, имеют более высокую частоту дислипидемии, ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентности, сахарного диабета и АГ [47, 233, 258, 274]. У них выявляются более высокие уровни глюкозы крови, триглицеридов, мочевой кислоты, С-реактивного белка и снижение ЛПВП [47, 274]. Наличие желчнокаменной болезни увеличивает риски развития ССЗ, риск развития коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта [36, 47, 233]. У таких пациентов выше артериальная жесткость, коэффициент интима-медиа [36]. У лиц с желчнокаменной болезнью повышена как общая смертность, так и смертность от ССЗ [36, 233]. По данным Григорьевой И. Н. и соавторов (2019) у коморбидных по АГ и желчнокаменной болезни пациенток гастроэнтерологическая симптоматика, уровень АД и липидов сыворотки крови, показатели качества жизни были хуже, чем у пациенток с изолированным течением данных патологий [36]. Обратное влияние АГ выражается в более высоком риске камнеобразования в желчном пузыре у таких пациентов [269]. Наличие ССЗ у пациентов с желчнокаменной болезнью повышает риск обострения, частоту холецистэктомий и их осложнений [36].

У пациентов с хроническим панкреатитом отмечена более высокая частота атеросклеротического поражения артерий, а также развития острого коронарного синдрома [205].

Изменения в клиническом анализе крови при АГ мало исследованы. Имеются данные о том, что у лиц с гипертонической болезнью общее число лейкоцитов, а также нейтрофилов и лимфоцитов, положительно коррелируют с триглицеридами и ЛПНП и отрицательно с ЛПВП [192]. У женщин с АГ по сравнению со здоровыми женщинами выше количество лимфоцитов, эозинофилов, а также выявляются прямые связи между лимфоцитами и триглицеридами, моноцитами и триглицеридами, и обратные — между моноцитами и ЛПВП, а также соотноше-

нием нейтрофилы/моноциты и триглицеридами [156]. Особенности клинического анализа крови при АГ III стадии в зависимости от пола не изучены.

С выявляемыми изменениями клинического анализа крови тесно связан синдром хронического низкоинтенсивного системного воспаления. Хроническим системным воспалением низкой интенсивности называется реакция иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы небольшой интенсивности с повышением активности иммунных клеток и уровня цитокинов [138]. Триггерами для активации подобной реакции могут выступать в том числе общеизвестные ФР заболеваний сердечно-сосудистой системы, такие как табакокурение, гиподинамия, употребление большого количества жиров и углеводов, ожирение. Также отмечается большая роль метаболического синдрома в развитии подобных реакций. Активация провоспалительного каскада может привести к развитию и прогрессированию атеросклероза, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, также выявлена связь с развитием патологии легких [28, 137, 138].

У больных АГ может наблюдаться анемия, которая чаще ассоциирует с неконтролируемой артериальной гипертензией, ее частота увеличивается с возрастом, наличием атеросклероза, хронических заболеваний со стороны систем органов, чаще желудочно-кишечного тракта, ХБП, присоединением ХСН. Хроническая анемия при АГ, ИБС и ХСН способствует развитию гипоксии, индуцирует ангиогенез и вазодилатацию сосудов, при этом развитие коллатералей в микроциркуляторном русле приводит к снижению постнагрузки и сосудистого сопротивления, увеличивается венозный возврат и кровенаполнение ЛЖ, диастолического объема и фракции выброса [135]. При этом длительная объемная перегрузка сердца завершается формированием эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ. Больные АГ со снижением гемоглобина крови имеют повышение диастолического артериального давления [257] увеличение сердечно-сосудистой смертности и частоты ОНМК [256].

В последнее время обсуждаемой и исследуемой темой является влияние кишечной микробиоты на регуляцию АД. В ряде исследований у больных АГ выявлена дисфункция кишечного барьера, нарушение функции микробиома, а также резкое обеднение видового состава микробиоты с преобладанием *Prevotella* и

Klebsiella, аналогичные изменения отмечаются и при предгипертонии [238, 247, 309]. Отмечается сильная корреляция уровней систолического АД с кишечными бактериями и дисфункцией кишечного барьера [247]. Также желудочно-кишечный тракт оказывает влияние на АД путем выработки различных гормонов и воздействия на активность вегетативной нервной системы [309].

Исходя из вышеизложенного, у мужчин и женщин имеются особенности клинического течения АГ, показателей лабораторных исследований, поражения органов-мишеней, частоты развития ассоциированных клинических состояний. Среди сопутствующей патологии при АГ наиболее изучено поражение почек и ее сочетание с заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной и бронхолегочной систем. Также стоит особо отметить важность учета полиморбидной патологии в связи с тем, что ее наличие накладывает значительный отпечаток на течение АГ и подбор лекарственной терапии у конкретного пациента, что является важным элементом персонифицированной медицины. Многие частные вопросы, касающиеся особенностей АГ III стадии в зависимости от пола при полиморбидности, в настоящее время требуют дальнейшего изучения.

1.3 Лекарственная терапия при артериальной гипертензии

Своевременность лекарственной терапии и ее коррекция при АГ отдалает возникновение инсультов, ишемической болезни сердца, инфарктов миокарда, хронической сердечной недостаточности [78, 92, 93, 139, 145, 150, 208, 272]. АГТ АГ должна быть непрерывной, проводится пожизненно [14] и рекомендована [10] всем пациентам с АГ за исключением лиц с заболеванием 1-й стадии с низким и умеренным риском, поддающимися контролю при коррекции образа жизни. При очень высоком уровне риска АГТ необходима пациентам с высоким нормальным АД. Достижение целевого уровня АД является основным критерием ее эффективности. Для всех пациентов в качестве целевого рекомендуется уровень АД <140/90 мм рт. ст., а при хорошей переносимости разрешено и более интенсивное снижение до целевого уровня менее 130/80 мм рт. ст. Результаты мета-анализа J. D. Bundy и коллег [287]

демонстрируют прямую связь между средним достигнутым систолическим АД, риском ССЗ и смертностью. Наименьший риск имеют пациенты, достигшие систолического АД в диапазоне 120-124 мм рт. ст. По результатам рандомизированного контролируемого испытания SPRINT систолическое АД менее 120 мм рт. ст. снижало частоту сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с высоким риском без диабета, однако польза от интенсивного режима АГТ превалировала над риском только в группе 10-летнего риска ССЗ выше 18,2 % [178, 248]. При сочетании АГ с коморбидными заболеваниями устанавливаются различные целевые уровни АД [10]. Так, при сочетании АГ и сахарного диабета, ИБС, перенесенном ТИА или ОНМК, наличии ХСН рекомендован целевой уровень АД ниже 130/80 мм рт. ст., но не ниже 120/70 мм рт. ст. Для пациентов с АГ и хронической болезнью почек необходимо снижение САД до уровня 130–139 мм рт. ст.

Современные клинические рекомендации [10, 175] сходятся во мнении, что монотерапия эффективна только у пациентов с АГ 1-й стадии с низким риском, высоким нормальным АД с очень высоким риском и у пожилых ослабленных пациентов. Большинству больных АГ рекомендовано применение определенных комбинаций гипотензивных средств. Для старта терапии используются, как правило блокаторы РААС в сочетании с БКК либо диуретиком. При использовании комбинации из двух препаратов большинство пациентов достигают целевых показателей давления, а снижение АД более у них происходит быстрее и эффективнее, чем на монотерапии [69, 72, 254]. При использовании тройных комбинаций, без ущерба безопасности, повышается доля пациентов, достигших целевого АД, при этом оно снижается более эффективно, чем при использовании сочетания двух лекарственных средств [228, 298]. Применение нескольких препаратов позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза повышения АД, позволяет быстрее достичь контроля над АГ, получить больше преимуществ от органопротективных свойств препаратов и в снижении рисков. При этом применяются более низкие дозы препаратов, что снижает вероятность развития побочных эффектов от гипотензивной терапии.

Приверженность пациентов к систематическому приему препаратов различается и имеет прямое влияние на эффективность в достижении целевых уровней АД.

Традиционно, у женщин наблюдается большая приверженность к АГТ. По данным В. С. Кавешникова и коллег [53] ключевыми факторами, влияющими на приверженность к лечению, у мужчин и женщин были осведомленность о повышенном АД, показателях уровня АД у себя, наличие АГ у ближайших родственников. К факторам, препятствующим АГТ, были отнесены необходимость изменения образа жизни, экономический аспект терапии и отсутствие высшего образования [96]. Для повышения приверженности к лечению предлагаются меры: прием одной комбинированной таблетки один раз в день, обеспечение обратной связи с пациентами, проведение домашнего мониторинга АД, использование мобильных телефонов или службы коротких сообщений, привлечение фармацевтов [15, 237]. Применение фиксированных комбинаций в одной таблетке по сравнению со свободными повышает приверженность и качество терапии, снижает финансовые затраты, без потери эффективности действующих веществ [69, 114, 188, 229, 291, 292, 298]. Однако проведенный систематический обзор и мета-анализ баз Cochrane (CENTRAL, MEDLINE и EMBASE) [230] не выявил на данный момент весомых доказательств превосходства фиксированных комбинаций над свободными. В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Paweł Kawalec et al. (2018) были найдены доказательства снижения частоты сердечно-сосудистых событий при более высокой приверженности к лечению и сделан вывод о пользе применения фиксированных комбинаций [220].

Активно обсуждается вопрос о возможных преимуществах в зависимости от времени приема препарата. При вечернем приеме у пациентов с АГ и ночным апноэ отмечалось более значительное снижение офисного систолического АД и соотношения систолического и диастолического АД в ночные часы. Суточное снижение соотношения систолического и диастолического АД не различалось [224]. Систематический обзор из базы данных Кокрейна сообщает, что лучший контроль артериального давления был достигнут при приеме АГТ перед сном, по сравнению с утренним, однако значение этого неизвестно, так как ни в одном испытании не оценивалось влияние на исходы [225].

Основу АГТ [10] составляют 5 классов гипотензивных препаратов: ИАПФ, БРА, ББ, БКК и тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Также выделяют препара-

ты резерва: антагонисты альдостерона, петлевые диуретики, альфа-адреноблокаторы, препараты центрального действия и агонисты имидазолиновых рецепторов. В исследованиях доказана сопоставимая эффективность в снижении АД всеми классами препаратов [59, 186, 276, 289, 295]. Блокаторы РААС назначаются чаще других препаратов [124], среди них на первом месте находятся ИАПФ, они снижают активность ангиотензин-превращающего фермента, активируют депрессорную систему брадикинина, что приводит к вазодилатации [40, 51]. БРА блокируют рецепторы к ангиотензину II и препятствуют высвобождению норадреналина [110], приводя к вазодилатации и уменьшению ОПСС. БРА не влияют на метаболизм брадикинина и поэтому реже вызывают кашель и ангионевротический отек [40]. Обе группы препаратов имеют сходную эффективность в снижении АД [186, 289], однако при длительном приеме ИАПФ может наблюдаться эффект «ускользания» из-за активации дополнительного АПФ-независимого пути синтеза ангиотензина II [40, 164]. Данные лекарственные средства уменьшают выраженность гипертрофии ЛЖ [43], обладают нефропротекторными свойствами, уменьшая выраженность микроальбуминурии, протеинурии и замедляя снижение функции почек, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом [276]. Многие БРА (лозартан, валсартан, ирбесартан и кандесартан) способны снижать уровень мочевой кислоты и инсулинорезистентность тканей [110]. Они обладают метаболической нейтральностью, что позволяет широко применять их у пациентов с дислипидемией, ожирением, сахарным диабетом и метаболическим синдромом [43]. При использовании как ИАПФ, так и БРА снижается частота инфарктов, инсультов, смерти, улучшается прогноз пациентов с ХСН, а также уменьшается частота их госпитализаций [43, 51, 162, 164]. Препараты данных групп запрещено использовать в комбинации друг с другом [10], так как выявлено значительное увеличение количества побочных эффектов, без увеличения пользы [289].

Недигидропиридиновые производные БКК имеют большую тропность к клеткам проводящей системы сердца, чем объясняется их отрицательный хронотропный эффект [147]. Дигидропиридиновые БКК преимущественно воздействуют на кальциевые каналы мембран гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижая медленный ток ионов кальция в клетку, что вызывает уменьшение тонуса сосудов и их

расширение, в том числе и коронарных артерий, что приводит к дополнительному антиангинальному эффекту [164, 173]. БКК снижают сопротивление в обоих кругах кровообращения, уменьшают постнагрузку на сердце, а также снижают давление в легочной артерии. Также они не оказывают негативных эффектов на метаболизм [59, 173], снижают суточную вариабельность АД, тормозят агрегацию тромбоцитов, уменьшают скорость прогрессирования атеросклероза [60, 164, 173]. При применении данных препаратов уменьшается выраженность гипертрофии ЛЖ и масса миокарда [173]. БКК обладают нефропротекторными эффектами: улучшают кровоснабжение в почках, снижают выраженность микроальбуминурии, III поколение препаратов повышает фильтрационную способность почек и клиренс креатинина [46, 116, 147, 173]. БКК снижают риск фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, смертность, в снижении риска инсультов они продемонстрировали большую эффективность, чем БРА, однако есть данные, о меньшей эффективности в предупреждении ХСН, чем у диуретиков, ББ и ИАПФ [59, 173, 227].

ББ блокируют β -адренорецепторы, снижают активность симпатoadреналовой системы и РААС. В клинических рекомендациях по АГ (2020) они были исключены из первой линии препаратов для лечения гипертонии и не рекомендованы к назначению без специальных показаний. При эссенциальной гипертензии без ассоциированных клинических состояний, ББ не снижают смертность и по сравнению с другими АГП [195], при их использовании наблюдается большая частота инсультов, особенно у лиц старше 60 лет. В основном эти выводы были получены на ББ I и II поколения [215, 277]. Все ББ оказывают отрицательное инотропное и хронотропное действие на сердечную мышцу, имеют антиишемический эффект и антиаритмический эффекты [215, 295]. Из-за блокады β -2 и β -3 адренорецепторов, ББ оказывают негативные метаболические эффекты, такие как повышение уровня глюкозы крови и атерогенных липидов, снижение чувствительности тканей к инсулину [173, 215]. Также блокада β -2 рецепторов может вызывать бронхоспазм, что является важным обстоятельством для пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ [21]. Селективные ББ практически лишены этих недостатков, III поколение имеет меньшее влияние на метаболизм, более эффективно снижает жесткость

аорты и гипертрофию ЛЖ, имеет антиоксидантный эффект и улучшает функцию эндотелия [21, 31, 215, 295]. У карведилола выявлены ренопротекторные свойства [19]. Преимуществом ББ является то, что они могут применяться при беременности и ее планировании [128].

Диуретики — одна из часто применяемых групп АГП [206, 280]. Эти препараты, путем воздействия на разные участки нефрона, участвуют в регуляции объема циркулирующей крови. Также они влияют на сывороточные уровни электролитов: натрия, калия, хлоридов, кальция и магния [106, 180, 206, 246, 280]. Более широко в качестве АГП используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики [104, 124]. У тиазидоподобных диуретиков отмечается широкий спектр плеiotропных эффектов, таких как нефропротекторный и антипротеинурический эффект, а также антиоксидантный и антифиброзный, антитромботический эффекты [104, 111, 280], диуретики способны снижать частоту развития деменции, когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера [104]. При их применении уменьшается масса миокарда ЛЖ, артериальная жесткость, даже у пациентов с ХБП [271]. Они снижают реактивность эндотелия на вазоконстрикторные стимулы и вызывают вазодилатацию и снижение общего периферического сосудистого сопротивления [106, 111, 180]. Однако, высокие дозы диуретиков имеют негативное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмены [260]. При приеме диуретиков отмечается снижение сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [206, 226, 260], уменьшение риска инсульта и инфаркта [260], значительное снижение случаев развития ХСН [106]. При резистентной АГ в лечении используются антагонисты альдостерона [10, 123, 296]. Применение петлевых диуретиков в лечении АГ рекомендовано при сочетании с ХСН, ХБП [97].

В настоящее время активно изучаются новые антигипертензивные средства. Алискирен — селективный ингибитор ренина, продемонстрировал наличие ренопротекторного эффекта, способность уменьшать массу миокарда ЛЖ, артериальную жесткость и эндотелиальную дисфункцию [181, 275]. В испытаниях показал высокую эффективность в снижении АД, как в монотерапии, так и в комбинации с другими АГП [181, 275, 293]. Однако, при этом увеличивалась частота нежелательных

явлений, особенно у пациентов с сахарным диабетом, ССЗ, заболеваниями почек, высоким сердечно-сосудистым риском, а также при сочетании с ИАПФ и БРА [181, 182, 275, 293, 308]. Польза при этом не повышалась, алискирен не снижал смертность и не улучшал исходы [293], в том числе и у пациентов с ХСН [181, 275].

Новый препарат из группы ингибиторов неприлизина в сочетании с БРА — сакубитрил/валсартан, который успешно применяется в терапии ХСН у пациентов со сниженной фракцией выброса [294], продемонстрировал выраженный гипотензивный эффект и у пациентов с АГ [26, 41, 185, 294]. Также для пациентов с АГ полезны его плеiotропные свойства, такие как уменьшение массы миокарда ЛЖ, его жесткости, кардиофиброза, протеинурии, гломерулосклероза, ретинопатии [232, 301]. Он способствует вазодилатации, в том числе и коронарной, диурезу и натрийурезу, улучшает функцию эндотелия, воспаление, подавляя активность САС [41, 185, 301]. Он превосходит ИАПФ в снижении общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых причин [41], демонстрирует хорошую переносимость и безопасность [26, 41, 185] и имеет потенциал в лечении резистентной и рефрактерной АГ [185]. Необходимо дальнейшее изучение.

Таким образом, эффективная медикаментозная терапия АГ играет ключевую роль в профилактике поражения органов-мишеней и развития тяжелых осложнений, а также улучшает прогноз и снижает смертность.

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что особенности АГ III стадии по половому признаку в сочетании с ассоциированными клиническими состояниями и коморбидной патологией комплексно изучены недостаточно. Представляется актуальным исследование взаимосвязи ФР между собой, с гематологическими и эхокардиографическими показателями на фоне лекарственной терапии у больных АГ III стадии в зависимости от пола и сочетания с ассоциированными и сопутствующими заболеваниями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Настоящее исследование является клиническим. Дизайн исследования: поперечное, клиническая серия случаев. В исследование пациенты включались методом простого случайного отбора из общего числа больных АГ, поступивших в кардиологическое отделение ГБУЗ «Областная клиническая больница» в период с сентября 2017 по июнь 2019 гг., согласно проведенным критериям включения и исключения и распределением на две группы по полу.

Критерии включения в исследование:

- 1) согласие больных
- 2) наличие АГ III стадии

Критерии не включения в исследование:

- 1) отсутствие согласия больных
- 2) сердечная недостаточность III стадии
- 3) хронические болезни в стадии обострения
- 4) онкологические заболевания
- 5) диффузные заболевания соединительной ткани
- 6) острые заболевания
- 7) заболевания с симптоматической артериальной гипертензии

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России на заседании №8А от 16.06.2021 г., от пациентов получено письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Выборка является репрезентативной, число наблюдений превышает минимальное, требуемое для порогового уровня статистической значимости 5 %, мощности теста 80 % и распределений основных переменных (расчет произведён

сотрудником лаборатории доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава РФ, к. м. н., доцентом А.А. Родионовым). Для уровня статистической значимости 5 %, мощности 80 % и данных, полученных из литературных источников, а также в смежных и пилотных исследованиях требуемый размер выборки (с поправкой на непрерывность) 98 человек.

Для решения поставленных задач каждому пациенту, включенному в исследование, был присвоен индивидуальный порядковый номер в базе данных по мере их включения в исследование. В соответствии с задачами исследования была разработана тематическая карта, которая заполнялась на каждого больного. В ней фиксировались анамнестические и общеклинические данные, результаты объективного и функционального обследования, лабораторных методов исследования. Обследование пациентов осуществлялось по общепринятым стандартам диагностики АГ (Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» Российского кардиологического общества, 2019, 2020). Получены 4 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

В связи с дизайном исследования имеются ограничения в анализе, не позволяющие установить непосредственные причинно-следственные связи между факторами риска, также особенностью выборки больных с АГ III стадии было то, что все пациенты, принявшие участие в исследовании имели различные формы ишемической болезни сердца.

2.2 Общая характеристика больных артериальной гипертензией III стадии

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Областная клиническая больница» г. Твери (главный врач — к.м.н., доцент С.Е.Козлов). В основу работы положены результаты обследования и лечения 98 (мужчин — 45, женщин — 53) больных возрасте от 51 до 79 лет (средний возраст — $64,45 \pm 9,6$) с верифицированной АГ III стадии, находящихся на стационарном лечении, в

период с сентября 2017 по июнь в 2019 гг. Участие пациентов в исследовании устанавливали на основании критериев включения и не включения.

Клиническое обследование больных АГ III стадии включало подробное изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр по общепринятым методикам.

Основными жалобами были головная боль (38, 38,78 %), сердцебиение (29, 29,59 %), головокружение (17, 17,35 %), реже встречались тошнота (7, 7,14 %), шаткость походки (2, 2,04 %), мелькание мушек перед глазами (2, 2,04 %). Однако, эти жалобы чаще отмечались при резком повышении АД. Пациентов часто беспокоили боли за грудиной (72, 73,47 %) и одышка (50, 51,02 %) на высоте физической и эмоциональной нагрузки. Больные испытывали от 0 до 6 жалоб, в среднем 2 и более. В целом, у женщин отмечалось большее количество жалоб ($2,85 \pm 1,28$, против $2,49 \pm 1,34$ у мужчин, $p = 0,05$). Течение заболевания было симптомным у 62 (63,27 %) больных и асимптомным у 36 (36,73 %). Кризовое течение АГ наблюдалось у 6 (6,12 %) пациентов, бескризовое течение имели 92 (93,88 %) больных.

Выявлено, что средняя продолжительность заболевания до обращения в клинику составляла от 5 до 30 лет и в среднем составила $14,34 \pm 9,64$. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии была отягощена у 41 (41,8 %) пациента. Ассоциированные и коморбидные заболевания отмечались во всех случаях (98, 100 %). Все пациенты имели различные формы ишемической болезни сердца (98, 100 %), они поступали в отделение для проведения коронароангиографии. Все больные частично или полностью медикаментозно контролировали артериальное давление.

К группе экстремального сердечно-сосудистого риска были отнесены 29 (29,59 %) пациентов, из них 21 (39,62 %) женщина и 8 (17,78 %) мужчин. У женщин чаще отмечалось сочетание ССЗ атеросклеротического генеза и сахарный диабет (17, 32,08 % против 6, 13,33 % среди мужчин).

Все больные соответствовали АГ III стадии. У пациентов изучали ФР, они представлены в таблице 1. У каждого пациента отмечались не менее 4-5 ФР.

У четверти от числа всех больных выявлено табакокурение, почти у половины — наследственная отягощенность. Ожирение имелось у каждого второго пациента, а повышение окружности талии у большинства больных. Нарушенная толерантность к глюкозе отмечалась редко, однако увеличение глюкозы крови было отмечено у 41 (41,84 %) пациента. Повышение общего холестерина и ЛПНП выявлено у половины пациентов. Снижение ЛПВП наблюдалось у наименьшего числа больных. У каждого шестого пациента выявлялась гипертриглицеридемия. На фоне лекарственной терапии в среднем выявлено, что частота сердечных сокращений, систолического и диастолического АД находились в пределах нормы.

Таблица 1 — Наличие факторов риска у больных артериальной гипертонией III стадии

Факторы риска	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)
Табакокурение	25 (25,51 %)
Наследственная отягощенность по ССЗ	41 (41,84 %)
Ожирение ≥ 30 кг/м ²	47 (47,96 %)
Повышенная окружность талии	69 (70,41 %)
Нарушенная толерантность к глюкозе	3 (3,06 %)
Глюкоза крови выше 5,6 ммоль/л	41 (41,84 %)
Общий холестерин выше 4,9 ммоль/л	49 (50 %)
ЛПНП выше 3,0 ммоль/л	37 (37,76 %)
ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин	3 (3,06 %)
Триглицериды выше 1,6 ммоль/л	15 (15,31 %)
Частота сердечных сокращений в покое за 1 мин.	72,3 ± 10,36
Частота сердечных сокращений в покое за 1 мин. выше 80 уд.	15 (15,3 %)
Систолическое АД, мм рт. ст.	136,63 ± 21,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	81,85 ± 9,41

В таблице 2 представлены поражения органов-мишеней и наличие ассоциированных клинических состояний. Гипертрофия ЛЖ была выявлена по

результатам электрокардиографии (ЭКГ) у 45,92 % больных и ЭХОКГ у 85,71 % пациентов. Пульсовое АД выше 60 мм рт. ст. обнаружено у 24 (25,0 %) больных. Патологическая протеинурия (>0,33 г/л) отмечена у каждого седьмого пациента. В среднем, наблюдалась сниженная СКФ при расчете по формулам СКD-EPI и MDRD, которая соответствовала второй стадии ХБП. Ассоциированные состояния определялись у всех пациентов с АГ III стадии и насчитывали не менее 2-3 (в среднем 2,23) заболеваний. У трети пациентов выявлялось снижение СКФ менее 60 мл/мин. Снижение СКФ менее 30 мл/мин, и тяжелая ретинопатия выявлены только в 1 (1,02 %) случае. Сахарный диабет 2 типа наблюдался у 23 (23,47 %) больных, также часто диагностирована цереброваскулярная болезнь (27, 27,55 %). ИБС отмечалась у всех пациентов. ХСН I-II стадии наблюдалась у 94 (95,92 %) больных. Поражение периферических артерий диагностировано у 7 (7,14 %) человек.

Таблица 2 — Наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний у больных артериальной гипертонией III стадии

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)
Гипертрофия левого желудочка по ЭКГ	45 (45,92 %)
Гипертрофия левого желудочка по ЭХОКГ	84 (85,71 %)
Пульсовое давление выше 60	26 (26,53 %)
Протеинурия выше 0,33‰	13 (13,27 %)
СКФ по формуле СКD EPI, мл/мин	67,38 ± 17,62
СКФ по формуле MDRD, мл/мин	68,96 ± 18,91
СКФ менее 60 мл/мин по любой из формул	30 (30,61 %)
СКФ менее 30 мл/мин по любой из формул	1 (1,02 %)
Тяжелая ретинопатия	1 (1,02 %)
Сахарный диабет 2 типа	23 (23,47 %)
Цереброваскулярная болезнь (ОНМК, ХИГМ)	27 (27,55 %)
ИБС (стенокардия, ИМ, ЧКВ, АКШ)	98 (100 %)
Сердечная недостаточность I-II стадии	94 (95,92 %)
Поражение периферических артерий	7 (7,14 %)

Распределение пациентов по полу продемонстрировано на рисунке 1. В первую группу вошли 45 мужчин (45,9 %), во вторую 53 женщины (54,1 %).

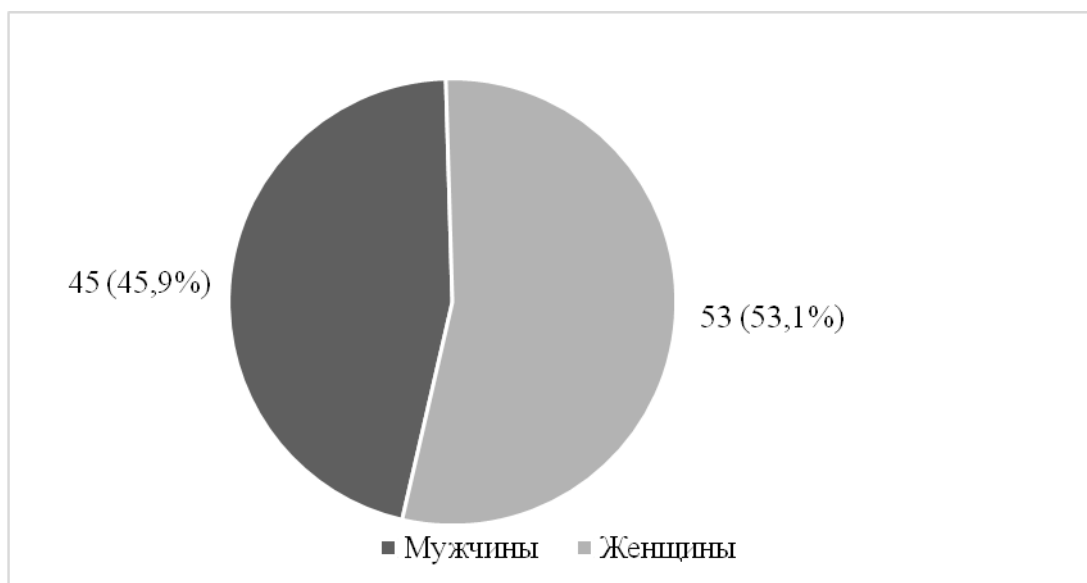


Рисунок 1 — Распределение по полу пациентов с артериальной гипертонией III стадии (n = 98), абс. (%)

Как видно из таблицы 3, группы пациентов не различались по возрасту.

Таблица 3 — Средний возраст больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола (M ± SD)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)	
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)
Возраст, лет	63,58 ± 9,12	65,19 ± 10,02

Исходя из представленных выше данных, группы пациентов были сопоставимы по количеству, возрасту и стадии заболевания.

Обследование всех пациентов было комплексным и проводилось в соответствии с общепринятыми российскими [10] и мировыми рекомендациями [163]. Все больные получали показанную лекарственную терапию. При этом оценивали эффективность лечения при поступлении в стационар и при выписке из него. Отмечали регулярный прием показанных лекарственных препаратов 78 (79,59 %) пациентов, нерегулярно принимали показанные препараты 20 (20,41 %)

человек, среди женщин отмечалась тенденция к более частому приему препаратов (45, 84,91 %), чем среди мужчин (33, 73,33 %). Гипотензивные препараты распределяли по группам в зависимости от их класса. У 6 (6,12 %) пациентов после выписки из стационара использовалась монотерапия (ББ, ИАПФ, БРА), комбинированная гипотензивная терапия была назначена подавляющему большинству пациентов (92, 93,88 %).

2.3. Методы исследования

2.3.1 Методы клинико-физикального обследования

Методом опроса, клинико-физикального осмотра и анализа медицинской документации у каждого больного изучались длительность заболевания (лет), ФР: возраст, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, пристрастие к табакокурению, наличие избыточной массы тела, ожирения и его тип с помощью: индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), веса (кг), окружности талии (см), оценивали поражение органов-мишеней: гипертрофию ЛЖ, повышение пульсового давления, ретинопатию, выявляли наличие ассоциированных заболеваний: ИБС: перенесенного инфаркта миокарда, стенокардии, отмечали чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, цереброваскулярную болезнь: ОНМК, хроническую ишемию головного мозга, учитывали наличие коморбидной патологии со стороны различных органов и систем. Так, учитывались заболевания нервной системы: перенесенные ТИА, ОНМК, наличие хронической ишемии головного мозга, а также атеросклероза брахиоцефальных артерий; заболевания дыхательной системы: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; эндокринная патология: наличие сахарного диабета 2 типа, хронического аутоиммунного тиреоидита, узлового зоба; со стороны желудочно-кишечного тракта учитывались: гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, стеатоз печени; среди болезней мочевыводящей системы отмечали наличие хронического гломерулонефрита, хронического пиелонефрита, мо-

чекаменной болезни; учитывались заболевания половой системы: миома матки у женщин и доброкачественная гиперплазия предстательной железы у мужчин; среди патологии опорно-двигательной системы: деформирующий остеоартроз, остеохондроз. Все сопутствующие заболевания были установлены специалистами и находились в стадии ремиссии.

В соответствие с клиническими рекомендациями по АГ у взрослых, 2020, с. 24 выделялась категория больных с экстремальным сердечно-сосудистым риском. К экстремальному риску относились больные, имеющие:

1. Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом с сахарным диабетом 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией.

2. Сердечно-сосудистое осложнение у пациента с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ЛПНП $\leq 1,5$ ммоль/л.

3. Два и более сердечно-сосудистых осложнения в течение двух лет.

Подсчитывали индекс коморбидности по Charlson (1987), в модификации R. A. Deo (1992), который представляет собой балльную систему от 0 до 40, выставляемых по наличию определенных сопутствующих заболеваний, использующуюся для прогноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста. В 1992 г. R. A. Deo модифицировал индекс Charlson, предложив учитывать хронические формы ИБС и стадии ХСН, который имеет возможность оценки возраста пациента и определения смертности больных, при отсутствии полиморбидности она составляет 12 %, при 1–2 баллах — 26 %, при 3–4 баллах — 52 %, при сумме более 5 баллов — 85 %. Индекс коморбидности более 3-х ассоциируется с высоким риском смерти.

Выделялись больные, имевшие метаболический синдром. Критерии метаболического синдрома оценивали согласно Рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации (2013) по ведению больных с метаболическим синдромом.

Оценивали индекс Ритиса (отношение АСТ/АЛТ, норма = 0,91-1,75; в среднем — $1,33 \pm 0,42$) для оценки функции печени.

У пациентов ежедневно контролировали АД аускультативным методом с помощью механического тонометра утром и вечером.

Оценка приверженности к лечению проводилась с помощью опросника Мориски — Грина — 4.

2.3.2 Лабораторные методы

У пациентов при поступлении на гематологическом анализаторе «Нема Screen 18 (Hospitex Diagnostics, Италия)» в стандартных условиях исследовали основные показатели периферической крови: количество эритроцитов (10^{12} /л), концентрацию гемоглобина (г/л), общее число лейкоцитов (10^9 /л) и лейкоцитарную формулу (абсолютные значения и в процентах), количество тромбоцитов, моноцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч).

У пациентов при поступлении в стандартных условиях определяли липидный спектр (по Тицу, 1997) крови: общий холестерин (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л).

Содержание глюкозы в крови (ммоль/л) выявляли колориметрическим глюкозооксидазным методом, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — с помощью глюкозотолерантного теста, общий белок определяли биуретовым методом.

В стандартных условиях определяли креатинин (мкмоль/л; кинетический метод Яффе), мочевины (ммоль/л) по кинетическому ультрафиолетовому методу, затем по калькулятору для каждого больного подсчитывали СКФ (мл/мин/1,73 м², по формуле СКД-ЕРІ и формуле MDRD).

Определяли билирубин (ммоль/л) крови: общий, прямой и непрямой с помощью колориметрического фотометрического метода, а также АЛТ, АСТ посредством ультрафиолетового кинетического теста.

Проводили общий анализ мочи по методу «сухой химии»+микроскопия осадка, определяли качественно и количественно протеинурию с помощью колориметрического фотометрического метода.

2.3.3 Инструментальные методы

Электрокардиография

Больным в стандартных условиях проводили электрокардиографию на 6-канальном аппарате. Электрокардиограмму оценивали в стандартных условиях (отделение функциональной диагностики), отмечали нарушения ритма и проводимости, гипертрофию предсердий и желудочков, ишемические изменения.

Эхокардиография

Эхокардиографию проводили с использованием стационарного ультразвукового аппарата экспертного класса «General Electric VIVID».

Изучали показатели: диаметр корня и восходящей части аорты (см), переднезадний размер (см) и объем левого предсердия (мл), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, см), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ, см), конечно-диастолический размер ЛЖ (см), конечно-систолический размер ЛЖ (см), конечно-диастолический объем ЛЖ (мл), конечно-систолический объем ЛЖ (мл), переднезадний размер (см) и объем правого предсердия (мл), конечно-диастолический размер правого желудочка (см), толщина свободной стенки правого желудочка (см).

Изучалось состояние клапанного аппарата: аортального клапана, митрального клапана, трикуспидального клапана и клапана легочной артерии. Для каждого клапана, с помощью доплеровского исследования, проводилась оценка: скорости кровотока (м/с), максимального градиента давления (мм рт. ст.), наличие и степень регургитации и/или стеноза.

Оценивали диаметр легочной артерии (см) и СДЛА (мм рт. ст.), способность нижней полой вены коллабировать на вдохе, а также ее диаметр (см), наличие и объем перикардального выпота.

Отмечали наличие, тип и степень диастолической дисфункции, нарушение локальной и глобальной сократимости, фракция выброса ЛЖ (%) рассматривали по модифицированному методу Симпсона. Также проводили расчет массы миокарда ЛЖ с использованием линейного метода (Lang RM et. al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging» J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1-39).

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерных программ IBM® SPSS Statistics Subscription Trial (IBM, Armonk, USA), Microsoft® Office® Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для сопоставления данных в группах применяли параметрические методы, при распределении отличном от нормального — непараметрические (таблица 4). Данные представляли, как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD). Доверительные пределы (95 % доверительный интервал) определялись по формуле $M \pm t_m$, достоверность различий между группами определялась при уровне безошибочного прогноза более 95 % ($p < 0,05$). Для построения таблиц, диаграмм и графиков использовались программы Microsoft® Excel® и «Statistica® V5.5A for Windows». Статистические отличия выборок устанавливались при $p < 0,05$ (5 %), при значении коэффициента корреляции $> 0,75$ связь считалась сильной, от 0,51 до 0,75 — средней, от 0,26 до 0,50 — умеренной, $\leq 0,25$ — слабой (Реброва О.Ю, 2002). Использовали следующие обозначения: n — численность группы, r — коэффициент корреляции (корреляционный анализ по методу

Пирсона и Спирмена), p — статистический значимый уровень, χ^2 — χ^2 с поправкой Йетса, ОШ — отношение шансов.

Для построения математических моделей множественной линейной регрессии использовалась программа IBM® SPSS Statistics Subscription Trial (IBM, Armonk, USA) в нее был импортирован файл базы данных № 20202620482 «Клинико-функциональная характеристика больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола» от 19 марта 2020 г.

Таблица 4 — Статистические методы анализа данных

Сравнение данных	Методы	
	параметрический	непараметрический
В двух группах	критерий Стьюдента	критерий χ^2 критерий Уилкоксона U-критерий Манна — Уитни
В трех группах	дисперсионный анализ	критерий χ^2 критерий Крускала-Уоллиса дисперсионный анализ Фридмана
Анализ взаимосвязи двух признаков	корреляционный анализ по Пирсону	критерий χ^2 корреляционный анализ по Спирмену
Одновременный анализ трех признаков и более	регрессионный анализ	линейный регрессионный анализ

Проведено построение двух математических моделей: для мужчин и для женщин с АГ III стадии. Была использована команда построения линейной модели регрессии (команда Linear Regression). В диалоговом окне команды была задана зависимая переменная — количественный показатель СКФ (мл/мин), а также пул независимых переменных. Выбран метод отбора переменных: STEPWISE — прямой пошаговый — пошаговое включение/удаление переменных. Был установлен предел количества независимых переменных равный 5. Среди 45 мужчин отобрано (Selection) 36 наблюдений, среди 53 женщин отобрано 49 наблюдений. Установлены по умолчанию параметры вывода статистик (Statistics) — доверительные коэффициенты коэффициентов регрессии, их ковариационная матрица, статистики Дарбина — Уотсона, графики рассеяния

остатков, их гистограммы (Plots). Назначены сохранения переменных (Save), порождаемых регрессией. Оставлены стандартными пороговые значимости для включения (PIN) и исключения (POUT) переменных (Options). Гетероскедастичность не обнаружена, весовая переменная не назначалась.

Использовалась автоматическая подготовка данных: с помощью программного обеспечения были урезаны выбросы, заменены пропущенные значения для переменных «уровень креатинина крови, мкмоль/л», «уровень глюкозы крови, ммоль/л», выполнена замена пропущенных значений и объединены категории, чтобы максимизировать связь с целевым полем для переменных «степень регургитации на клапане легочной артерии», «СОЭ, мм/ч» и «длительность заболевания АГ, лет», «содержание палочкоядерных лейкоцитов в крови, %». После подготовки переменные были закодированы следующим образом: у мужчин переменная x1 (уровень креатинина крови, мкмоль/л) получила название «Креа_transformed», x2 (степень регургитации на клапане легочной артерии) - «ЛР_transformed», x3 (уровень глюкозы крови, ммоль/л) - «Глюкозаммольл_transformed», x4 (СОЭ, мм/ч) - «СОЭ_transformed», x5 (длительность заболевания АГ, лет) - «СтажАГ_transformed». У женщин переменные получили имена: x1 (уровень креатинина крови, мкмоль/л) - «Креа_transformed», x2 (систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.) - «СДЛА_transformed», x3 (частота сердечных сокращений за 1 минуту) - «ЧСС_transformed», x4 (отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе) - «ОНМК=0», x5 (содержание палочкоядерных лейкоцитов в крови, %) - «Пал_transformed=0».

Выбор наилучшей модели осуществлялся с помощью информационного критерия Акаике.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Различия и взаимосвязь факторов риска при артериальной гипертензии III стадии в зависимости от пола

У пациентов с АГ III стадии было исследовано наличие ФР (таблица 5). Женщины и мужчины не различались по возрасту. При этом у женщин АГ диагностировалась на 4 года ($p = 0,046$) раньше, чем у мужчин. Мужчины курили чаще в 3,2 раза ($p = 0,001$). Ожирение ($p = 0,014$) и повышенная окружность талии ($p = 0,001$) в основном наблюдались у женщин. Нарушение толерантности к глюкозе выявлено только у небольшого числа женщин (3, 5,66 %), при этом повышение уровня глюкозы крови в 2 раза чаще отмечалось среди пациентов женского пола ($p = 0,048$). Дислипидемия встречалась одинаково часто у мужчин и женщин. Различий в повышении уровней общего холестерина, триглицеридов и снижении ЛПВП не выявлено. Однако, повышение ЛПНП статистически значимо чаще наблюдалось у женщин ($p = 0,019$). Выявление гипертрофии ЛЖ на ЭКГ и ЭХОКГ, а также частота повышения пульсового давления выше 60 мм рт. ст. у мужчин и женщин достоверно не различались. По наличию и выраженности протеинурии статистически значимого различия между мужчинами и женщинами не обнаружено. Уровень СКФ менее 60 мл/мин в 2,75 раза чаще наблюдался у женщин ($p = 0,012$), менее 30 мл/мин зарегистрирован только у одного мужчины.

Таблица 5 — Наличие факторов риска, поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола

Фактор риска	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)		p
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)	
Возраст, лет	63,58 ± 9,12	65,19 ± 10,02	>0,05
Давность заболевания, лет	12,21 ± 8,44	16,1 ± 10,27	0,046
Табакокурение	19 (42,22 %)	6 (11,32 %)	0,001
Ожирение ≥ 30 кг/м ²	15 (33,33 %)	32 (60,38 %)	0,014
Повышенная окружность талии	24 (53,33 %)	45 (84,91 %)	0,001
Нарушенная толерантность к глюкозе	0	3 (5,66 %)	>0,05
Глюкоза крови выше 5,6 ммоль/л	14 (31,11 %)	27 (50,1 %)	0,048
Дислипидемия	22 (48,88 %)	35 (66,04)	>0,05
Общий холестерин выше 4,9 ммоль/л	19 (42,22 %)	30 (56,6 %)	>0,05
ЛПНП выше 3,0 ммоль/л	11 (24,44 %)	26 (49,06 %)	0,019
ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин	0 (0 %)	3 (5,66 %)	>0,05
Триглицериды выше 1,7 ммоль/л	7 (15,56 %)	8 (15,09 %)	>0,05
Частота сердечных сокращений в покое, мин	71,58 ± 9,77	72,91 ± 10,9	>0,05
Гипертрофия левого желудочка по ЭКГ	19 (42,22 %)	26 (49,06 %)	>0,05
Гипертрофия левого желудочка по ЭХОКГ	38 (84,44 %)	46 (86,79 %)	>0,05
Пульсовое давление выше 60 мм рт. ст.	15 (33,33 %)	11 (20,75 %)	>0,05
Протеинурия выше 0,33%	6 (13,33 %)	7 (13,21 %)	>0,05
Протеинурия, г/л	0,24 ± 0,34	0,55 ± 1,15	>0,05
СКФ менее 60 мл/мин по любой из формул	8 (17,78 %)	22 (41,51 %)	0,012
СКФ менее 30 мл/мин по любой из формул	1 (2,22 %)	0	>0,05
Примечание (здесь и далее) — p — статистически значимое различие между мужчинами и женщинами с АГ III стадии.			

У пациентов (таблица 6) проводили сравнительный анализ величины показателей ФР в зависимости от пола. Было обнаружено статистически значимое различие коэффициента ИМТ ($p = 0,001$), в среднем у мужчин наблюдалась избыточная масса тела, у женщин этот показатель соответствовал ожирению I степени. Окружность талии, уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП,

триглицеридов у мужчин и женщин не различались. Коэффициент атерогенности липидов был выше в 1,2 раза ($p = 0,05$) у женщин. Концентрация глюкозы крови между пациентами по полу не отличалась. Уровень СКФ в расчете по обеим формулам у женщин (по формуле СКД-ЕПІ $p = 0,017$ и по формуле MDRD $p = 0,004$) был статистически значимо ниже, чем у мужчин. Уровни систолического и диастолического АД по половому признаку различий не имели.

Таблица 6 — Показатели факторов риска у больных артериальной гипертонией III стадии ($M \pm SD$)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)		p
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,42 ± 4,82	32,18 ± 5,99	0,001
Окружность талии, см	97,24 ± 12,46	96,0 ± 15,56	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 ± 0,69	5,05 ± 0,83	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,07 ± 0,8	3,27 ± 0,87	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,86 ± 0,38	1,69 ± 0,36	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,42 ± 0,59	1,43 ± 0,65	>0,05
КАТ, ед.	1,82 ± 0,91	2,19 ± 0,91	0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	5,42 ± 1,59	5,81 ± 1,64	>0,05
СКФ по формуле СКД ЕПІ, мл/мин	72,07 ± 17,3	63,6 ± 17,12	0,017
СКФ по формуле MDRD, мл/мин	74,12 ± 18,26	64,79 ± 18,56	0,004
Систолическое АД, мм рт. ст.	135,33 ± 20,6	137,74 ± 22,54	>0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	81,22 ± 8,86	82,38 ± 9,9	>0,05
Примечание (здесь и далее) — КАТ — коэффициент атерогенности липидов.			

Был проведен сравнительный анализ корреляции показателей ФР у пациентов в зависимости от пола. Рассчитывали коэффициент корреляции (показатель тесноты связи) по методу Спирмена.

Выявлено, что у мужчин возраст прямо коррелировал с длительностью заболевания ($r = 0,41$, $p = 0,01$), концентрацией глюкозы крови ($r = 0,35$, $p = 0,05$), и обратно с показателем веса ($r = -0,30$, $p = 0,05$), уровнем ЛПВП ($r = -0,35$, $p = 0,05$), триглицеридов ($r = -0,56$, $p = 0,001$), СКФ по формуле СКД-ЕПІ ($r = -$

0,30, $p = 0,05$). Вес статистически значимо обратно с концентрацией глюкозы крови ($r = -0,34$, $p = 0,05$). Коэффициент ИМТ коррелировал обратно с концентрацией глюкозы крови ($r = -0,31$, $p = 0,05$). Окружность талии имела отрицательную взаимосвязь с концентрацией глюкозы крови ($r = -0,38$, $p = 0,01$).

Также была выявлена прямая корреляционная связь концентрации общего холестерина обратная с уровнем СКФ по формуле СКD-EPI ($r = -0,42$, $p = 0,01$), СКФ по формуле MDRD ($r = -0,41$, $p = 0,01$). Установлено, что показатель ЛПНП обратно коррелировал с СКФ по формуле СКD-EPI ($r = -0,50$, $p = 0,001$), СКФ по формуле MDRD ($r = -0,54$, $p = 0,001$). Кроме того, обнаружена прямая связь величины фракции выброса ЛЖ с параметрами систолического АД ($r = 0,35$, $p = 0,05$) и диастолического ($r = 0,32$, $p = 0,05$). Уровень систолического АД показал прямую корреляцию с величиной диастолического ($r = 0,71$, $p = 0,001$).

У женщин обнаружен меньший спектр корреляции ФР между собой. Установлено, что при повышении возраста у них уменьшался уровень СКФ по формуле СКD-EPI ($r = -0,50$, $p = 0,001$), а также вес ($r = -0,26$, $p = 0,05$). Концентрация ЛПВП показала отрицательную взаимосвязь с показателем диастолического АД ($r = -0,32$, $p = 0,05$). Уровень триглицеридов прямо коррелировал с параметрами диастолического АД ($r = 0,26$, $p > 0,05$), а величина фракции выброса ЛЖ с показателем систолического АД ($r = 0,273$, $p = 0,05$). Уровень систолического АД показал прямую корреляцию с величиной диастолического АД ($r = 0,68$, $p = 0,001$).

Таким образом, у больных АГ III стадии изучена частота ФР в зависимости от пола и выявлены отчетливые различия, так у женщин раньше диагностировали АГ, чаще отмечали ожирение I степени и повышение окружности талии, высокие уровни глюкозы и показателя ЛПНП в крови, выше коэффициент атерогенности и ниже СКФ, при этом 47,17 % женщин имели 3 стадию ХБП со снижением СКФ менее 60 мл по любой из формул. В свою очередь мужчины чаще злоупотребляли табакокурением. У них наблюдалась избыточная масса тела, несколько ниже уровень холестерина крови. У мужчин обнаружено большее количество разнонаправленных корреляционных связей между показателями ФР, чем у женщин. При этом

у мужчин возраст коррелировал прямо с показателем глюкозы крови и обратно с уровнями ЛПВП, триглицеридов, СКФ, показателем веса, у женщин возраст имел обратную взаимосвязь только с уровнем СКФ, что косвенно отражает инволюционные функциональные изменения, связанные с возрастом у обоих полов.

3.2 Ассоциированные состояния и коморбидные заболевания при артериальной гипертензии III стадии в зависимости от пола

Ассоциированные состояния при АГ III стадии (таблица 7) включали острое нарушение мозгового кровообращения и хроническую ишемию головного мозга, цереброваскулярную болезнь в целом диагностировали у 27 (27,6 %) пациентов, при этом женщин (19, 35,8 %) с этой патологией было в 2,4 раза больше, чем мужчин (8, 17,8 %, $p = 0,04$). ИБС диагностирована у всех пациентов ($p = 1,0$). Инфаркт миокарда перенесли 49 (50,0 %) от числа всех пациентов, и частота его не различалась по полу (соответственно 25 (55,56 %) у мужчин, и 23 (43,4 %) у женщин, $p > 0,05$), стенокардия напряжения отмечалась одинаково часто, именно, у 16 (35,56 %) мужчин и у 16 (30,19 %, $p > 0,05$) женщин. Микроваскулярный тип стенокардии статистически значимо чаще выявлялся среди женщин (8, 15,09 %), чем у мужчин (1, 2,22 %). Фибрилляция предсердий наблюдалась у 38 больных, в частности, у 18 (40,0 %) мужчин и у 20 (37,73 %) женщин, другие нарушения ритма присутствовали у 19 (42,22 %) мужчин и у 22 (41,51 %) женщин.

Коронароангиография была проведена у 78 больных, именно, у 37 (82,22 %) мужчин и у 41 (77,36 %) женщины, при этом коронарный атеросклероз выявлен у 34 (75,56 %) мужчин и у 27 (50,94 %, $p = 0,021$) женщин. Стентирование осуществлено у 16 (35,56 %) мужчин и у 17 (32,08 %) женщин. Аортокоронарное шунтирование проведено 3 (6,67 %) мужчинам и 1 (1,89 %) женщине. ХСН I и II стадии выявлена у 44 (97,78 %) мужчин и 50 женщин (94,34 % $p > 0,05$). Атеросклероз сонных артерий диагностирован у 18 пациентов, и его частота у мужчин и женщин не различалась. Сахарный диабет отмечался у 23 больных, у мужчин в 2,6 раза реже, чем у женщин ($p = 0,03$). Тяжелая ретинопатия наблюдалась в од-

ном случае среди женщин (1; 1,89 %). Хроническая болезнь почек выявлена у всех пациентов (98, 100 %), тяжелая почечная недостаточность у 1 мужчины (1; 2,22 %). Гипертонические кризы отмечали 5 (11,1 %) мужчин и 1 (1,89 %) женщина.

Таблица 7 — Наличие ассоциированных состояний у мужчин и женщин с артериальной гипертонией III стадии (абс., %)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)				P
	мужчины (n = 45)		женщины (n = 53)		
	абс.	%	абс.	%	
Цереброваскулярная болезнь	8	17,8	19	35,8	0,04
Ишемическая болезнь сердца	45	100	53	100	1,0
Инфаркт миокарда	26	55,56	23	43,4	0,22
Стенокардия напряжения	16	35,56	16	30,19	0,66
Микроваскулярная стенокардия	1	2,22	8	15,09	0,03
Фибрилляция предсердий	18	40	20	37,74	0,83
Другие нарушения ритма	19	42,22	22	41,51	0,52
Коронарный атеросклероз:	34	75,56	27	50,94	0,021
- стентирование	16	35,56	17	32,08	0,81
- аортокоронарное шунтирование	3	6,67	1	1,89	0,33
Сердечная недостаточность I-II стадии	44	97,78	50	94,34	0,6
Атеросклероз сонных артерий	8	17,78	10	18,87	0,9
Поражение периферических артерий	5	11,11	2	3,77	0,24
Сахарный диабет 2 типа	6	13,33	17	32,08	0,03
Тяжелая ретинопатия	0		1	1,89	0,49
Хроническая болезнь почек	45	100	53	100	1,0
Тяжелая почечная недостаточность	1	2,22	0		-

Было проведено распределение ХБП (рисунок 2) по стадиям заболевания и половому признаку. Отмечено, что с 1 стадией ХБП наблюдалось всего 12 (12,24 % от общего числа) пациентов, из них 7 (7,14 %) мужчин и 5 (5,1 %) женщин, наибольшее число больных в целом (56, 57,1 %), как мужчин (30, 30,6 %), так и женщин (26, 26,5 %) было во 2 стадии ХБП. Статистически значимое разли-

чие по полу выявлено при ХБП 3 стадии в целом (29, 29,6 %), где число женщин превышало число мужчин (соответственно 22, 22,4 % против 7, 7,14 %, $p = 0,006$), при стадии 3а женщин было в 2 раза больше, чем мужчин, со стадией 3б — были только женщины, с 5 стадией ХБП наблюдался только 1 мужчина.

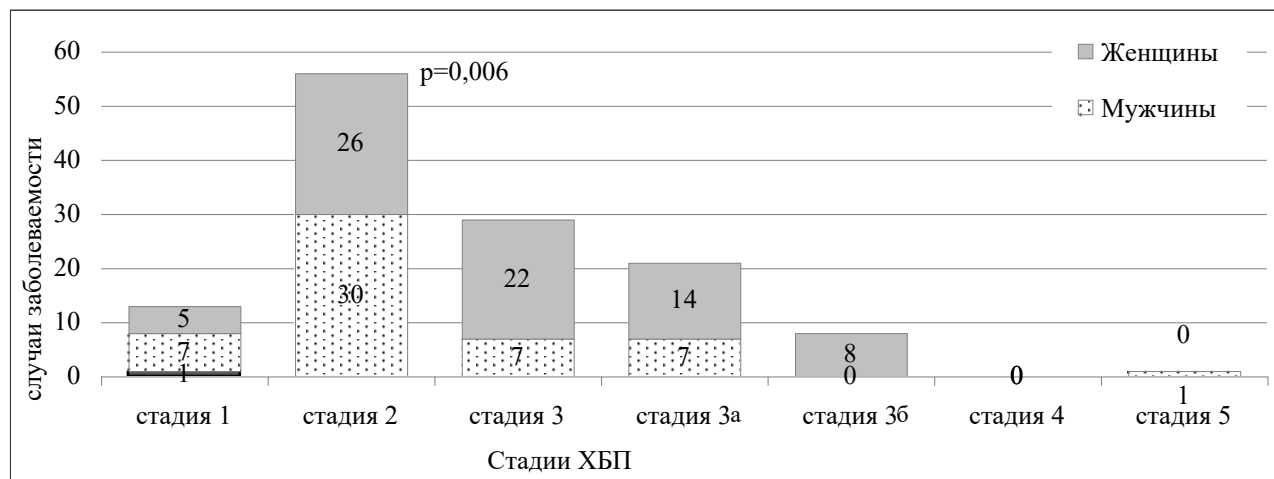


Рисунок 2 — Распределение пациентов с артериальной гипертензией III стадии по стадиям хронической болезни почек, абс.

При проведении расчета показателя отношения шансов между женщинами и мужчинами (таблица 8) отмечено, что у женщин, по сравнению с мужчинами статистически значимо больше шансов иметь цереброваскулярную болезнь (ОШ = 2,58; ДИ 1,00–6,67; $p = 0,05$), меньше шансов — на выявление атеросклеротического поражения коронарных артерий при проведении коронароангиографии (ОШ = 0,336; ДИ 0,14–0,8; $p = 0,03$), а также в 3 раза больше шансов развития сахарного диабета 2 типа (ОШ = 3,069; ДИ 1,09–8,62; $p = 0,05$) и ХБП 3 стадии (ОШ = 3,853; ДИ 1,07–13,85; $p = 0,001$). Сравнение других ассоциированных клинических состояний показало, что они развиваются одинаково часто при АГ III стадии и по полу не различаются.

Таблица 8 — Отношение шансов ассоциированных клинических состояний у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)				Отношение шансов Ж/М (95 % ДИ)	p
	мужчины (n = 45)		женщины (n = 53)			
	абс.	%	абс.	%		
Цереброваскулярная болезнь	8	17,8	19	35,8	2,58 (1,00–6,67)	0,05
Ишемическая болезнь сердца	45	100	53	100	—	-
Инфаркт миокарда	26	55,56	23	43,4	0,56 (0,25–1,25)	>0,05
Стенокардия напряжения	16	35,56	16	30,19	0,78 (0,34–1,83)	>0,05
Микроваскулярная стенокардия	1	2,22	8	15,09	7,82 (0,94–65,17)	>0,05
Фибрилляция предсердий	18	40	20	37,74	0,90 (0,4–2,05)	>0,05
Другие нарушения ритма	19	42,22	22	41,51	0,97 (0,43–2,17)	>0,05
Коронарный атеросклероз	34	75,56	27	50,94	0,34 (0,14–0,8)	0,03
Стентирование	16	35,56	17	32,08	0,86 (0,37–1,98)	>0,05
Аортокоронарное шунтирование	3	6,67	1	1,89	0,27 (0,03–2,68)	>0,05
Сердечная недостаточность I, II стадии	44	97,78	50	94,34	0,38 (0,04–3,78)	>0,05
Атеросклероз сонных артерий	8	17,78	10	18,87	1,08 (0,39–3,01)	>0,05
Поражение периферических артерий	5	11,11	2	3,77	0,31 (0,06–1,7)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа	6	13,33	17	32,08	3,07 (1,09–8,62)	0,05
Тяжелая ретинопатия	0	0	1	1,89	—	—
Хроническая болезнь почек	45	100	53	100	—	—
Хроническая болезнь почек 3 стадия	7	15,6	22	41,51	3,85 (1,07–13,85)	0,001
Тяжелая почечная недостаточность	1	2,22	0	0	—	—

Частота и выраженность ФР (таблица 9) по половому признаку была изучена у больных (43, 43,9 % от общего числа больных) АГ III стадии, перенесших инфаркт миокарда. Как видно, больных АГ с инфарктом миокарда в целом было 43 (100 %), при этом количество мужчин (23, 53,5 %) и женщин (20, 46,5 %) с инфарктом миокарда не различалось, возраст в среднем был $62,35 \pm 10,56$ года, у женщин по отношению к мужчинам он был выше на 4,3 года. Давность заболевания АГ соответствовала $10,93 \pm 8,9$ года и у женщин была выше на 3,18 года, чем у мужчин. Семейный анамнез по АГ и инфаркту миокарда выявлен в целом у 19 (44,19 % от общего числа больных с инфарктом миокарда) больных и по половому признаку не различался. Табакокурение отмечено у 17 (39,53 %) больных, мужчины (12, 52,17 %) курили чаще женщин (5, 25,0 %). Ожирением страдали 19 (44,19 %) пациентов, из них — 11 женщин (55,0 %) и 8 мужчин (34,78 %). Изменение липидного профиля выявлено у 22 (51,16 %) больных, различий по половому признаку не наблюдалось. Увеличение уровня глюкозы крови отмечено у 21 (48,84 %) больного, у 13 женщин (65,0 % против 8, 34,78 % у мужчин). Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 11 (25,58 %) пациентов, преимущественно у женщин (8, 40 % против 3, 13,04 % у мужчин). ХБП выявлена у 9 (20,93 %) больных, при этом различий в распространенности по полу не обнаружено. Повышение пульсового давления выше 60 мм рт. ст. отмечалось у 11 (25,58 %) пациентов, чаще у мужчин (8, 34,78 % против 3, 15,0 % у женщин). Количество больных с гипертрофией ЛЖ, по данным ЭКГ (26, соответственно 17, 37,8 %; 9, 45 % от числа больных по полу) и ЭХОКГ (33, 76,74, соответственно 18, 78,26 % против 15, 75,0 %) и атеросклерозом брахиоцефальных и периферических артерий среди мужчин и женщин не различалось. Регулярно принимали показанную лекарственную терапию 72 (74,42 %) пациента и по приверженности к лечению количество больных в зависимости от пола (мужчин — 73,91 %, женщин — 75 %) также не имело различий.

Таблица 9 — Наличие факторов риска у мужчин и женщин с артериальной гипертонией III стадии, перенесших инфаркт миокарда

Показатель	Пациенты с артериальной гипертонией и инфарктом миокарда (n = 43)		
	в целом (n = 43)	мужчины (n = 23)	женщины (n = 20)
Возраст, лет	62,35 ± 10,56	60,35 ± 8,31	64,65 ± 12,5
Давность заболевания, лет	10,93 ± 8,9	9,45 ± 7,17	12,63 ± 10,5
Семейный анамнез	19 (44,19 %)	10 (43,48 %)	9 (45 %)
Табакокурение	17 (39,53 %)	12 (52,17 %)	5 (25 %)
Ожирение	19 (44,19 %)	8 (34,78 %)	11 (55 %)
Повышение общего холестерина	22 (51,16 %)	12 (52,17 %)	10 (50 %)
Повышение липопротеидов низкой плотности	14 (32,56 %)	7 (30,43 %)	7 (35 %)
Снижение липопротеидов высокой плотности	0	0	0
Повышение триглицеридов	5 (11,63 %)	3 (13,04 %)	2 (10 %)
Повышение глюкоза крови	21 (48,84 %)	8 (34,78 %)	13 (65 %)
НТГ/НГН	1 (2,33 %)	0	1 (5 %)
Сахарный диабет 2 типа	11 (25,58 %)	3 (13,04 %)	8 (40 %)
Хроническая болезнь почек	36 (90,0 %)	18 (78,26 %)	18 (90,0 %)
СКФ по СКD-EPI, мл/мин	69,45 ± 18,48	70,95 ± 19,15	67,8 ± 18,05
СКФ по MDRD, мл/мин	69,45 ± 18,51	70,95 ± 19,03	67,8 ± 18,27
Пульсовое давление выше 60 мм рт. ст.	11 (25,58 %)	8 (34,78 %)	3 (15 %)
Гипертрофия левого желудочка ЭКГ	17 (39,53 %)	8 (34,78 %)	9 (45 %)
Гипертрофия левого желудочка ЭХОКГ	33 (76,74 %)	18 (78,26 %)	15 (75 %)
Атеросклероз БЦА	2 (4,65 %)	1 (4,35 %)	1 (5 %)
Атеросклероз периферических артерий	3 (6,98 %)	2 (8,7 %)	1 (5 %)
Регулярное лечение	32 (74,42 %)	17 (73,91 %)	15 (75 %)

Кроме того, выявлено, что у женщин АГ III стадии с инфарктом миокарда вес ($81,7 \pm 16,77$) был ниже на 8 кг по сравнению с мужчинами ($89,57 \pm 18,63$, $p = 0,75$). Индекс массы тела у женщин ($31,75 \pm 5,63$) соответствовал ожирению I степени, у мужчин ($28,93 \pm 5,51$, $p > 0,05$) избыточной массе тела. Концентрация липидов крови существенно не различалась, показатель глюкозы крови был выше у женщин ($6,34 \pm 1,76$ против $5,47 \pm 1,87$, $p > 0,05$). Уровень СКФ по обеим форму-

лам (СКД-ЕРІ и MDRD) значимо не различался, но имел некоторое снижение у женщин ($67,8 \pm 18,05$ против $70,95 \pm 19,15$ у мужчин $p = 0,09$). Величина фракции сердечного выброса, а также показатели систолического и диастолического АД и в среднем отличий по полу не имели.

Существенно реже пациенты с АГ III стадии имели в анамнезе перенесенные ОНМК и сочетание ОНМК и инфаркт миокарда, их количество было малым. Частота ФР (таблица 10) по половому признаку была исследована у больных (7, 7,14 % от общего числа больных) АГ III стадии с перенесенным ОНМК. Установлено, что возраст у больных соответствовал $68,43 \pm 7,93$, давность заболевания — $21,43 \pm 13,25$ года, при этом женщины ($n = 6$) были старше на 8,67 года мужчин, давность заболевания у них была выше на 7,5 года. Семейный анамнез по АГ и ОНМК отмечен у 4 (6,67 %) женщин. Табакокурение отрицали все женщины и мужчина. Повышение ИМТ выявлено у 3 (50,0 %) женщин. Повышение общего холестерина отмечено у 5 (71,43 %) человек — из них 1 мужчины и 4 женщин. Повышение ЛПНП наблюдалось у 4 человек (57,14 %), в частности, у 1 мужчины и 3 женщин, снижение ЛПВП выявлено у 1 женщины (16,67 %), повышение триглицеридов крови регистрировалось у 3 пациентов (42,86 %), 1 мужчины и 2 женщин. Повышение уровня глюкозы крови отмечено у 2 женщин (33,33 %), сахарный диабет 2 типа диагностирован у 1 женщины (16,67 %). У мужчины (1, 100 %) и у всех женщин регистрировалась ХБП (6, 100 %) и гипертрофия ЛЖ (5, 83,33 %) по ЭХОКГ, атеросклероз брахиоцефальных артерий (3, 50,0 % и периферических сосудов (1, 16,67 %). Регулярного лечения придерживались только 5 (71,43 %) женщин.

Таблица 10 — Наличие факторов риска у мужчин и женщин при артериальной гипертензии III стадии, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Показатель	Пациенты с артериальной гипертензией и ОНМК (n = 7)		
	в целом (n = 7)	мужчины (n = 1)	женщины (n = 6)
Возраст, лет	68,43 ± 7,93	61,0	69,67 ± 7,92
Давность заболевания, лет	21,43 ± 13,25	15,0	22,5 ± 14,18
Семейный анамнез	4 (57,14 %)	0	4 (66,67 %)
Табакокурение	0	0	0
Ожирение	3 (42,86 %)	0	3 (50 %)
Повышение общего холестерина	5 (71,43 %)	1 (100 %)	4 (66,67 %)
Повышение липопротеидов низкой плотности	4 (57,14 %)	1 (100 %)	3 (50 %)
Снижение липопротеидов высокой плотности	1 (14,29 %)	0	1 (16,67 %)
Повышение триглицеридов	3 (42,86 %)	1 (100 %)	2 (33,33 %)
Повышение глюкозы крови	2 (28,57 %)	0	2 (33,33 %)
НТГ/НГН	0	0	0
Сахарный диабет 2 типа	1 (14,29 %)	0	1 (16,67 %)
Хроническая болезнь почек	7 (100,0 %)	1 (100,0 %)	6 (100,0 %)
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин	60,43 ± 9,38	74	58,17 ± 7,91
СКФ по MDRD, мл/мин	67,14 ± 14,65	74	66 ± 15,7
Пульсовое давление выше 60 мм рт.ст.	0	0	0
Гипертрофия левого желудочка ЭКГ	3 (42,86 %)	0	3 (50 %)
Гипертрофия левого желудочка ЭХОКГ	5 (71,43 %)	0	5 (83,33 %)
Атеросклероз БЦА	3 (42,86 %)	0	3 (50 %)
Атеросклероз периферических артерий	1 (14,29 %)	0	1 (16,67 %)
Регулярное лечение	5 (71,43 %)	0	5 (83,33 %)

Показатель ИМТ (31,9 ± 3,3) у женщин (6, 100 %) с ОНМК в среднем соответствовал ожирению I степени. Показатель СКФ по формуле СКД-ЕРІ (58,17 ± 7,91 мл/мин) у женщин соответствовал ХБП 3 стадии, у мужчины (74 мл/мин) — ХБП 2 стадии. Фракция выброса ЛЖ у женщин была ниже на 22,0 % (54,75 % против 76,0 % у мужчины) и соответствовала ХСН с сохраненной

фракцией выброса. Показатели АД у женщин (125/77 мм рт. ст.) были ниже, чем у мужчины (145/90 мм рт. ст.).

Небольшая группа пациентов (6, 6,12 % от общего числа больных) с АГ III стадии имела в анамнезе инфаркт миокарда и ОНМК. При этом женщины (3, 50,0 %), по отношению к мужчинам (3, 50,0 %), были младше на 6,3 года ($65,33 \pm 13,05$ против $71,67 \pm 8,39$, в среднем $68,5 \pm 10,72$). Длительность заболевания (в среднем $24,83$ против $12,21 \pm 8,44$ года) в этой группе была статистически значимо выше ($p = 0,01$), чем в целом у пациентов с АГ III стадии. У женщин длительность заболевания была меньше на 3 года ($23,33 \pm 7,64$ против $26,33 \pm 9,29$ у мужчин), семейный анамнез отягощен по АГ, инфаркту миокарда и ОНМК у 1 (16,67 %) пациента, уровень общего холестерина был повышен у 2 пациентов (33,33 %), показатель ЛПНП у 3 (50 %) больных, снижения уровня ЛПВП у пациентов этой группы не отмечалось, триглицериды крови превышали границы нормы у 3 (50 %) человек.

Показатель ИМТ ($36,13 \pm 8,81$ против $29,24 \pm 4,86$ у мужчин) у женщин соответствовал ожирению 2 степени, у них были выше показатели общего холестерина ($5,17 \pm 0,31$ против $4,74 \pm 0,144$ у мужчин), ЛПНП ($3,47 \pm 0,47$ против $2,7 \pm 0,14$ у мужчин), коэффициент атерогенности липидов ($2,07 \pm 0,52$ против $1,3 \pm 0,24$ у мужчин) и концентрация глюкозы крови ($5,73 \pm 0,4$ против $5,17 \pm 1,79$ у мужчин). У женщин уровень СКФ был существенно ниже и соответствовал 3-4 стадии ХБП ($46,0 \pm 15,39$ против $67,0 \pm 16,37$ у мужчин). Показатель фракции выброса ЛЖ среди женщин в среднем составил 49 %, что было характерно для ХСН с промежуточной фракцией выброса, у мужчин наблюдалась ХСН со сниженной фракцией выброса (31,67 %). У женщин была выше величина АД (143/77 против 123/77 мм рт. ст. у мужчин). Регулярную лекарственную терапию получали все пациенты (6, 100 %).

При сравнении группы пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ОНМК и их сочетанием с использованием U-критерия Манна — Уитни, установлено, что группа пациентов, перенесших инфаркт миокарда имела статистически значимо меньшую длительность заболевания, чем группа пациентов с ОНМК ($U = 60,000$, $p = 0,013$) и

группа пациентов с сочетанием инфаркта миокарда и ОНМК ($U = 26,000$, $p = 0,001$). Также в группе ОНМК и инфаркта миокарда регистрировалась достоверно более низкая фракция выброса ЛЖ, чем в группе перенесших инфаркт миокарда ($U = 37,500$, $p = 0,005$) и группе перенесших ОНМК ($U = 2,500$, $p = 0,017$).

У больных АГ III стадии было изучено наличие и частота полиморбидной патологии со стороны систем органов. Как показано в таблице 11, сочетанная патология наблюдалась у всех больных (98, 100 %) АГ III стадии и насчитывала в целом 440 случаев болезней. При этом у мужчин в целом было выявлено 183 заболевания, у женщин — 257 ($p = 0,001$), в среднем они составили соответственно 4,1 и 4,9 случая на одного пациента. Наиболее часто диагностировали болезни пищеварительного тракта (163 случая), они отмечались у мужчин — 72 случая и у женщин — 91 случай ($p > 0,05$), в среднем по 2 заболевания у одного пациента. Сердечно-сосудистые болезни (130 случаев) по частоте выявления находились на втором месте, у мужчин было диагностировано 63 заболевания, у женщин — 67 ($p > 0,05$). Выявлено 45 случаев болезней нервной системы (у мужчин — 16, у женщин — 29, $p > 0,05$), эндокринной системы в 35 случаях (соответственно 9 и 26, $p = 0,005$). Со стороны опорно-двигательного аппарата диагностировано всего 29 случаев болезней (у мужчин — 11, у женщин — 18, $p > 0,05$), заболеваний половой системы выявлено 17 случаев (соответственно 11 против 6, $p > 0,05$), со стороны дыхательной системы обнаружено 16 заболеваний (соответственно 5 против 11, $p > 0,05$) и болезней мочевой системы — 16 случаев (соответственно 7 против 9, $p > 0,05$).

У пациентов (таблица 12) было исследовано отношение шансов полиморбидной патологии. У женщин, по сравнению с мужчинами, статистически значимо в 1,2 раза больше шансов иметь полиморбидную патологию (ОШ = 1,19; ДИ 1,07–1,32; $p = 0,001$) со стороны всех систем органов в целом и в 2,45 раз — болезни эндокринной системы (ОШ = 2,45; ДИ 1,01–6,09; $p = 0,003$).

Таблица 11 — Частота заболеваний со стороны систем органов у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола (абс., %)

Показатель (болезни систем органов)	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)				p
	мужчины (n = 45)		женщины (n = 53)		
	абс.	%	абс.	%	
Общее количество заболеваний	183	406,6	257	485	0,001
Болезни пищеварительного тракта	72	160	91	171,7	>0,05
Болезни сердечно-сосудистой системы	63	140	67	126,4	>0,05
Болезни нервной системы	16	35,5	29	54,7	>0,05
Болезни эндокринной системы	9	20	26	49,1	0,005
Болезни опорно-двигательной системы	11	24,4	18	34	>0,05
Болезни половой системы	11	24,4	6	11,3	>0,05
Бронхолегочные заболевания	5	11,1	11	20,8	>0,05
Болезни мочевыделительной системы	7	15,5	9	17	>0,05

Таблица 12 — Отношение шансов полиморбидной патологии у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола

Показатель (болезни систем органов)	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)			ОШ Ж/М (95%ДИ)	p
	в целом (n = 98)	М (n = 45)	Ж (n = 53)		
Общее количество случаев заболевания	440	183	257	1,19 (1,07–1,32)	0,001
Болезни желудочно-кишечного тракта	163	72	91	1,07 (0,73–1,58)	>0,05
Болезни сердечно-сосудистой системы	130	63	67	0,90 (0,49–1,66)	>0,05
Болезни нервной системы	45	16	29	1,36 (0,61–3,06)	>0,05
Болезни эндокринной системы	35	9	26	2,45 (1,01–6,09)	0,003
Болезни опорно-двигательного аппарата	29	11	18	1,39 (0,57–3,37)	>0,05
Болезни половой системы	17	11	6	0,46 (0,16–1,38)	>0,05
Болезни дыхательной системы	16	5	11	1,87 (0,60–5,85)	>0,05
Болезни мочевой системы	16	7	9	1,09 (0,37–3,21)	>0,05

Кроме того, была установлена частота заболеваний систем органов по нозологии. При этом среди заболеваний пищеварительного тракта (рисунок 3) чаще отмечались гастрит и гастродуоденит (у мужчин — 23 случая, у женщин — 27 случаев), язвенная болезнь (соответственно 9 и 7), желчнокаменная болезнь и холецистит (соответственно 13 и 20), стеатогепатоз (соответственно 14 и 19), хронический панкреатит (соответственно 13 и 18).

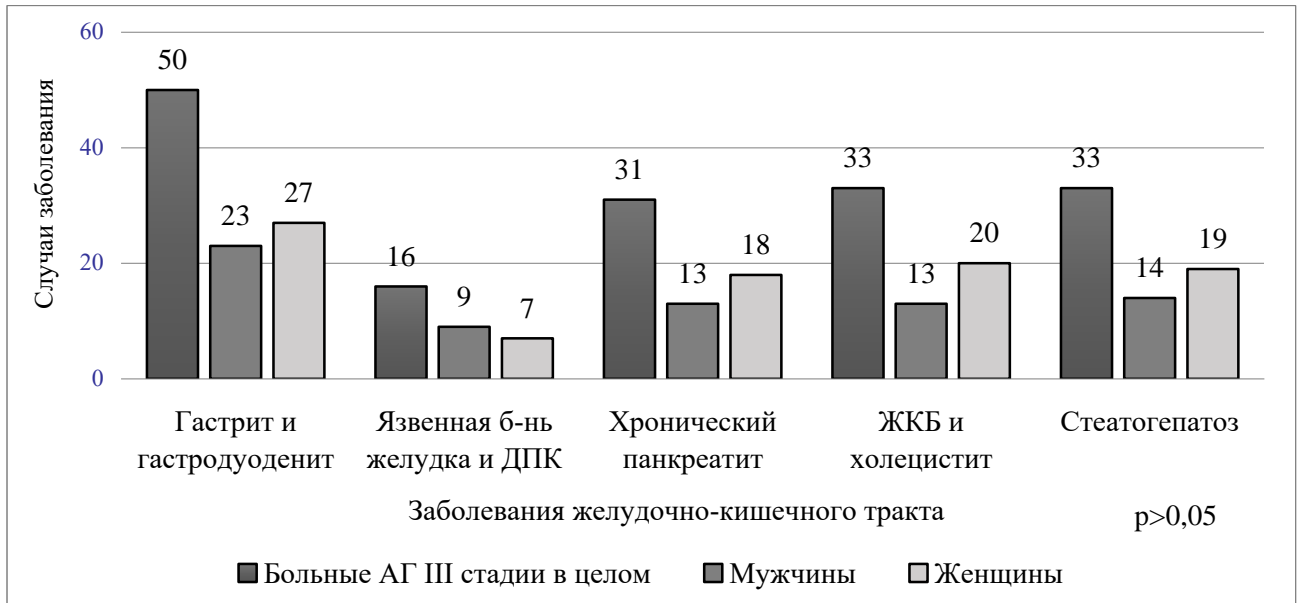


Рисунок 3 — частота заболеваний желудочно-кишечного тракта по нозологии у больных артериальной гипертонией III стадии и распределение их по полу, абс.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалась ИБС (98, 100 %, 45 мужчин и 53 женщины) и различные нарушения ритма сердца (соответственно 37 и 42). Диагностировали патологию нервной системы (рисунок 4) (соответственно 16, 29), из них ОНМК (4 и 9), хроническую ишемию головного мозга (4, 10), атеросклероз брахиоцефальных артерий (соответственно 8, 10). В целом цереброваскулярная болезнь (ОНМК + ХИГМ) наблюдалась у 27 (соответственно 8 и 19, $p = 0,04$) пациентов.

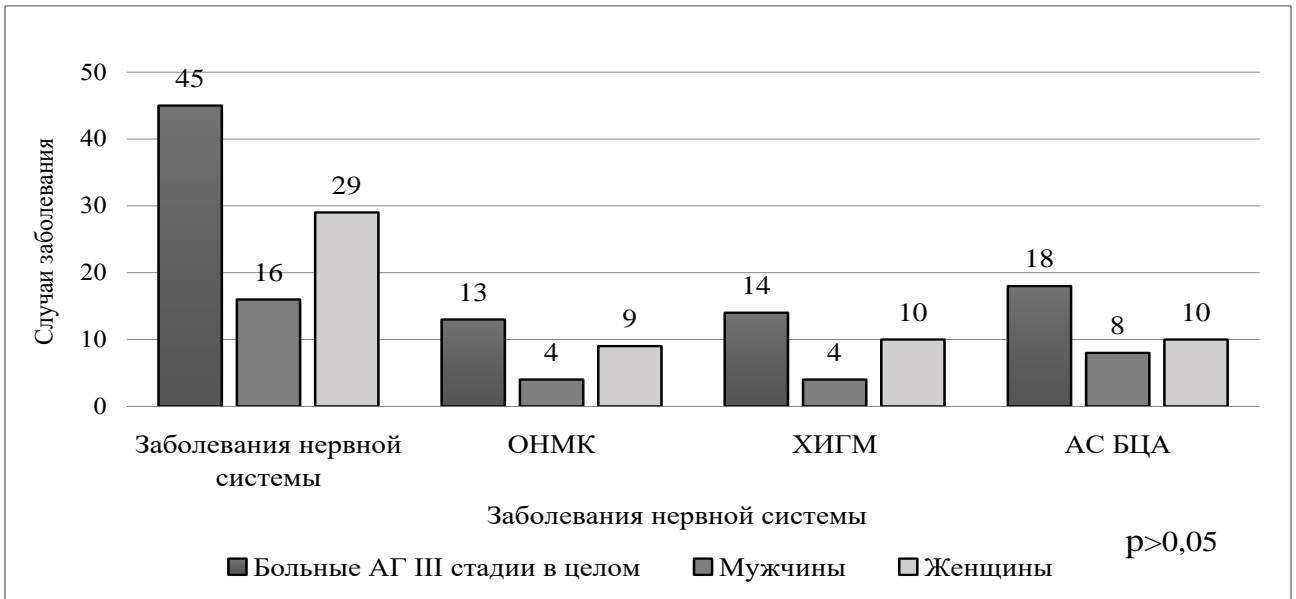


Рисунок 4 — частота заболеваний нервной системы по нозологии у больных артериальной гипертензией III стадии и распределение их по полу, абс.

Для оценки смертности за 1 год и отдаленного прогноза выживаемости за 10 лет был подсчитан индекс полиморбидности (таблица 13) по Charlson (1987 г.) в модификации R. A. Deyo (1992 г.) отдельно для мужчин и женщин с АГ III стадии. Полиморбидный фон у больных АГ III стадии был обширным и при этом осложненный высоким сердечно-сосудистым риском. Отмечено, что полиморбидная патология увеличивается с возрастом, при этом у больных АГ III стадии отмечались одновременно комбинации из 4-6 нозологий. Установлено, что индекс полиморбидности у мужчин и женщин с артериальной гипертензией III стадии, подсчитанный в целом, равнялся 6,16 балла. У женщин он был выше на 1,39 балла и смертность в течение года выше на 3,06 %, 10-летняя выживаемость ниже на 2,53 % по отношению к мужчинам.

Таблица 13 — Показатель полиморбидности у мужчин и женщин с артериальной гипертензией III стадии (M ± SD, %)

Показатель	Больные артериальной гипертензией III стадии (n = 98)		
	в целом (n = 98)	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)
Индекс Charlson, баллы	6,16 ± 1,96	5,8 ± 1,93	6,47 ± 1,96
Смертность в течение 1 года, %	78,74 ± 14,16	77,09 ± 15,42	80,15 ± 12,99
10-летняя выживаемость, %	28,1 ± 16,73	29,47 ± 17,1	26,94 ± 16,48

Также индекс полиморбидности был составлен для больных АГ III стадии перенесших только инфаркт миокарда, ОНМК, ОНМК и инфаркт миокарда.

Индекс полиморбидности при АГ III стадии с инфарктом миокарда (таблица 14) составил 6,09 балла. У женщин он был больше на 1,05 балла, смертность в течение года выше на 3,7 %, выживаемость за 10 лет была ниже на 2,0 %, чем у мужчин.

Таблица 14 — Показатель полиморбидности у мужчин и женщин с артериальной гипертонией III стадии с острым инфарктом миокарда (M ± SD, %)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии с острым инфарктом миокарда (n = 43)		
	в целом (n = 43)	мужчины (n = 23)	женщины (n = 20)
Индекс Charlson, балл	6,09 ± 2,06	5,65 ± 1,82	6,6 ± 2,23
Смертность в течение 1 года, %	78,42 ± 15,84	76,7 ± 16,86	80,4 ± 14,77
10-летняя выживаемость, %	28,63 ± 18,97	29,57 ± 18,05	27,55 ± 20,39

Индекс полиморбидности был подсчитан у больных АГ III стадии с ОНМК и ОНМК в сочетании с инфарктом миокарда. Группы для сравнения были крайне малы.

Установлено, что у женщин АГ III стадии, перенесших ОНМК, индекс полиморбидности (таблица 15) был выше на 2 балла, чем у мужчин. Смертность в течение года и выживаемость за 10 лет у пациентов мужского и женского пола не различалась и составила соответственно 85,0 % и 21,0 %.

Таблица 15 — Показатель полиморбидности у мужчин и женщин с артериальной гипертонией III стадии, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (M ± SD, %)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии с острым нарушением мозгового кровообращения (n = 7)		
	в целом (n = 7)	мужчины (n = 1)	женщины (n = 6)
Индекс Charlson, балл	6,71 ± 1,38	5,0	7,0 ± 1,26
Смертность в течение 1 года, %	85	85	85
10-летняя выживаемость, %	21	21	21

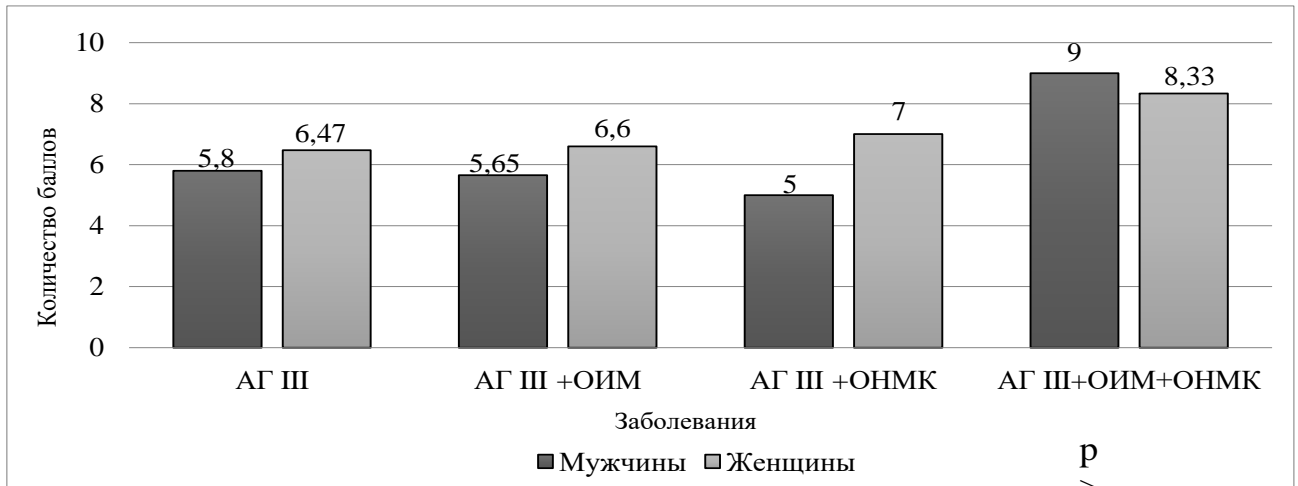
Индекс полиморбидности (таблица 16) при сочетании АГ III стадии с ОНМК и инфарктом миокарда у мужчины незначительно превышал (на 0,67 балла) таковой показатель у женщин. Все пациенты имели крайне высокую коморбидную отягощенность. Смертность в течение года и выживаемость за 10 лет у пациентов не имела различий в зависимости от пола и составила соответственно 85,0 % и 21,0 %.

Таблица 16 — Показатель полиморбидности у мужчин и женщин с артериальной гипертонией III стадии перенесших инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения ($M \pm SD$, %)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии с острым нарушением мозгового кровообращения и инфарктом миокарда		
	в целом (n = 6)	мужчины (n = 3)	женщины (n = 3)
Индекс Charlson, балл	8,67 ± 1,63	9,0 ± 1,0	8,33 ± 2,31
Смертность в течение 1 года, %	85	85	85
10-летняя выживаемость, %	21	21	21

При сравнении группы пациентов с инфарктом миокарда, ОНМК и их сочетанием с использованием U-критерия Манна — Уитни, установлено, что группа пациентов, перенесших инфаркт миокарда имела статистически значимо меньшую длительность заболевания, чем группа пациентов с ОНМК ($U = 60,000$, $p = 0,013$) и группа пациентов с сочетанием инфаркта миокарда и ОНМК ($U = 26,000$, $p = 0,001$). Также в группе ОНМК и инфаркта миокарда регистрировалась достоверно более низкая фракция выброса ЛЖ, чем в группе перенесших инфаркт миокарда ($U = 37,500$, $p = 0,005$) и группе перенесших ОНМК ($U = 2,500$, $p = 0,017$).

Сравнительный анализ индекса полиморбидности (рисунок 5) у больных АГ III стадии в целом и в сочетании с ассоциированными состояниями показал, что он выше у женщин с перенесенным инфарктом миокарда и ОНМК по отдельности, у мужчин выше при сочетании инфаркта миокарда с ОНМК.



Примечания (здесь и далее)

АГ III — артериальная гипертония III стадии.

АГ III+ОИМ — артериальная гипертония III стадии+острый инфаркт миокарда.

АГ III+ОНМК — артериальная гипертония III стадии+острое нарушение мозгового кровообращения.

АГ III+ОИМ+ОНМК — артериальная гипертония III стадии + острый инфаркт миокарда+острое нарушение мозгового кровообращения.

Рисунок 5 — Индекс Charlson при артериальной гипертонии III стадии в зависимости от пола и ассоциированных состояний, балл

Установлено, что смертность в течение 1 года (рисунок 6) у женщин с АГ III стадии была выше в целом и при перенесенном инфаркте миокарда, тогда как при сочетании с ОНМК и сочетании инфаркта миокарда с ОНМК в зависимости от пола не различалась.

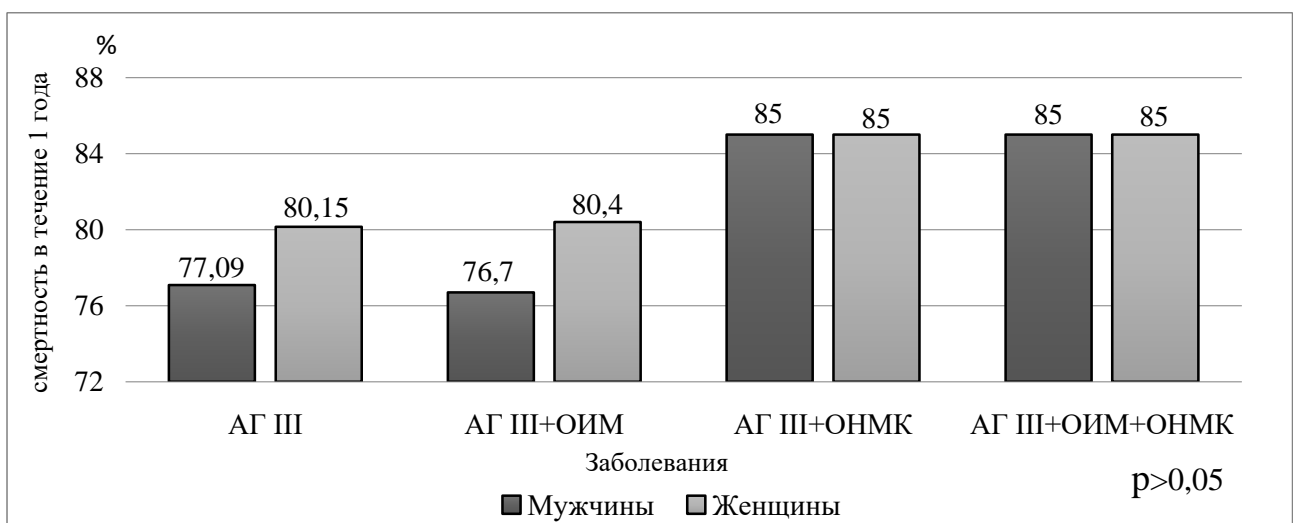


Рисунок 6 — смертность в течение 1 года у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола и ассоциированных состояний, %

Выживаемость за 10 лет (рисунок 7) у женщин была ниже, чем у мужчин при АГ в целом, при перенесенном инфаркте миокарда и не имела различий по полу при перенесенном ОНМК и при сочетании ОНМК и инфаркта миокарда.

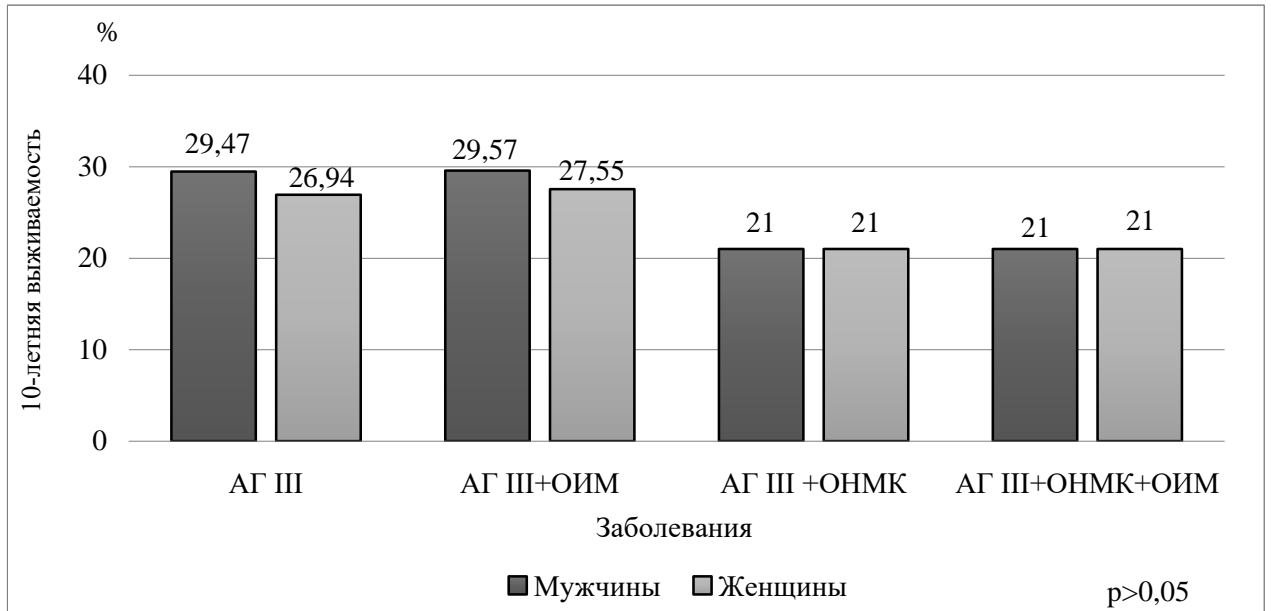


Рисунок 7 — 10-летняя выживаемость у больных артериальной гипертензией III стадии в зависимости от пола и ассоциированных состояний, %

У больных АГ III стадии был выделен общий синдром — абдоминальный тип ожирения. В таблице 19 представлено, что у 26 (26,53 %) пациентов присутствуют 2 критерия (основной и дополнительный) метаболического синдрома.

Метаболический синдром (таблица 17) диагностирован у половины пациентов, достоверно чаще у женщин (35, против 11 у мужчин, $p = 0,001$). При этом установлено, что полный метаболический синдром (основной критерий и два дополнительных) выявляется у 25 (25,51 %) пациентов, преимущественно у женщин (21 против 4, $p = 0,001$). Отмечено, что основной критерий и три дополнительных встречаются у 18 (18,37 %) больных, чаще у женщин (7 против 11, $p > 0,05$). Основной критерий и 4 дополнительных критерия отмечался только у 3 (3,06 %) женщин, $p > 0,05$.

Таблица 17 — Частота метаболического синдрома у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола (абс., %)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)						p
	в целом (n = 98)		мужчины (n = 45)		женщины (n = 53)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Основной критерий + 1 дополнительный (ОТ+АГ)	26	26,53	13	28,89	10	18,87	>0,05
Метаболический синдром выявленный	46	46,94	11	24,44	35	66,04	0,001
Основной критерий + 2 дополнительных	25	25,51	4	8,89	21	39,62	0,001
Основной критерий + 3 дополнительных	18	18,37	7	15,56	11	20,75	>0,05
Основной критерий + 4 дополнительных	3	3,06	0	0	3	5,66	>0,05
Примечание (здесь и далее) — ОТ — окружность талии.							

Показатели критериев метаболического синдрома в зависимости от пола отражены в таблице 18. Отмечено, что при метаболическом синдроме у всех женщин и мужчин обнаружена повышенная окружность талии и уровень АД. Повышенная концентрация ЛПНП статистически значимо чаще наблюдалась у женщин ($p = 0,001$). Увеличение триглицеридов крови статистически значимо чаще регистрировалось у мужчин ($p = 0,007$). Частота выявления снижения ЛПВП у мужчин и женщин не имела различий. Комбинированное нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, сахарный диабет 2 типа) было выявлено у 22 (62,86 %) женщин и 6 (54,55 %) мужчин ($p > 0,05$). Все критерии метаболического синдрома являются ФР АГ.

Таблица 18 — Наличие критериев метаболического синдрома у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола (абс., %)

Критерии метаболического синдрома	Больные артериальной гипертонией и метаболическим синдромом (n = 46)						p
	в целом (n = 46)		мужчины (n = 11)		женщины (n = 35)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Окружность талии выше 80 см у женщин, выше 94 см у мужчин	46	100	11	100,0	35	100,0	0,001
Артериальное давление выше 140/90 мм рт.ст.	46	100	11	100,0	35	100,0	0,001
ЛПНП выше 3,0 ммоль/л	26	56,52	5	45,45	21	60	0,004
Триглицериды выше 1,7 ммоль/л	14	30,43	7	63,64	7	20	0,007
ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л у мужчин, ниже 1,2 ммоль/л у женщин	3	6,52	0	0	3	8,57	>0,05
НТГ/НГН/СД	28	60,87	6	54,55	22	62,86	>0,05
Примечание (здесь и далее) — СД — сахарный диабет.							

Таким образом, у больных АГ III стадии частота ассоциированных состояний различается в зависимости от пола. У мужчин и женщин одинаково часто отмечается инфаркт миокарда, при этом у женщин в 2,8 раза чаще выявляется сахарный диабет и в 2,4 раза чаще поражение головного мозга. У мужчин шансы развития коронарного атеросклероза выше, чем у женщин, у последних выше шансы возникновения СД 2 типа и цереброваскулярной болезни (ОНМК и ХИГМ). При сочетании АГ с инфарктом миокарда у женщин отмечается выше возраст, давность заболевания, концентрация глюкозы крови, ожирение 1 степени, тенденция к снижению СКФ. У мужчин наблюдается чаще табакокурение и избыточная масса тела. Приверженность к лечению у женщин составляет 75,0 %, у мужчин — 73,01 %. При сочетании АГ с ОНМК возраст, коэффициент ИМТ и показатель общего холестерина у женщин был выше, АД и фракция выброса ЛЖ ниже, уровень СКФ соответствовал ХБП 3 стадии по отношению к мужчинам. При этом у последних отмечалась ХБП 2 стадии и была выше фракция выброса ЛЖ. Сочетание ОНМК с инфарктом миокарда наблюдалось одинаково часто и не зависело от пола. Женщины по возрасту были младше мужчин, давность заболе-

вания у них была меньше, ожирение соответствовало 2 степени, ХБП — 3 стадии, отмечалось АД выше. У мужчин наблюдалась ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ и ниже АД, чем у женщин. При сравнении групп пациентов с инфарктом миокарда, ОНМК и их сочетанием применили U-критерий Манна — Уитни, было установлено, что больные, перенесшие инфаркт миокарда, имели статистически значимо меньшую длительность заболевания, чем пациенты с ОНМК и особенно больные с сочетанием инфаркта миокарда и ОНМК, у которых наблюдалась статистически значимо более низкая фракция выброса ЛЖ. При этом все больные, перенесшие ОНМК и инфаркт миокарда, имели большую массу тела и ниже показатели общего холестерина, СКФ, фракции выброса ЛЖ. Следует отметить, что у пациентов с АГ III стадии инфаркт миокарда развивается раньше, а ОНМК является более поздним ассоциированным клиническим состоянием. Анализ полиморбидной патологии показал, что в среднем у женщин частота заболеваний внутренних органов значительно чаще диагностируется, чем у мужчин. В основном пациенты страдают болезнями пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы, нервной и эндокринной. Установлено, что индекс полиморбидности у пациентов мужского и женского пола возрастает при наличии ассоциированных заболеваний, у мужчин на 3,2 балла, у женщин на 1,86 балла. При сочетании АГ и инфаркта миокарда смертность (3,0 %) у женщин была выше, а 10-летняя выживаемость (2,0 %) ниже, чем у мужчин. Больные АГ III стадии перенесли инфаркт миокарда при наименьшем количестве полиморбидной патологии, а при сочетании ОНМК с инфарктом миокарда при наибольшем. Кроме того, у половины пациентов на фоне лекарственной терапии выявлен метаболический синдром, при этом компоненты, составляющие метаболический синдром, являются ФР АГ и их комбинация в качестве критериев метаболического синдрома в основном распространена среди женщин. Многие комбинации ФР у больных АГ III стадии и полиморбидной патологии со стороны систем органов являются общими, такие как лишний вес, нарушение питания, табакокурение, повышенный уровень липидов и концентрации глюкозы в крови. Можно полагать, что полиморбидная патология способствует более тяжелому течению АГ, возникновению ас-

социированных состояний и увеличению как летальности, так и уменьшению выживаемости за 10 лет.

3.3 Анализ гематологических показателей, параметров эхокардиографии и их взаимосвязь с факторами риска при артериальной гипертензии III стадии в зависимости от пола

У больных АГ III стадии в зависимости от пола были изучены клинические и биохимические показатели крови, а также параметры эхокардиографии. Была оценена взаимосвязь этих компонентов между собой и с факторами риска АГ.

Как видно из таблицы 19, все показатели периферической крови у мужчин и женщин не различались, кроме концентрации гемоглобина ($p = 0,039$) и количества моноцитов ($p = 0,025$) которые у женщин оказались соответственно ниже в 1,1 и 1,28 раза. Кроме того, у 14 больных (14,28 %, мужчин -7, женщин -7) была выявлена анемия, у мужчин (7, 15,56 % от их общего числа) преобладал гипохромный тип (5, 71,43 %), реже гиперхромный (1, 14,29 %) и нормохромный (1, 14,29 %), у женщин (7, 13,21 % от их общего числа больных) наблюдалась только гипохромная анемия.

Для сравнения показателей клинического анализа крови по полу применялся χ^2 и U-критерий Манна — Уитни. Установлено, что мужчины с анемией статистически значимо реже имели ожирение и избыточную массу тела ($\chi^2 = 16,849$, $p < 0,001$) и достоверно чаще были курильщиками ($\chi^2 = 6,428$; $p = 0,012$), чем остальные мужчины. У женщин, страдающих анемией, по сравнению с мужчинами с анемией был статистически значимо выше ИМТ ($\chi^2 = 10,500$; $p = 0,002$) и чаще отмечался уровень глюкозы крови выше 5,5 ммоль/л ($\chi^2 = 4,667$; $p = 0,031$). Также было установлено, что у мужчин с анемией по сравнению с женщинами с анемией был статистически значимо ниже ИМТ ($U = 3$; $p = 0,004$) и чаще встречалось пристрастие к табакокурению ($\chi^2 = 8,040$; $p = 0,037$). У женщин был статистически значимо выше уровень глюкозы крови ($U = 2$; $p = 0,007$).

Таблица 19 — Показатели клинического анализа крови при артериальной гипертонии III стадии в зависимости от пола ($M \pm SD$)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)		p
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)	
Гемоглобин	141,43 ± 16,75	134,56 ± 15,78	0,039
Эритроциты	4,6 ± 0,63	4,39 ± 0,5	0,069
Цветовой показатель	0,93 ± 0,09	0,92 ± 0,06	1,0
Гематокрит	0,41 ± 0,06	0,42 ± 0,03	1,0
Лейкоциты	7,37 ± 1,77	7,86 ± 3,06	0,34
Палочкоядерные лейкоциты	0,23 ± 0,19	0,27 ± 0,27	1,0
Сегментоядерные лейкоциты	4,64 ± 1,44	5,01 ± 2,4	0,36
Эозинофилы	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	1,0
Базофилы	0,02 ± 0,05	0,02 ± 0,05	1,0
Лимфоциты	1,88 ± 0,62	2,06 ± 1,06	0,36
Моноциты	0,6 ± 0,27	0,47 ± 0,29	0,025
Тромбоциты	214,53 ± 56,6	223,64 ± 55,15	0,42
СОЭ	12,37 ± 9,67	15,38 ± 11,34	0,165
Примечание (здесь и далее) — СОЭ — скорость оседания эритроцитов.			

Анализ корреляционной связи у мужчин показал, что возраст и ДЗ не коррелировали с показателями периферической крови. При этом вес был взаимосвязан с концентрацией гемоглобина ($r = 0,39$; $p = 0,01$). Показатели ИМТ и окружности талии демонстрировали умеренную прямую корреляцию с содержанием гемоглобина (соответственно $r = 0,40$; $p = 0,01$; и $r = 0,34$; $p = 0,05$), а также с количеством лимфоцитов (соответственно $r = 0,34$; $p = 0,05$; и $r = 0,32$; $p = 0,05$). Уровень общего холестерина обратно ассоциировал с концентрацией гемоглобина ($r = -0,37$, $p = 0,05$) и с количеством эритроцитов ($r = -0,43$, $p = 0,01$), показатель ЛПНП обратно коррелировал с концентрацией гемоглобина ($r = -0,62$, $p = 0,001$), числом эритроцитов ($r = -0,51$, $p = 0,001$) и прямо с показателем СОЭ ($r = 0,41$, $p = 0,01$). Концентрация ЛПВП была прямо связана с содержанием гемоглобина ($r = 0,53$; $p = 0,001$), эритроцитов ($r = 0,30$; $p = 0,05$) и обратно с СОЭ ($r = -0,38$; $p = 0,01$). Уровень СКФ по формуле СКД-ЕРІ и по формуле MDRD умеренно прямо коррелировал с содержанием гемоглобина ($r = 0,35$; $p = 0,01$).

лировал с концентрацией гемоглобина (соответственно $r = 0,295$; $p = 0,05$ и $r = 0,36$; $p = 0,01$).

У женщин возраст обратно коррелировал с концентрацией гемоглобина ($r = -0,38$; $p = 0,01$), и прямо с показателем СОЭ ($r = 0,28$; $p = 0,05$). Длительность заболевания была связана с концентрацией гемоглобина ($r = -0,34$; $p = 0,05$) и числом эритроцитов ($r = -0,39$; $p = 0,01$). Уровень общего холестерина был обратно связан с количеством эритроцитов ($r = -0,31$; $p = 0,05$). Содержание триглицеридов обратно коррелировало с количеством эритроцитов ($r = -0,35$, $p = 0,01$) и показателем СОЭ ($r = -0,44$, $p = 0,001$). Уровень СКФ был прямо связан с концентрацией гемоглобина (по формуле СКД-ЕРІ $r = 0,32$, $p = 0,05$, по формуле MDRD $r = 0,31$, $p = 0,05$), количеством эритроцитов (по формуле MDRD $r = 0,31$, $p = 0,05$).

Как видно из таблицы 20, процентное соотношение лейкоцитов в крови у мужчин и женщин с АГ III стадии статистически значимо не различалось.

Таблица 20 — Лейкоцитарная формула при артериальной гипертонии III стадии в зависимости от пола, %

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)		p
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)	
Палочкоядерные лейкоциты	3,01	3,08	1,0
Сегментоядерные лейкоциты	61,96	62,54	1,0
Эозинофилы лейкоциты	1,33	1,47	1,0
Базофилы	0,3	0,28	1,0
Лимфоциты	25,74	27,24	1,0
Моноциты	8,07	6,12	1,0

У мужчин показатели ИМТ и окружности талии демонстрировали умеренную прямую корреляцию с количеством лимфоцитов (соответственно $r = 0,34$; $p = 0,05$; и $r = 0,32$; $p = 0,05$). Концентрация триглицеридов прямо коррелировала с общим числом лейкоцитов ($r = 0,40$; $p = 0,01$), абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,40$; $p = 0,01$), а также лимфоцитов ($r = 0,30$; $p = 0,05$) и

моноцитов ($r = 0,35$; $p = 0,05$). Концентрация глюкозы крови была прямо связана с числом палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,32$; $p = 0,05$).

У женщин возраст обратно коррелировал с общим числом лейкоцитов ($r = -0,32$; $p = 0,05$), палочкоядерных нейтрофилов ($r = -0,274$; $p = 0,05$). Показатели веса, ИМТ и окружности талии умеренно прямо коррелировали с содержанием базофильных лейкоцитов (соответственно $r = 0,30$; $r = 0,29$; $r = 0,32$; для всех $p = 0,05$). Уровень общего холестерина был связан прямо с числом базофилов ($r = 0,33$; $p = 0,05$). Содержание ЛПНП прямо ассоциировало с количеством базофилов ($r = 0,33$; $p = 0,05$). Концентрация ЛПВП показала прямую взаимосвязь с общим числом лейкоцитов ($r = 0,36$, $p = 0,01$), палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,48$, $p = 0,001$), сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,34$, $p = 0,05$), эозинофилов ($r = -0,45$, $p = 0,001$) и моноцитов ($r = 0,37$, $p = 0,01$). Уровень СКФ был прямо связан числом палочкоядерных нейтрофилов (по формуле MDRD $r = 0,35$, $p = 0,05$).

У всех больных (таблица 21) были исследованы гематологические показатели функции почек и печени в зависимости от пола пациента. Уровень мочевины между мужчинами и женщинами не различался, показатель креатинина был ниже у женщин ($p = 0,03$), а содержание натрия и калия одинаковым. Уровень СКФ по формуле СКД EPI ($p = 0,017$) и по формуле MDRD ($p = 0,004$) были статистически значимо ниже у женщин. В среднем у всех больных уровень СКФ соответствовал II стадии хронической болезни почек, следует отметить, что при этом 47,2 % женщин имели СКФ менее 60 мл, что соответствует 3 стадии ХБП. Количество общего билирубина у мужчин и женщин не различалось, однако, уровень прямого билирубина у женщин был ниже, чем у мужчин ($p = 0,001$). Концентрация АСТ и АЛТ была статистически значимо ниже у женщин (соответственно $p = 0,034$, $p = 0,031$). Количество общего белка в крови по половому признаку различий не имело.

Таблица 21 — Гематологические показатели функции почек и печени при артериальной гипертонии III стадии в зависимости от пола (M ± SD)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)		p
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)	
Мочевина, ммоль/л	6,19 ± 1,77	6,28 ± 3,03	0,86
Креатинин, мкмоль/л	105,26 ± 54,62	87,45 ± 20,52	0,03
Калий, ммоль/л	4,43 ± 0,52	4,51 ± 0,51	0,44
Натрий, ммоль/л	143,17 ± 6,82	141,61 ± 3,74	0,15
СКФ по СКD-EPI, мл/мин	72,07 ± 17,3	63,6 ± 17,12	0,017
СКФ по MDRD, мл/мин	74,12 ± 18,26	64,79 ± 18,56	0,004
Общий билирубин, мкмоль/л	15,1 ± 3,43	13,88 ± 2,85	0,057
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,96 ± 2,09	2,61 ± 1,3	0,001
Непрямой билирубин, мкмоль/л	11,51 ± 4,77	11,27 ± 4,3	0,79
АСТ, мккат/л	0,65 ± 0,58	0,46 ± 0,26	0,034
АЛТ, мккат/л	0,67 ± 0,38	0,52 ± 0,3	0,031
Общий белок, г/л	72,79 ± 4,95	70,68 ± 6,4	0,075

У всех больных был подсчитан коэффициент Де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ, норма = 0,91–1,75; в среднем — 1,33 ± 0,42). У мужчин в среднем он был равен 0,97 (соответствует нижней границе нормы), у женщин снижен — 0,88. Следует отметить, что у женщин коэффициент Де Ритиса меньше 1,0 может указывать на легкое поражение печени.

Анализ корреляционной связи между показателями клинического и биохимического анализа крови показал, что у мужчин уровень общего билирубина прямо был ассоциирован с количеством эритроцитов ($r = 0,33$; $p = 0,05$), концентрация прямого билирубина обратно связана с общим числом лейкоцитов ($r = -0,41$; $p = 0,01$), содержание непрямого билирубина прямо коррелировало с числом эритроцитов ($r = 0,35$; $p = 0,05$) и обратно с числом лейкоцитов ($r = -0,54$; $p = 0,01$) и палочкоядерных нейтрофилов ($r = -0,33$; $p = 0,05$). Концентрация АСТ прямо коррелировала с палочкоядерными нейтрофилами ($r = 0,41$; $p = 0,01$), АЛТ обратно с эозинофилами

($r = -0,38$; $p = 0,01$). Концентрация мочевины и креатинина крови была умеренно обратно связана с уровнем гемоглобина (соответственно $r = -0,39$; $p = 0,01$ и $r = -0,45$; $p = 0,01$) и количеством эритроцитов (соответственно $r = -0,40$; $p = 0,01$ и $r = -0,45$; $p = 0,01$).

У женщин содержание общего билирубина было отрицательно взаимосвязано с числом лейкоцитов ($r = -0,31$; $p = 0,05$) и сегментоядерных нейтрофилов ($r = -0,36$; $p = 0,01$). Концентрация прямого билирубина умеренно обратно коррелировала с показателем СОЭ ($r = -0,48$; $p = 0,001$). Уровень непрямого билирубина обратно ассоциировал с общим числом лейкоцитов ($r = -0,42$; $p = 0,01$), сегментоядерных нейтрофилов ($r = -0,44$; $p = 0,001$), тромбоцитов ($r = 0,31$; $p = 0,05$) и показателем СОЭ ($r = -0,36$; $p = 0,01$). Концентрация АСТ и АЛТ положительно коррелировала с общим количеством лейкоцитов (соответственно $r = 0,36$; $p = 0,01$ и $r = 0,41$; $p = 0,01$), сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,33$; $p = 0,05$ и $r = 0,32$; $p = 0,05$) и показателем СОЭ ($r = 0,37$; $p = 0,01$ и $r = 0,30$; $p = 0,05$). При этом содержание АЛТ показало прямую связь с количеством лимфоцитов ($r = 0,33$; $p = 0,05$). Уровень мочевины обратно коррелировал с количеством гемоглобина ($r = -0,29$; $p = 0,05$), эритроцитов ($r = -0,28$; $p = 0,05$) и эозинофилов ($r = -0,30$; $p = 0,05$).

Анализ корреляционной связи был изучен между ФР и гематологическими показателями биохимического анализа крови у больных АГ III стадии в зависимости от пола. У мужчин выявлена положительная корреляционная связь возраста с показателем прямого билирубина ($r = 0,35$, $p = 0,05$). Уровень общего холестерина прямо коррелировал с содержанием мочевины ($r = 0,51$, $p = 0,001$) и креатинина ($r = 0,62$, $p = 0,001$). Показатель ЛПНП прямо ассоциировал с концентрацией мочевины ($r = 0,56$, $p = 0,001$) и креатинина ($r = 0,76$, $p = 0,001$). Уровень ЛПВП имел прямую корреляцию с непрямым билирубином ($r = 0,33$, $p = 0,05$) и обратную с креатинином ($r = -0,30$, $p = 0,05$). Содержание триглицеридов было прямо связано с показателем общего билирубина ($r = 0,34$, $p = 0,05$) и прямого ($r = 0,38$, $p = 0,01$). Концентрация глюкозы крови обратно коррелировала с показателем непрямого билирубина ($r = -0,48$, $p = 0,001$) и прямо с концентрацией АСТ ($r = 0,61$, $p = 0,001$).

У женщин обнаружена прямая корреляционная связь возраста с показателем общего белка ($r = 0,34$, $p = 0,05$). Уровень ЛПНП был связан с концентрацией прямого билирубина ($r = -0,44$, $p = 0,001$), непрямого ($r = -0,47$, $p = 0,001$) и АСТ ($r = 0,32$, $p = 0,05$). Показатель ЛПВП коррелировал прямо с концентрацией прямого билирубина ($r = 0,59$, $p = 0,001$) и непрямого ($r = 0,32$, $p = 0,05$), АЛТ ($r = 0,28$, $p = 0,05$). Показатель триглицеридов положительно коррелировал с концентрацией общего белка ($r = 0,31$, $p = 0,05$), прямого билирубина ($r = 0,38$, $p = 0,01$) и отрицательно с количеством АСТ ($r = -0,33$, $p = 0,05$) и АЛТ ($r = -0,47$, $p = 0,001$). Содержание глюкозы крови было обратно связано с концентрацией общего билирубина ($r = -0,28$, $p = 0,05$).

У пациентов были изучены показатели ЭХОКГ (таблица 22) и установлено, что гипертрофия ЛЖ выявлялась одинаково часто — у 38 (84,44 %) мужчин и у 46 (86,79 %) женщин. Отмечено, что у женщин показатель амплитуды открытия створок аортального клапана был меньше, чем у мужчин ($p = 0,02$), а также были ниже и показатели индекса массы миокарда ($p = 0,002$), конечного диастолического размера ($p = 0,019$) и конечного диастолического объема ($p = 0,029$) левого желудочка, чем у мужчин. Другие изученные показатели не различались. При этом следует отметить, что аортальный стеноз наблюдался у 12 (12,24 %) человек, из них у 4 мужчин и 8 женщин, I степени — соответственно у 2 (4,44 % от общего числа больных) и 4 (7,55 %), II степени — 2 (4,44 %) и 0, III степени — 0 и 4 (7,55 %). Аортальная регургитация выявлена у 20 больных, из них у 11 мужчин и 9 женщин, I степени — соответственно у 7 (15,56 %) и 5 (9,43 %), II степени — 4 (8,89 %) и 4 (7,55 %), III степени — не было. Митральный стеноз отмечался у 2 женщин, I степени — 1 (1,89 %) и III степени — 1 (1,89 %). Митральная регургитация наблюдалась у 87 больных, из них у 40 мужчин и 47 женщин, I степени — соответственно у 24 (53,33 %) и 23 (43,4 %), II степени — 13 (28,89 %) и 22 (41,51 %), III степени — соответственно у 3 (6,67 %) и 2 (3,77 %). Диастолическая дисфункция левого желудочка отмечена у 62 пациентов, из них у 27 мужчин и 35 женщин, I степени — соответственно у 25 (92,59 %) и 32 (91,43 %), II степени — 0 и 1 (2,86 %), III степени — соответственно 2 (7,41 %) и 2 (5,71 %) человек.

Таблица 22 — Показатели эхокардиографии у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола (M ± SD, абс., %)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии (n = 98)		p
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)	
Диаметр корня аорты, см	3,7 ± 0,38	3,65 ± 0,4	0,53
Наличие уплотнения аорты, абс., %	38 (84,44 %)	47 (88,68 %)	1,0
Амплитуда открытия аортального клапана, см	1,8 ± 0,21	1,66 ± 0,37	0,02
Аортальная регургитация, абс., %	11 (24,44 %)	9 (16,98 %)	0,5
Аортальный стеноз, абс., %	4 (8,89 %)	8 (15,09 %)	0,52
Размер левого предсердия, см	4,33 ± 0,61	4,27 ± 0,5	0,59
Объем левого предсердия, мл	80,55 ± 35,26	80,33 ± 23,82	1,0
Митральная регургитация, абс., %	40 (88,89 %)	47 (88,68 %)	1,0
Митральный стеноз, абс., %	0	2 (3,77 %)	-
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,27 ± 0,22	1,27 ± 0,23	1,0
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,17 ± 0,16	1,14 ± 0,16	0,35
Индекс массы миокарда, г/м ²	127,19 ± 26,59	112,07 ± 20,57	0,002
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,13 ± 0,65	4,87 ± 0,42	0,019
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	121,68 ± 47,35	105,58 ± 21,47	0,029
Фракция выброса левого желудочка, %	51,92 ± 12,79	55,27 ± 7,13	0,1
Диастолическая дисфункция ЛЖ, абс., %	27 (60 %)	35 (66,04 %)	0,11
Размер правого желудочка, см	2,82 ± 0,43	2,84 ± 0,28	0,78
Толщина свободной стенки правого желудочка, см	0,5 ± 0,08	0,49 ± 0,03	0,4
Диаметр легочной артерии, см	2,3 ± 0,21	2,28 ± 0,22	0,64
Пульмональная регургитация, абс., %	17 (37,78 %)	11 (20,75 %)	0,1
Пульмональный стеноз, абс., %	0	0	-
СДЛА, мм рт. ст.	31,22 ± 8,53	32,49 ± 10,92	0,52
Размер правого предсердия, см	3,99 ± 0,56	3,87 ± 0,34	0,19
Объем правого желудочка, мл	62,5 ± 27,2	58,72 ± 20,94	0,43
Трикуспидальная регургитация, абс., %	37 (82,22 %)	44 (83,01 %)	0,21
Перикардиальный выпот, абс., %	1 (2,22 %)	3 (5,66 %)	0,6

Пульмональный стеноз у больных не выявлялся. Пульмональная регургитация диагностирована у 28 пациентов, из них у 17 мужчин и 11 женщин, I степени — соответственно у 13 (28,89 %) и 8 (15,09 %), II степени — 4 (8,89 %) и 2 (3,77 %), III степени — 0 и 1 (1,89 %). Трикуспидальный стеноз отсутствовал. Трикуспидальная регургитация наблюдалась у 81 пациента, из них у 37 мужчин и 44 женщин, I степени — соответственно у 27 (60 %) и 32 (60,38 %), II степени — 9 (20 % %) и 8 (15,09 %), III степени — 1 (2,22 %) и 4 (7,55 %). Перикардальный выпот отмечен у 4 больных, у 1 мужчины и 3 женщин.

Был проведен анализ корреляционной связи между ФР и показателями ЭХОКГ. Установлено, что у мужчин показатель амплитуды раскрытия аортального клапана ($r = -0,295$, $p = 0,05$) уменьшается с повышением возраста. С увеличением длительности заболевания увеличиваются размеры и объемы сердца: показатели размера и объема левого предсердия (соответственно $r = 0,37$, $p = 0,05$ и $r = 0,43$, $p = 0,01$), объема левого желудочка ($r = 0,382$, $p = 0,01$), размера правого предсердия ($r = 0,44$, $p = 0,01$), диаметра легочной артерии ($r = 0,33$, $p = 0,05$). Уровень общего холестерина статистически значимо прямо связан с показателем диаметра аорты ($r = 0,41$, $p = 0,01$), ТМЖП ($r = 0,31$, $p = 0,05$) и диаметра легочной артерии ($r = 0,36$, $p = 0,05$). Кроме того, с концентрацией ЛПНП прямо коррелирует показатель диаметра аорты ($r = 0,44$, $p = 0,01$), ТЗСЛЖ ($r = 0,32$, $p = 0,05$), конечного диастолического объема левого желудочка ($r = 0,55$, $p = 0,001$), диаметра легочной артерии ($r = 0,53$, $p = 0,001$), СДЛА ($r = 0,38$, $p = 0,01$). Параметры систолического АД ($r = 0,34$, $p = 0,05$) и диастолического АД ($r = 0,32$, $p = 0,05$) коррелируют с фракцией выброса ЛЖ.

У женщин обнаружено, что с повышением возраста увеличиваются показатели размера левого предсердия ($r = 0,31$, $p = 0,05$) и его объема ($r = 0,37$, $p = 0,01$), размера правого предсердия ($r = 0,35$, $p = 0,05$) и систолического давления в легочной артерии ($r = 0,346$, $p = 0,05$). Кроме того, с длительностью заболевания прямо коррелируют показатели размера левого предсердия ($r = 0,38$, $p = 0,01$), его объем ($r = 0,33$, $p = 0,05$), ТЗСЛЖ ($r = 0,31$, $p = 0,05$). С коэффициентом ИМТ статистически значимо прямо связаны показатели ТМЖП ($r = 0,31$, $p = 0,05$), ТЗСЛЖ

($r = 0,34$, $p = 0,05$). С уменьшением уровня СКФ, по формуле СКD-EPI, увеличивается объем левого предсердия ($r = -0,41$, $p = 0,01$), ТМЖП ($r = -0,40$, $p = 0,01$), ТЗСЛЖ ($r = -0,48$, $p = 0,001$), размер правого желудочка ($r = -0,38$, $p = 0,01$), СДЛА ($r = -0,30$, $p = 0,05$). Уровень СКФ по формуле MDRD обратно коррелирует с показателем ТЗСЛЖ ($r = -0,31$, $p = 0,05$) и размера правого желудочка ($r = -0,29$, $p = 0,05$). Параметры систолического и диастолического АД прямо ассоциируют с показателем амплитуды раскрытия аортального клапана (соответственно $r = 0,29$, $p = 0,05$ и $r = 0,42$, $p = 0,01$) и обратно с показателем диаметра легочной артерии (соответственно $r = -0,37$, $p = 0,01$ и $r = -0,31$, $p = 0,05$).

У больных АГ III стадии в зависимости от пола был проведен анализ корреляционной связи между гематологическими показателями и параметрами ЭХОКГ. У мужчин показатели диаметра аорты, размер и объем левого предсердия, СДЛА и размер правого предсердия не коррелировали с гематологическими показателями периферической крови. Число эритроцитов у мужчин показало множественные корреляции с параметрами сердца на ЭХОКГ. Отмечена обратная связь количества эритроцитов с показателем ТМЖП ($r = -0,35$, $p = 0,05$), ТЗСЛЖ ($r = -0,37$, $p = 0,05$) и индексом массы миокарда ЛЖ ($r = -0,47$, $p = 0,01$), а также конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($r = -0,30$, $p = 0,05$), размером правого желудочка ($r = -0,33$, $p = 0,05$) и диаметром легочной артерии ($r = -0,52$, $p = 0,001$). Показатель гемоглобина обратно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ ($r = -0,44$, $p = 0,01$), фракцией выброса ЛЖ ($r = -0,30$, $p = 0,05$) и размером правого желудочка ($r = -0,41$, $p = 0,01$). Общее число лейкоцитов обратно коррелировало с показателем диаметра легочной артерии ($r = -0,476$, $p = 0,001$), количество сегментоядерных нейтрофилов было обратно взаимосвязано с показателем конечно-диастолического размера ЛЖ ($r = -0,30$, $p = 0,05$) и диаметра легочной артерии ($r = -0,475$, $p = 0,001$). Количество базофилов показало обратную связь с показателем диаметра легочной артерии ($r = -0,34$, $p = 0,05$), число эозинофилов с показателем ТЗСЛЖ ($r = -0,33$, $p = 0,05$). Моноциты прямо коррелировали с индексом массы миокарда ЛЖ ($r = 0,43$, $p = 0,01$). Величина СОЭ положительно коррелировала с показателем ТМЖП ($r = 0,52$, $p = 0,001$), ТЗСЛЖ ($r = 0,45$, $p = 0,01$), диа-

метра легочной артерии ($r = 0,37$, $p = 0,05$) и индексом массы миокарда ЛЖ ($r = 0,52$, $p = 0,001$).

У женщин был отмечен скудный спектр корреляционных связей умеренной силы между параметрами ЭХОКГ и показателями периферической крови. Количество эритроцитов прямо коррелировало с показателем диаметра легочной артерии ($r = 0,34$, $p = 0,05$). Установлена взаимосвязь общего числа лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов и показателя диаметра аорты (соответственно $r = 0,32$, $p = 0,05$; $r = 0,28$, $p = 0,05$; $r = 0,33$, $p = 0,05$). Величина СОЭ прямо коррелировала с показателем толщины свободной стенки правого желудочка ($r = 0,35$, $p = 0,05$).

Анализ корреляционной связи был проведен между параметрами ЭХОКГ и показателями биохимического анализа крови. Установлено, что у мужчин показатель диаметра аорты был прямо связан с уровнем мочевины ($r = 0,38$, $p = 0,01$). Показатель объема левого предсердия прямо коррелировал с концентрацией общего билирубина ($r = 0,48$, $p = 0,001$), прямого билирубина ($r = 0,53$, $p = 0,001$), непрямого билирубина ($r = 0,44$, $p = 0,01$). Показатель индекса массы миокарда обратно коррелировал с концентрацией натрия ($r = -0,30$, $p = 0,05$) и прямо с содержанием АЛТ ($r = 0,35$, $p = 0,05$). Показатель ТМЖП коррелировал с концентрацией АСТ ($r = 0,30$, $p = 0,05$) и АЛТ ($r = 0,34$, $p = 0,05$). Уровень конечно-диастолического объема ЛЖ прямо коррелировал с концентрацией общего билирубина ($r = 0,34$, $p = 0,05$), мочевины ($r = 0,38$, $p = 0,01$) и креатинина ($r = 0,31$, $p = 0,05$).

Показатель размера правого предсердия был связан с содержанием прямого билирубина ($r = 0,40$, $p = 0,01$) и мочевины ($r = 0,36$, $p = 0,05$). Показатель размера правого желудочка обратно коррелировал с концентрацией прямого билирубина ($r = -0,56$, $p = 0,001$). Показатель диаметра легочной артерии прямо коррелировал с содержанием натрия ($r = -0,35$, $p = 0,05$), мочевины ($r = 0,44$, $p = 0,01$) и креатинина ($r = 0,40$, $p = 0,01$). Уровень СДЛА был прямо связан с концентрацией мочевины ($r = 0,40$, $p = 0,01$) и креатинина ($r = 0,34$, $p = 0,05$).

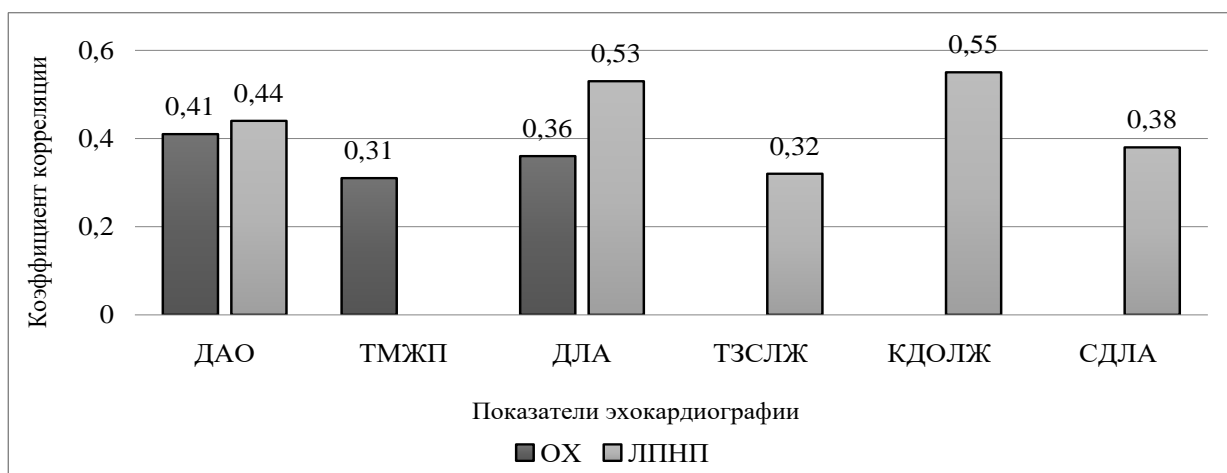
У женщин прямая корреляционная связь была выявлена между показателем диаметра аорты и содержанием прямого билирубина ($r = 0,32$, $p = 0,05$). Показатель

амплитуды раскрытия аортального клапана был взаимосвязан с концентрацией АЛТ ($r = 0,30$, $p = 0,05$). Индекс массы миокарда ЛЖ был обратно связан с концентрацией прямого билирубина ($r = -0,36$, $p = 0,01$), АСТ ($r = -0,30$, $p = 0,05$), АЛТ ($r = -0,30$, $p = 0,05$). Показатели ТМЖП и ТЗСЛЖ прямо коррелировали с содержанием креатинина (соответственно $r = 0,35$, $p = 0,05$ и $r = 0,43$, $p = 0,01$). Показатель конечно-диастолического размера ЛЖ обратно коррелировал с уровнем прямого билирубина ($r = -0,38$, $p = 0,01$). Показатель размера правого желудочка показал обратную взаимосвязь с концентрацией непрямого билирубина ($r = -0,32$, $p = 0,05$), прямую корреляцию с содержанием мочевины ($r = 0,53$, $p = 0,001$) и креатинина ($r = 0,38$, $p = 0,01$). Показатель диаметра легочной артерии зависел от концентрации АСТ ($r = -0,30$, $p = 0,05$) и АЛТ ($r = -0,271$, $p = 0,05$). Показатель фракции выброса ЛЖ прямо коррелировал с концентрацией непрямого билирубина ($r = 0,34$, $p = 0,05$).

Оценка взаимосвязи липидов крови с параметрами ЭХОКГ показала, что у мужчин (рисунок 8) при повышении уровня общего холестерина и ЛПНП увеличивается показатель диаметра аорты, толщины межжелудочковой перегородки, диаметра легочной артерии, при повышении концентрации ЛПНП повышается показатель толщины межжелудочковой перегородки, конечного диастолического объема ЛЖ, систолического давления легочной артерии.

У женщин (рисунок 9) при увеличении содержания общего холестерина отмечено уменьшение диаметра легочной артерии, с повышением концентрации триглицеридов крови выявлено увеличение показателя конечного диастолического объема ЛЖ и индекс массы миокарда. Положительные корреляционные связи содержания липидов крови с показателями ЭХОКГ у мужчин и женщин подтверждают, что кардиальные нарушения связаны с прогрессированием атеросклероза и, возможно, фиброза сердца при АГ, ИБС.

При этом у мужчин и женщин показатели липидов крови в среднем были в физиологических пределах (у мужчин общий холестерин — 4,9 ммоль/л, ЛПНП — 3,07 ммоль/л, триглицериды — 1,42 ммоль/л, у женщин общий холестерин — 5,05 ммоль/л, ЛПНП — 3,27 ммоль/л, триглицериды — 1,43 ммоль/л), кроме незначительного повышения количества ЛПНП и общего холестерина у женщин.



Примечания (здесь и далее)

ДАО — диаметр аорты.

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки.

ДЛА — диаметр легочной артерии.

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

КДОЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка.

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

ОХ — общий холестерин.

Рисунок 8 — Взаимосвязь липидов крови и показателей эхокардиографии у мужчин с артериальной гипертонией III стадии

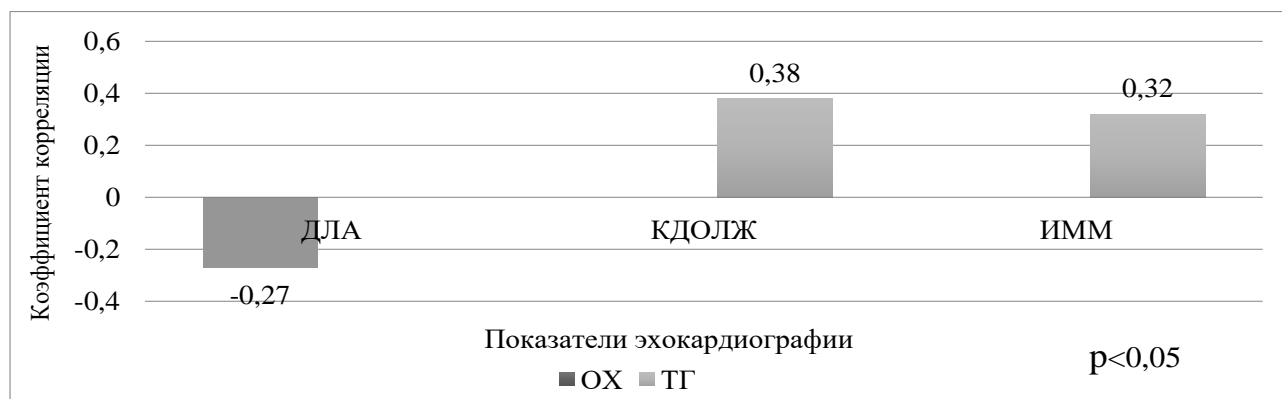
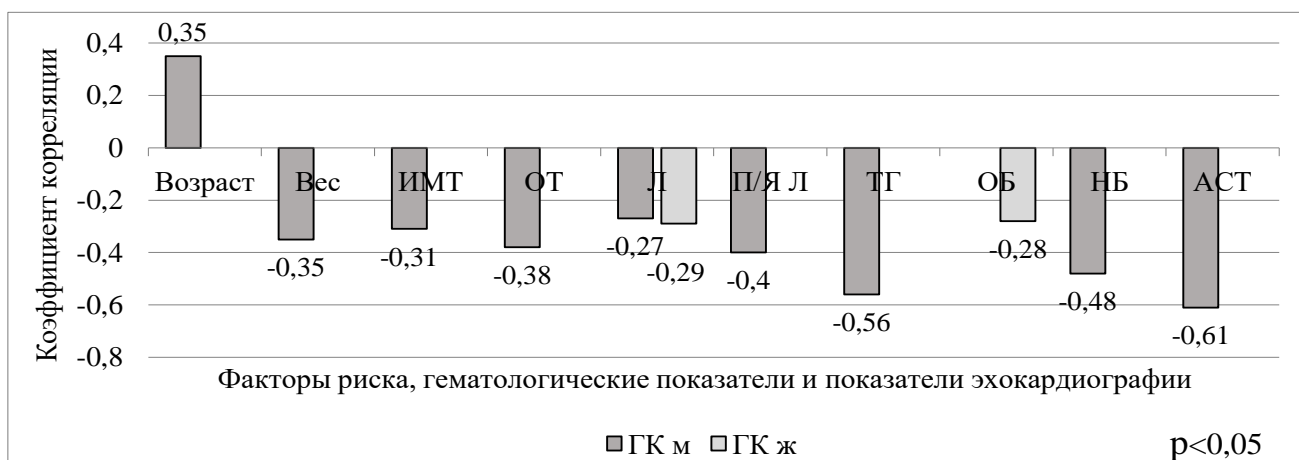


Рисунок 9 — Взаимосвязь липидов крови и показателей эхокардиографии у женщин с артериальной гипертонией III стадии

Анализ корреляционных связей был изучен (рисунок 10) между концентрацией глюкозы крови с ФР, гематологическими показателями и ЭХОКГ. Установлено, что у мужчин с возрастом содержание глюкозы в крови увеличивалось, и уменьшалось с повышением веса, индекса массы тела, окружности талии, содержания триглицеридов, числа лейкоцитов, п/я лейкоцитов. У женщин уровень глю-

козы крови снижался при повышении количества лейкоцитов в крови, а также при возрастании концентрации общего билирубина.



Примечания (здесь и далее)

ИМТ — индекс массы тела.

Л — лейкоциты.

П/Я Л — палочкоядерные лейкоциты.

ОБ — общий билирубин.

НБ — непрямой билирубин.

Рисунок 10 — Взаимосвязь уровня глюкозы крови с факторами риска, гематологическими показателями и эхокардиографии у мужчин и женщин с артериальной гипертензией III стадии

Таким образом, гематологические показатели у больных АГ III стадии по полу не различались, кроме концентрации гемоглобина и абсолютного числа моноцитов, которые у мужчин были выше, чем у женщин. Анализ корреляционной связи между ФР и показателями крови выявил, что у мужчин снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина наблюдается при увеличении общего холестерина, ЛПНП и снижении ЛПВП, у женщин с повышением возраста, длительности заболевания и уровня триглицеридов. Общее число лейкоцитов у мужчин увеличивается при нарастании содержания триглицеридов, у женщин при увеличении ЛПВП и уменьшении возраста. Показатель СОЭ у мужчин демонстрирует прямую зависимость от уровня ЛПНП и обратную от ЛПВП, у женщин повышается с возрастом, при повышении ЛПНП и снижении триглицеридов. У лиц обоих полов с уменьшением СКФ уменьшался уровень гемоглобина, у женщин также снижались и эритроциты. Выявлено, что нарушение СКФ у мужчин и

женщин соответствует II стадии хронической болезни почек, однако у женщин показатель существенно ниже. Также у половины женщин отмечен более низкий уровень прямого билирубина и концентрация АСТ и АЛТ. Незначительное снижение коэффициента Де Ритиса у женщин отражает легкое нарушение функции печени и свидетельствует об отсутствии у них острого поражения печени и сердца. При АГ III стадии ФР демонстрируют разнонаправленную взаимосвязь с параметрами ЭХОКГ и в зависимости от пола пациентов отражают их участие в ремоделировании сердца. Обратная взаимосвязь между уровнем СКФ с объемом левого предсердия, ТМЖП, ТЗСЛЖ, размером правого желудочка и величиной СДЛА отмечена лишь у женщин и отражает влияние гиперволемии на ремоделирование сердца. Обращает внимание, что параметры ЭХОКГ коррелировали с показателями клинического и биохимического анализа крови. Из них следует выделить корреляцию с показателями функции печени как у мужчин, так и у женщин, это вопрос требует дополнительного изучения. Можно полагать, что пол пациентов выступает фактором, влияющим на взаимосвязь ФР с гематологическими показателями и параметрами ЭХОКГ. При этом корреляция гематологических показателей и ЭХОКГ с возрастом косвенно свидетельствует о влиянии инволюционных процессов на системы органов как у мужчин, так и у женщин.

3.4 Сравнительный анализ лекарственной терапии у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола и коморбидной патологии

Все больные АГ III стадии получали показанную лекарственную терапию, из них отмечали регулярный прием 78 (79,59 %) пациентов и нерегулярный — 20 (20,41 %). При этом женщины (таблица 23) до лечения в стационаре принимали больше в 1,24 раза лекарственных препаратов в целом и в 1,23 раза гипотензивных средств, чем мужчины. Наиболее часто больным назначались антигипертензивные препараты из группы ББ, диуретиков, ИАПФ и БРА, реже БКК. Установлено, что женщины чаще в 2,2 раза получали нитраты и в 1,5 раза — антиагреган-

ты. Кроме того, статины получали почти половина пациентов среди мужчин (44,4 %) и женщин (49,09 %).

В среднем, наиболее часто больным назначалась комбинация препаратов, состоящая из 2 или 3 лекарственных препаратов, при этом монотерапия и комбинации из 4 и 5 лекарственных препаратов — существенно реже.

Таблица 23 — Перечень лекарственных препаратов до поступления в стационар у пациентов с артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола ($M \pm SD$)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии при поступлении (n = 98)		p
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)	
Общее количество лекарств	3,8 ± 2,38	4,72 ± 2,6	0,073
Количество гипотензивных препаратов	1,95 ± 1,2	2,4 ± 1,5	0,10
Бета-адреноблокаторы	22 (48,89 %)	31 (58,49 %)	0,41
Диуретики	17 (37,78 %)	23 (43,4 %)	0,68
Ингибиторы АПФ	17 (37,78 %)	16 (30,19 %)	0,67
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	11 (24,44 %)	17 (32,08 %)	0,65
Антагонисты кальциевых каналов	9 (20,0 %)	11 (20,75 %)	1,0
Нитраты	7 (15,56 %)	16 (30,19 %)	0,15
Антиагреганты	17 (37,78 %)	27 (50,94 %)	0,13
Антикоагулянты	10 (22,22 %)	11 (20,75 %)	0,81
Статины	20 (44,4 %)	26 (49,06 %)	0,68
Монотерапия	8 (17,78 %)	4 (7,55 %)	0,21
2 препарата	21 (46,67 %)	28 (52,83 %)	0,63
3 препарата	13 (28,89 %)	10 (18,87 %)	0,33
4 препарата	3 (6,67 %)	6 (11,32 %)	0,5
5 препарата	-	5 (9,43 %)	-

Примечание (здесь и далее) — АПФ — ангиотензин-превращающий фермент.

При выписке из стационара (таблица 24) количество принимаемых лекарственных препаратов увеличилось у мужчин в 1,65 ($p = 0,001$) и в 1,39 раза ($p = 0,001$) у женщин. Медикаментозные средства из указанных групп назначались большему числу пациентов одинаково часто мужчинам и женщинам. Паци-

енты в целом ББ стали получать 82 человека против 53, диуретики — 61 против 40, ИАПФ — 28 против 34, БРА — 35 против 37, антагонисты кальция — 20 против 25, нитраты — 23 против 25, антиагреганты — 44 против 71, антикоагулянты — 21 против 32, статины — 87 против 46. В основном была применена комбинация из 3-х лекарственных препаратов, увеличилось число лиц, принимающих 4 и 5 лекарственных средств. Монотерапия была оставлена 6 пациентам против 12, по 2 лекарственных препарата стали получать 26 против 45, 3 препарата — 40 против 23, 4 препарата — 19 против 9, 5 лекарственных средств — 7 против 5.

Таблица 24 — Перечень лекарственных препаратов при выписке из стационара у пациентов с артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола ($M \pm SD$)

Показатель	Больные артериальной гипертонией III стадии при выписке (n = 98)		p
	мужчины (n = 45)	женщины (n = 53)	
Общее количество лекарств	6,29 ± 1,42	6,57 ± 1,5	0,34
Количество гипотензивных препаратов	2,73 ± 0,99	3,04 ± 1,09	0,14
Бета-адреноблокаторы	39 (86,67 %)	43 (81,13 %)	0,56
Диуретики	25 (55,56 %)	36 (67,92 %)	0,21
Ингибиторы АПФ	24 (53,33 %)	24 (45,28 %)	0,54
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	13 (28,89 %)	22 (41,51 %)	0,21
Антагонисты кальциевых каналов	13 (28,89 %)	16 (30,19 %)	0,2
Нитраты	16 (35,56 %)	13 (24,53 %)	0,27
Антиагреганты	31 (68,89 %)	40 (75,47 %)	0,50
Антикоагулянты	15 (33,33 %)	17 (32,08 %)	1,0
Статины	39 (86,67 %)	48 (90,57 %)	1,0
Монотерапия	4 (8,89 %)	2 (3,77 %)	0,4
2 гипотензивных препарата	15 (33,33 %)	11 (20,75 %)	0,17
3 гипотензивных препарата	17 (37,78 %)	23 (37,74 %)	1,0
4 гипотензивных препарата	7 (15,56 %)	12 (22,64 %)	0,44
5 гипотензивных препарата	2 (4,44 %)	5 (9,43)	0,26

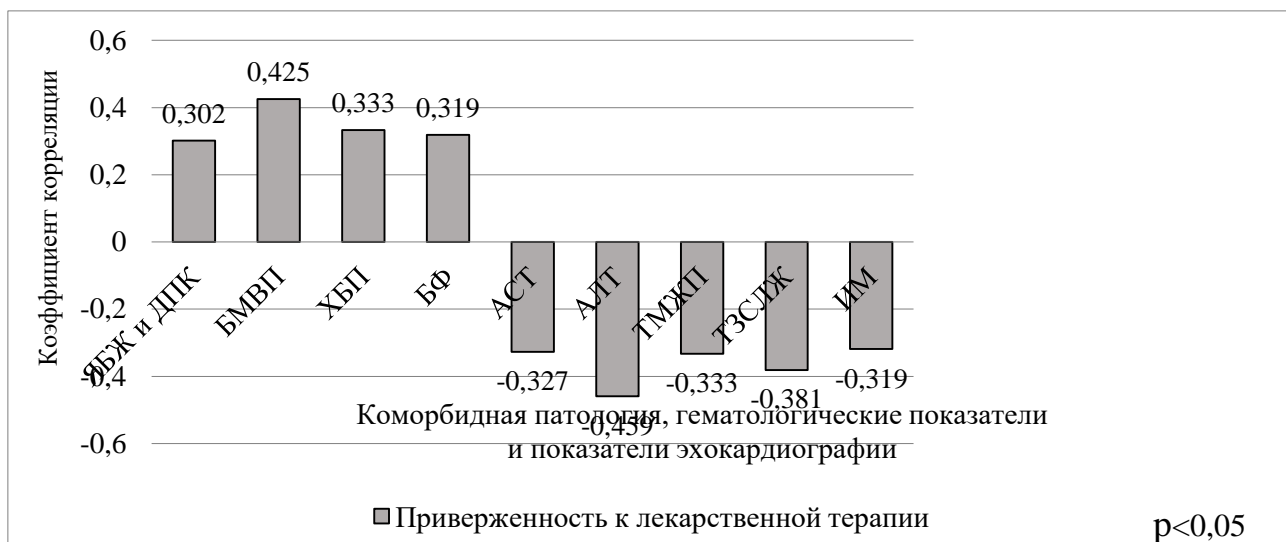
Был проведен анализ наименований из каждой группы назначенных лекарственных препаратов. Из числа ББ мужчинам (71,11 %) и женщинам (78,57 %) наиболее часто назначали бисопролол и очень редко рекомендовали метопролол, небиволол, карведилол и бетаксоллол. Среди диуретиков в основном назначали спиронолактон (соответственно 22,64 % и 31,11 %) и индапамид (соответственно 24,44 % и 34,88 %), более редко, по показаниям, рекомендовали фуросемид, торсемид, ацетазоламид и гидрохлортиазид. Мужчинам чаще назначали периндоприл (24,44 %), женщинам — эналаприл (22,64 %), лизиноприл и рамиприл больные получали реже. Из БРА чаще назначали лозартан (24,44 %, 32,08 %), ирбесартан, азилсартан, телмисартан и валсартан больные принимали реже. Из группы БКК чаще назначали амлодипин (соответственно 20,0 % и 26,42 %), реже рекомендовали лерканидипин, верапамил, нифедипин и дилтиазем. При необходимости дополнительной антиангинальной терапии больные получали нитраты — изосорбид-5-мононитрат, реже сидноамины — молсидомин.

При потребности в дополнительном урежении пульса, либо наличии противопоказаний к другим пульсурежающим препаратам рекомендовали ивабрадин. Из антиаритмических средств чаще рекомендовали амиодарон (соответственно 15,7 % и 15,09 %), реже соталол и аллапинин. Больные получали аспирин (соответственно 68,89 % и 71,7 %) существенно реже кардиомагнил. Клопидогрел был назначен мужчинам (37,78 %) и женщинам (35,85 %) одинаково часто, тикагрелор получали пациенты, принимающие двойную антиагрегантную терапию. Среди антикоагулянтов чаще назначали ривароксабан (соответственно 11,11 % и 13,21 %), затем варфарин и существенно реже больные получали аликсабан и дабигатран. Из статинов в основном рекомендовали аторвастатин (соответственно 84,44 и 83,02 %) и реже розувастатин (соответственно 1,22 % и 7,55 %). Следует отметить, что больным назначали омепразол (соответственно 62,5 % и 56,6 %), реже пантопразол и де-нол. Пациенты получали минимальную или среднюю терапевтическую дозу лекарственных препаратов, которые вызывали лечебный эффект.

Регулярный прием показанных препаратов отмечали в целом 78 (79,59 %) пациентов, что соответствует приверженности к лечению в популяции, при этом из них было 45 (84,91 %) женщин и 33 (73,33 %) мужчины.

Для выявления взаимосвязей между регулярностью приема препаратов и ФР, наличием поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, коморбидной патологии, а также показателями ЭХОКГ, клинического и биохимического анализов крови в зависимости от пола пациента был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена с двусторонним критерием значимости.

Как видно на рисунке 11, у мужчин при высокой приверженности к лекарственной терапии чаще диагностирована язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ($r = 0,302$, $p = 0,049$), заболевания мочевыводящей системы ($r = 0,425$, $p = 0,004$), ХБП ($r = 0,333$, $p = 0,036$), было выше количество базофильных лейкоцитов ($r = 0,319$, $p = 0,048$). Отрицательная корреляционная связь наблюдалась между приверженностью к лечению и концентрацией АСТ ($r = -0,327$, $p = 0,037$) и АЛТ ($r = -0,459$, $p = 0,003$).



Примечания (здесь и далее)

ЯБЖ и ДПК — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

БМВП — болезни мочевыводящих путей.

ХБП — хроническая болезнь почек.

БФ — уровень базофилов.

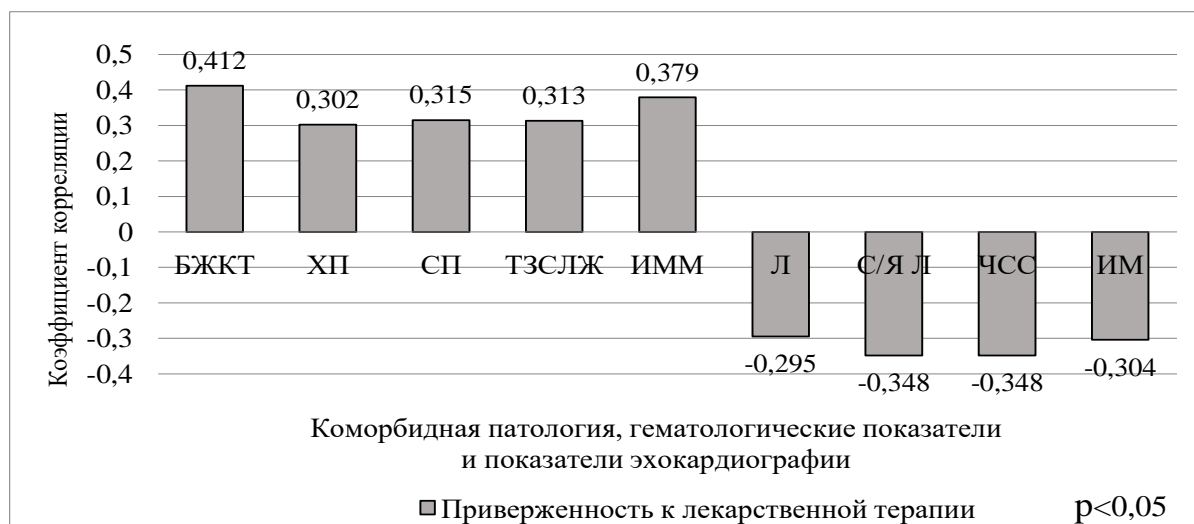
Рисунок 11 — Взаимосвязь приверженности к лечению с коморбидной патологией, параметрами эхокардиографии и гематологическими показателями у мужчин с артериальной гипертонией III стадии

При регулярном приеме показанных препаратов у мужчин отмечена отрицательная корреляция с толщиной межжелудочковой перегородки ($r = -0,333$, $p = 0,041$) и задней стенки левого желудочка ($r = -0,381$, $p = 0,018$) и частотой развития инфаркта миокарда ($r = -0,319$, $p = 0,037$).

У мужчин применение оральных антикоагулянтов отрицательно коррелировало с частотой выявления желчнокаменной болезни ($r = -0,349$, $p = 0,022$), применение аторвастатина в дозировке 10 мг прямо коррелировало с частотой хронического панкреатита ($r = 0,336$, $p = 0,028$). Частота заболеваний мочевыводящей системы обратно коррелировала с приемом ИАПФ ($r = -0,377$, $p = 0,020$), прямо с приемом БКК ($r = 0,323$, $p = 0,048$), нитратов ($r = 0,384$, $p = 0,011$). Была выявлена обратная взаимосвязь уровня СКФ по формуле СКД-ЕРІ с приемом антиагрегантов ($r = -0,317$, $p = 0,046$), нитратов ($r = -0,333$, $p = 0,035$), прямая с применением ИАПФ ($r = 0,388$, $p = 0,013$) и их сочетании с ББ ($r = 0,319$, $p = 0,045$). Уровень СКФ по формуле MDRD был обратно связан с применением 1 антиагреганта ($r = -0,463$, $p = 0,003$), двух антиагрегантов ($r = -0,386$, $p = 0,014$), нитратов ($r = -0,378$, $p = 0,016$), гастропротекторов ($r = -0,325$, $p = 0,041$), прямо с приемом оральных антикоагулянтов ($r = 0,402$, $p = 0,010$) и ИАПФ ($r = 0,329$, $p = 0,038$). Креатинин крови показал отрицательную корреляционную связь с приемом оральных антикоагулянтов ($r = -0,361$, $p = 0,022$) и ИАПФ ($r = -0,362$, $p = 0,022$) и положительную с приемом антиагрегантов ($r = 0,409$, $p = 0,009$), двойной антиагрегантной терапии ($r = 0,357$, $p = 0,024$). Количественные и качественные показатели протеинурии имели отрицательную корреляцию с применением диуретиков (соответственно $r = -0,399$, $p = 0,011$; $r = -0,412$, $p = 0,006$) и количеством принимаемых гипотензивных препаратов (соответственно $r = -0,341$, $p = 0,031$; $r = -0,513$, $p = 0,001$).

Отмечено, что у женщин высокий уровень приверженности к лечению (рисунок 12) прямо коррелировал с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в целом ($r = 0,412$, $p = 0,002$), с хроническим панкреатитом ($r = 0,302$, $p = 0,028$), стеатозом печени ($r = 0,315$, $p = 0,022$), с толщиной задней стенки левого желудочка ($r = 0,313$, $p = 0,032$), индексом массы миокарда левого желудочка ($r = 0,379$, $p = 0,011$), отрицательно с общим числом лейкоцитов ($r = -0,295$,

$p = 0,034$), сегментоядерных нейтрофилов ($r = -0,348$, $p = 0,014$), частотой сердечных сокращений ($r = -0,348$, $p = 0,011$) и частотой развития инфаркта миокарда ($r = -0,304$, $p = 0,027$).



Примечания (здесь и далее)

БЖКТ — болезни желудочно-кишечного тракта.

ХП — хронический панкреатит.

СП — стеатоз печени.

С/Я Л — сегментоядерные лейкоциты.

ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рисунок 12 — Взаимосвязь приверженности к лечению с коморбидной патологией, параметрами эхокардиографии и гематологическими показателями у женщин с артериальной гипертонией III стадии

У женщин отмечена прямая взаимосвязь между применением статинов и количеством заболеваний желудочно-кишечного тракта ($r = 0,350$, $p = 0,010$), частотой гастритов и гастроуденитов ($r = 0,329$, $p = 0,016$), между приемом нитратов и частотой заболеваний пищеварительной системы ($r = 0,276$, $p = 0,046$) и обратная зависимость между частотой желчнокаменной болезни и приемом антиагрегантов ($r = -0,323$, $p = 0,018$), приемом двойной антиагрегантной терапии ($r = -0,338$, $p = 0,013$), между заболеваниями пищеварительной системы в целом и приемом двух антиагрегантов ($r = -0,282$, $p = 0,041$), при совместном приеме ББ и ИАПФ с частотой заболеваний пищеварительного тракта в целом ($r = -0,280$, $p = 0,042$), гастритов и гастроуденитов ($r = -0,290$, $p = 0,035$). Кроме того, у

женщин выявлена прямая корреляция между уровнем СКФ по формуле СКD-EPI и приемом ББ ($r = 0,293$, $p = 0,035$), приемом диуретиков ($r = 0,303$, $p = 0,038$), отрицательная с количеством принимаемых препаратов ($r = -0,305$, $p = 0,029$) и отрицательная корреляционная связь между приемом оральных антикоагулянтов и уровнем СКФ по формуле СКD-EPI ($r = -0,351$, $p = 0,011$), по формуле MDRD ($r = -0,374$, $p = 0,006$).

Приверженность к лечению у больных АГ в целом коррелировала с наличием стенокардии напряжения ($r = 0,341$, $p = 0,025$) и фибрилляции предсердий ($r = 0,365$, $p = 0,016$).

Таким образом, применение лекарственной терапии у больных АГ III стадии не учитывает половой признак. При этом до лечения в стационаре мужчины получали меньше лекарственных средств, чем женщины. Одинаково часто больным назначают бета-адреноблокаторы, статины, диуретики. Увеличение лекарственной терапии у пациентов при госпитализации осуществлялось также вне зависимости от пола и было обусловлено наличием ассоциированных состояний и тяжестью АГ. Приоритетными группами среди лекарственных препаратов были статины, блокаторы РААС, бета-блокаторы, диуретики и антиагреганты. Препараты группы статинов включали в терапию наибольшему числу пациентов. Больным чаще рекомендовали бисопролол, спиронолактон, индапамид, эналаприл, периндоприл, лозартан, амлодипин, изосорбид-5-мононитрат, аспирин, клопидогрел, ривароксабан, варфарин, аторвастатин. При этом у мужчин на первое место встают статины и бета-адреноблокаторы, на второе — антиагреганты, на третье — диуретики, на четвертое — ИАПФ, у женщин на первом месте находятся статины, на втором бета-адреноблокаторы, на третьем антиагреганты, на четвертом — диуретики. До поступления в стационар больным АГ III стадии наиболее часто назначают комбинацию из двух препаратов, при выписке — из трех, при этом женщинам в 2,5 раза чаще рекомендуют комбинацию из 5 лекарственных средств. Анализ корреляционной связи показал, что частота заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек разнонаправленно взаимосвязана с показанной лекарственной терапией, которая при хорошем ле-

чебном эффекте взаимосвязана с нарушением функций других систем и возрастом полиморбидности.

3.5 Построение математической модели для скорости клубочковой фильтрации по значимости предикторов у больных артериальной гипертонией III стадии в зависимости от пола

Полученные результаты продемонстрировали статистически значимое различие уровня СКФ у больных АГ III стадии по полу. У женщин преимущественно диагностировалась ХБП 2-3 стадии, у мужчин 2 стадии. Учитывая полученный различный корреляционный анализ уровня СКФ по формуле СКД-ЕРІ с гематологическими показателями и параметрами ЭХОКГ у мужчин и женщин с АГ III стадии, была построена математическая модель методом множественной линейной регрессии для каждого пола.

Проведено построение математической модели для мужчин с АГ III стадии, информационный критерий Акаике для нее составил 95,020 (рисунок 13).

	Шаг				
	1	2	3	4	5
Информационный критерий	127,592	118,155	108,029	101,521	95,020
Креат_transformed	✓	✓	✓	✓	✓
ЛР_transformed		✓	✓	✓	✓
Эффект СтажАГ_transformed			✓	✓	✓
Глюкозаммольл_transformed				✓	✓
СОЭ_transformed					✓

Методом построения модели является Прямой шаговый с использованием информационного критерия.
Переключатель означает, что данный эффект присутствует в модели на этом шаге.
В методе пошагового отбора достигнуто максимальное число эффектов 5.

Рисунок 13 — Отбор модели с помощью критерия Акаике для мужчин с артериальной гипертонией III стадии

Уравнение регрессии приняло следующий вид:

$$\text{СКФ}_{\text{муж}} = 150,560 - 0,635x_1(72-135) + 13,835x_2(0-2) - 2,205x_3(3,8-9,9) - 4,533x_4(2-27) - 6,434x_5(1-30),$$

где x_1 — уровень креатинина крови, мкмоль/л

x_2 — степень регургитации на клапане легочной артерии

x_3 — уровень глюкозы крови, ммоль/л

x_4 — СОЭ, мм/ч

x_5 — длительность заболевания АГ, лет

Значимость независимых факторов (предикторов), ассоциирующих со СКФ, составила соответственно: креатинин $p = 0,0001$, легочная регургитация $p = 0,0001$, глюкоза $p = 0,001$, СОЭ $p = 0,006$, длительность заболевания $p = 0,011$, что продемонстрировано на рисунке 14.

Коэффициенты
Целевой элемент: СКД-EPI

Член модели	Коэффициент ▶	знач.	Важность
Свободный член	150,560	,000	
Креат_transformed	-0,635	,000	0,745
ЛР_transformed=0	13,835	,000	0,113
ЛР_transformed=1	0*		0,113
Глюкозаммольл_transformed	-2,205	,001	0,058
СОЭ_transformed=0	-6,522	,004	0,047
СОЭ_transformed=1	-4,533	,006	0,047
СОЭ_transformed=2	0*		0,047
СтажАГ_transformed=0	-1,152	,523	0,037
СтажАГ_transformed=1	-6,434	,011	0,037
СтажАГ_transformed=2	0*		0,037

*Этому коэффициенту присвоено значение ноль, так как он является избыточным.

Рисунок 14 — Значимость коэффициентов при построении модели для мужчин с артериальной гипертензией III стадии

Значение статистики Фишера составило 104,721, $p < 0,001$, продемонстрировано на рисунке 15.

Источник	Сумма квадратов	ст.св.	Средний квадрат	F
Скорректированная модель ▼	7 298,125	7	1 042,589	104,721
Креат_transformed	1 899,688	1	1 899,688	190,811
ЛР_transformed	288,424	1	288,424	28,970
Глюкозаммольл_transformed	148,364	1	148,364	14,902
СОЭ_transformed	120,554	2	60,277	6,054
СтажАГ_transformed	93,791	2	46,895	4,710
Остаток	278,764	28	9,956	
Скорректированный итог	7 576,889	35		

Рисунок 15 — Статистика Фишера при построении модели для мужчин с артериальной гипертонией III стадии

Скорректированный R^2 0,954. Остатки имели нормальное распределение, рисунок 16.

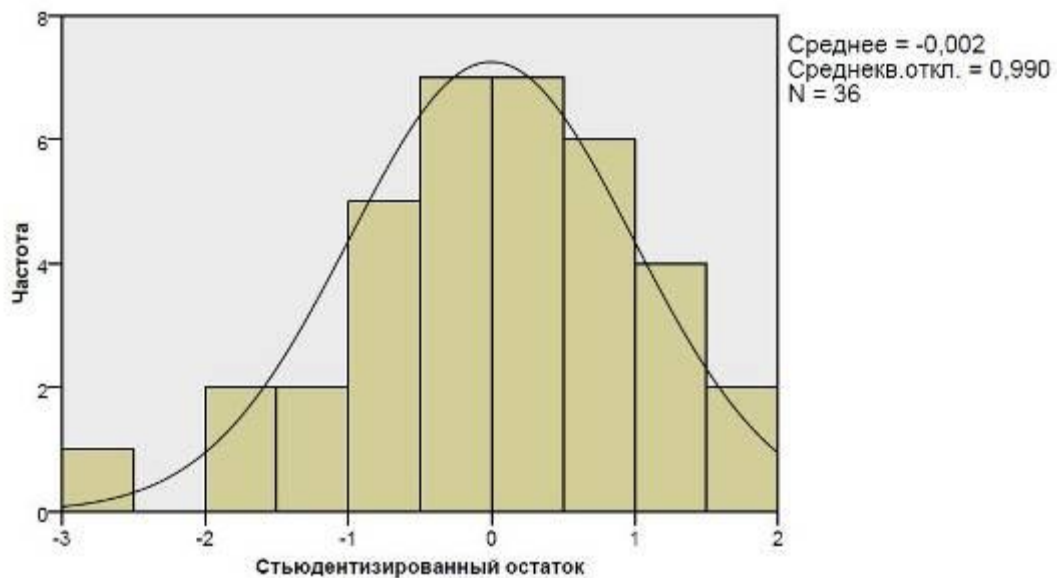


Рисунок 16 — Распределение остатков линейного уравнения расчета скорости клубочковой фильтрации у мужчин с артериальной гипертонией III стадии

На рисунке 17 показано соотношение предсказанных и действительных уровней скорости снижения клубочковой фильтрации с использованием модели уровней скорости снижения клубочковой фильтрации у мужчин с артериальной гипертонией III стадии.

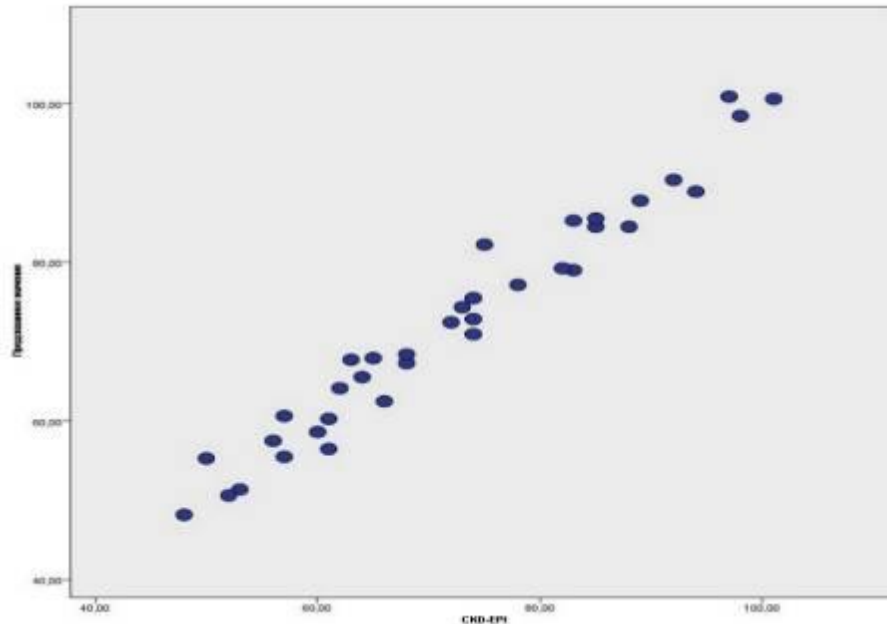


Рисунок 17 — Соотношение предсказанных и действительных уровней скорости клубочковой фильтрации у мужчин с артериальной гипертонией III стадии

Расстояние Кука не превышало 0,227, что демонстрирует рисунок 18.

Выбросы

Целевой элемент: СКД-ЕПІ

ID записи	СКД-ЕПІ	Расстояние Кука
21	75,00	0,227

Записи с большими значениями расстояния Кука оказывают сильное влияние на результаты оценки модели. Такие записи могут снизить точность подгонки модели.

Рисунок 18 — Выбросы при построении модели для мужчин с артериальной гипертонией III стадии

Путем построения математической модели у мужчин с АГ III стадии продемонстрирована зависимость уровня СКФ не только от концентрации креатинина крови, но так же от ряда других факторов, таких как степень регургитации на клапане легочной артерии, содержание глюкозы крови, ускорение СОЭ и длительности заболевания АГ. Уровень креатинина является фактором снижения уровня СКФ и доказывает наличие ХБП. Степень регургитации на клапане легочной артерии у мужчин можно рассматривать как фактор развития сердечной недостаточности при перегрузке объемом (гиперволемия), перегрузке давлением (увеличение постнагрузки) и как фактор структурной перестройки сердца, при повышении нагрузки объемом на сердце увеличивается растяжение устья легочной артерии и степень регургитации. Известно, что гипергликемия способствует гиперфильтрации и появляется на ранних стадиях ХБП, при этом повышение уровня глюкозы в крови оказывает токсическое влияние на почки и сопровождается снижением уровня СКФ. Показатель СОЭ является отражением диспротеинемии в крови и, косвенно, свидетельствует о наличии системного воспаления, вероятно, связанного с прогрессированием атеросклероза сосудов. Длительность заболевания, отражает прогрессирование АГ и атеросклеротическое повреждение сосудов почек с формированием ХБП.

Проведено построение математической модели для женщин с АГ III стадии, значение информационного критерия Акаике, для данной модели составило 140,074 (рисунок 19).

	Шаг				
	1	2	3	4	5
Информационный критерий	154,999	151,663	146,059	142,106	140,074
Креа_transformed	✓	✓	✓	✓	✓
ЧСС_transformed		✓	✓	✓	✓
Эффект СДЛА_transformed			✓	✓	✓
ОНМК				✓	✓
Пал _transformed					✓

Рисунок 19 — Отбор модели с помощью критерия Акаике для женщин с артериальной гипертонией III стадии

Уравнение регрессии приняло следующий вид:

$$\text{СКФ}_{\text{жен}} = 121,180 - 0,750x_1(70-132) - 0,292x_2(24-65) + 0,212x_3(56-101) + 3,721x_4(0-1) - 2,707x_5(0-8),$$

где x_1 — уровень креатинина крови, мкмоль/л,

x_2 — систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.,

x_3 — частота сердечных сокращений за 1 минуту,

x_4 — отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, где за 1 принимается отсутствие ОНМК, а за 0 его наличие в анамнезе,

x_5 — содержание палочкоядерных лейкоцитов в крови, %.

Значимость независимых факторов (рисунок 20), ассоциирующих со СКФ, составила соответственно: креатинин $p = 0,0001$, систолическое давление в легочной артерии $p = 0,001$, частота сердечных сокращений $p = 0,003$, ОНМК $p = 0,014$, палочкоядерные лейкоциты $p = 0,045$.

Член модели	Коэффициент ►	знач.	Важность
Свободный член	121,180	.000	
Креа_transformed	-0,750	.000	0,943
СДЛА_transformed	-0,292	.001	0,021
ЧСС_transformed	0,212	.003	0,018
ОНМК=0	3,721	.014	0,011
ОНМК=1	0 ^a		0,011
Пал _transformed=0	-2,707	.045	0,007
Пал _transformed=1	0 ^a		0,007

^a Этому коэффициенту присвоено значение ноль, так как он является избыточным.

Рисунок 20 — Значимость коэффициентов при построении модели для женщин с артериальной гипертонией III стадии

Значение статистики Фишера составило 156,505, $p < 0,001$, продемонстрировано на рисунке 21.

Источник	Сумма квадратов	ст.св.	Средний квадрат	F
Скорректированная модель ▼	11 685,278	5	2 337,056	156,505
Креа_transformed	8 141,735	1	8 141,735	545,226
СДЛА_transformed	178,992	1	178,992	11,986
ЧСС_transformed	151,977	1	151,977	10,177
ОНМК	98,316	1	98,316	6,584
Пал _transformed	63,728	1	63,728	4,268
Остаток	642,110	43	14,933	
Скорректированный итог	12 327,388	48		

Рисунок 21 — Статистика Фишера при построении модели для женщин с артериальной гипертонией III стадии

Скорректированный R^2 равен 0,942. Остатки имели нормальное распределение, что показано на рисунке 22.

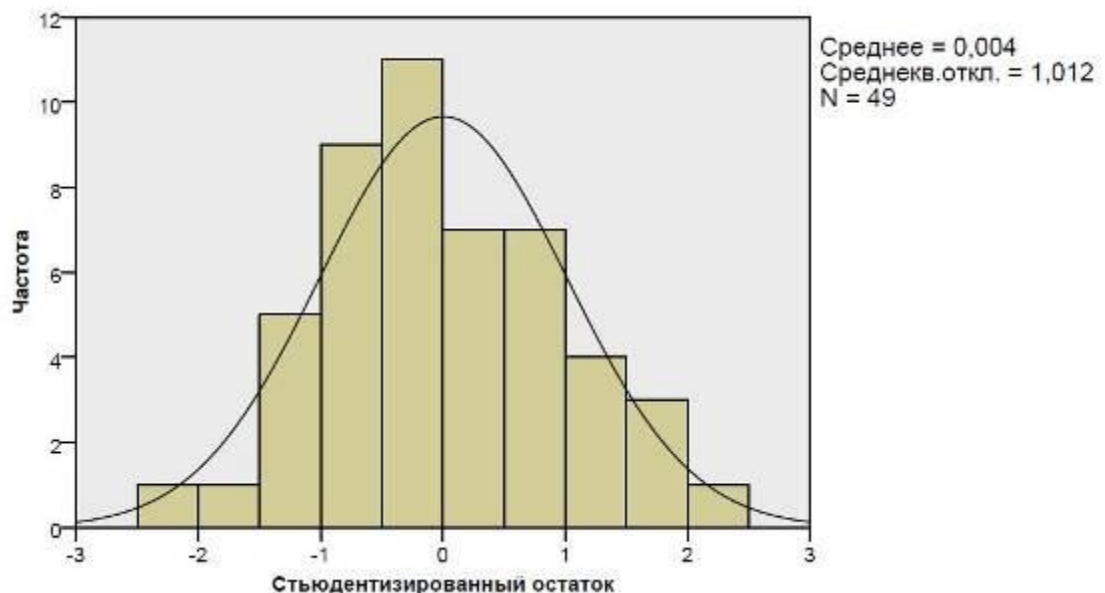


Рисунок 22 — Распределение остатков линейного уравнения расчета скорости клубочковой фильтрации у женщин с артериальной гипертонией III стадии

Рисунок 23 демонстрирует соотношение предсказанных уровней скорости клубочковой фильтрации и действительных уровней скорости клубочковой фильтрации с использованием модели у женщин с артериальной гипертонией.

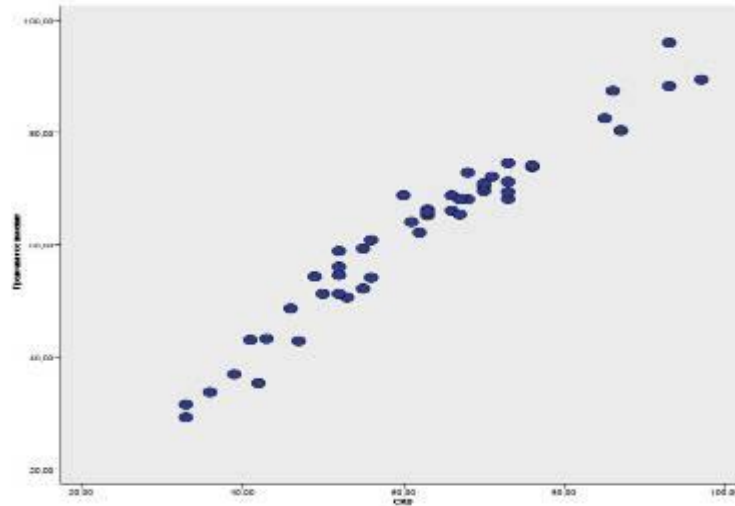


Рисунок 23 — Соотношение предсказанных и действительных уровней скорости клубочковой фильтрации у женщин с артериальной гипертонией

III стадии

Расстояние Кука не превышало 0,125 (рисунок 24).

ID записи	СКД	Расстояние Кука
44	97,00	0,125
47	68,00	0,117
14	42,00	0,109
11	60,00	0,094
33	56,00	0,093

Рисунок 24 — Выбросы при построении модели для женщин с артериальной гипертонией III стадии

Путем построения математической модели у женщин с АГ III стадии продемонстрирована зависимость уровня СКФ не только от концентрации креатини-

на крови, но также от ряда других независимых факторов, таких как показатель систолического давления в легочной артерии, частота сердечных сокращений, количество палочкоядерных лейкоцитов, отсутствие в анамнезе острого мозгового кровообращения. У женщин, как и у мужчин, уровень креатинина является фактором снижения уровня СКФ и доказывает наличие ХБП. Параметр систолического давления в легочной артерии связан с гиперволемией (перегрузкой объемом), увеличением левого предсердия и диастолической дисфункцией левого желудочка, характеризующих сердечную недостаточность. Влияние частоты сердечных сокращений на уменьшение уровня СКФ, видимо, обусловлено развитием сердечной недостаточности, гиперволемией с повышенной объемной нагрузкой на сердце, которая вызывает тахикардию. Установлено, что при наличии ОНМК уровень СКФ снижается, возможно из-за нарушения гематоэнцефалического барьера, нестабильности гемодинамики и нарушения перфузии почек. Содержание палочкоядерных лейкоцитов в крови, возможно, обусловлено хроническим воспалением при атеросклерозе сосудов и дестабилизацией атеросклеротических бляшек.

Как видно на рисунке 17 и 23 (диаграммы рассеивания), между независимыми факторами и зависимой переменной (СКФ) наблюдается положительная линейная корреляционная связь (линия регрессии). Скорректированный коэффициент R^2 в модели у мужчин равняется 0,954, у женщин — 0,942, он служит мерой адекватности модели, чем ближе значение коэффициента к 1, тем сильнее зависимость и модель признается лучшей. Можно сделать вывод о достаточно высоком качестве построенной модели. Параметры уравнения регрессии являются статистически значимыми.

Таким образом, у больных АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующей патологией с использованием математической модели установлены независимые факторы, которые тесно ассоциируют со снижением СКФ и различаются в зависимости от пола пациента.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

У больных АГ III стадии в зависимости от пола изучены ФР, их частота, выраженность и взаимосвязи между собой, с гематологическими показателями, параметрами ЭХОКГ, в сочетании с ассоциированными состояниями и коморбидной патологией на фоне лекарственной терапии. По совокупности полученных результатов дана оценка клиническому профилю мужчин и женщин с АГ III стадии. У пациентов обнаружены разнонаправленные взаимосвязи ФР, которые они сохраняют между собой и с показателями других систем органов на фоне проводимой лекарственной терапии. Большой вклад в клинический профиль вносит возраст и давность заболевания.

Следует отметить, что пациенты, включенные в исследование, не различались по количеству, возрасту и стадии заболевания. Интегрально-комплексная оценка больных АГ по половому признаку показала, что ФР имеют у мужчин и женщин различную выраженность и разнонаправленные взаимосвязи между собой и показателями других систем органов. При этом отмечено, что в основном их взаимодействие охватывает систему крови, почечную и сердечно-сосудистую. При прогрессировании АГ показатели указанных систем отразили взаимозависимость не только с ФР, но и друг другом как внутри системы, так и вне ее. Особый интерес вызвали комбинации ФР, при которых два и более ФР одновременно влияли на одну вышеуказанную систему в одном направлении, образуя либо положительную, либо отрицательную связь. Так, у мужчин было выявлено однонаправленное отрицательное воздействие на почечную систему комбинации таких ФР как возраст и дислипидемия, выражающееся в снижении СКФ. Примером формирования положительной взаимосвязи служит влияние возраста и длительности заболевания на сердечно-сосудистую систему, приводящее к увеличению размера и объема левого предсердия, размеру правого предсердия у женщин.

На фоне постоянной лекарственной терапии отмечались нормальные значения показателей ФР и функций систем органов, и при этом взаимосвязи между ними сохранялись, хотя прослеживались неравномерно.

Статистически значимое различие по полу при АГ касалось пристрастия к табакокурению, которое было более выражено у мужчин, что хорошо согласуется с данными других исследований [20, 168, 170, 236]. При этом курил каждый 2-ой мужчина, а на одну курящую женщину приходилось 3 курящих мужчины. Выявлено, что мужчины с АГ и инфарктом миокарда мужчины курили в половине случаев, женщины — в четверти. Известно, что табакокурение, как вредный фактор, способствует не только повышению артериального давления, но и появлению ассоциированных состояний как у мужчин, так и у женщин. Механизм такого воздействия связан с влиянием никотина, который вызывает спазм сосудов, и этим провоцирует повышение артериального давления и ишемию тканей. Все это приводит к прогрессированию АГ и развитию ишемической болезни сердца.

Отягощенная наследственность, статистически значимо не различалась, но чаще выявлялась у женщин (45,28 % против 37,78 % у мужчин). Вероятно, этот аспект является психологическим и требует специального изучения.

Следующее статистически значимое различие по полу касалось ожирения (повышенные показатели веса, ИМТ, окружности талии), при этом женщины имели ожирение 1 степени, мужчины — избыточную массу тела. Полученные данные подтверждают результаты других исследований [20, 168, 236]. Преимущественно у больных наблюдался абдоминальный тип ожирения, это неблагоприятный тип, приводящий к индукции воспаления, развитию атеросклероза, инсулинорезистентности и сахарного диабета, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие ожирения при АГ способствует развитию и прогрессированию поражения органов-мишеней, ассоциированных состояний, сахарного диабета, нарушению жирового обмена. Известно, что жировая ткань чувствительна к воздействию инсулина, и ранее установлено [84], что у 20-50 % больных АГ возникает гиперинсулинемия из-за инсулинорезистентности тканей. При этом развивается процесс усиленного превращения глюкозы в жир, увеличение концентрации глюкозы

в крови, одновременно происходит стимуляция выработки коллагена, гиперсимпатикотония, усиление синтеза общего холестерина, ЛПНП с замедлением липолиза [22]. Следствием указанных эффектов является ригидность сосудистой стенки и повышение АД.

Все пациенты, с выявленным избытком массы тела и ожирением получали рекомендации по коррекции физической нагрузки и питания. Однако, несмотря на наличие серьезных соматических показаний и ожирения ни одному пациенту, при недостаточной эффективности модификации образа жизни, не было рекомендовано в дополнение к ней применение медикаментозной терапии для снижения массы тела, либо консультации бариатрического хирурга. Мы считаем, что нужно проводить более активную работу с данными пациентами начиная со стадии выявления предожирения, активно направлять таких людей к эндокринологу не только для поиска причин повышения массы тела, но и для осуществления учета и постоянного контроля за данными пациентами, так как ожирение у таких пациентов неуклонно прогрессирует и достигает, со временем, критических стадий.

Следующим различием ФР по полу было повышение глюкозы крови, более выраженное у женщин, которое выявляли в 2 раза чаще, чем у мужчин. При этом сахарный диабет обнаруживался также в 2,8 раза чаще у женщин. Известно, что наличие сахарного диабета еще более ухудшает состояние больных АГ и способствует развитию ассоциированных состояний. Установлено, что избыток глюкозы увеличивает ее содержание в печени и она превращается в гликоген, а при избытке в липиды (холестерол и триацилглицеролы). Повышение глюкозы крови вызывает гликозилирование апо-белков липопротеидов, их модификацию и приобретение ими проатерогенного и иммуногенного действия, в крови появляется повышение содержания ЛПНП, ЛПОНП, циркулирующих иммунных комплексов, в состав которых входят холестерин и триглицериды. При этом конечные продукты гликирования накапливаются в сосудах почек, артериолах, аорте, атеросклеротических бляшках и приводят к прогрессированию атеросклероза и к сосудистым осложнениям. Отмечено, что повышение концентрации глюкозы крови у мужчин с возрастом наблюдается со снижением веса, ИМТ, окружности талии, уровня

триглицеридов, непрямого билирубина и АСТ, также уменьшением числа лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. У женщин такой связи не наблюдается, но у них при этом чаще, чем у мужчин выявляется ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, с повышением уровня глюкозы в крови отмечается уменьшение числа лейкоцитов, уровня общего билирубина и увеличение коэффициента атерогенности. Можно полагать, в виду того, что женщины более привержены к лекарственной терапии, вероятно, лечение разрывает взаимосвязи между глюкозой крови и липидами. Доказано, что статины ингибируют фермент (ГМГ-КоА редуктазы), в результате снижается биосинтез холестерина в гепатоцитах, при этом гепатоциты увеличивают количество рецепторов к холестерину ЛПНП, связывают и выводят ЛПНП из кровотока и снижают в целом концентрацию липидов в крови. В свою очередь гипогликемическая терапия уменьшает количество глюкозы в крови. Отсюда следует, что уменьшение содержания глюкозы и липидов в крови приводит к разрыву связи между ними.

Известно, что гемовые белки превращаются в билирубин при разрушении эритроцитов. Непрямой билирубин является жирорастворимым и токсичным, он при помощи альбуминатов доставляется в печень, где соединяется с глюкуроновой кислотой, затем под действием глюкуронилтрансферазы преобразуется в связанный билирубин. Связанная фракция не поступает в кровь и выделяется с желчью в кишечник. Нормальные их показатели характеризуют хорошую работу печени. Глюкуроновая кислота образуется при окислении Д-глюкозы, образует водорастворимые конъюгаты, является детоксикантом и выводится через почки. Можно полагать, что при увеличении количества разрушенных эритроцитов для связывания непрямого билирубина требуется большее число глюкозы, поэтому при уменьшении ее количества, как показала корреляция, растет содержание билирубина как общего, так и прямого и наоборот. При этом у женщин соответственно снижается индекс Ритиса, что отражает повышенную нагрузку на печень при отсутствии острой патологии. Возможно, это связано также с коморбидной патологией, в частности, развитием желчнокаменной болезни, холецистита, стеатогепатоза и хронического билиарно-зависимого панкреатита. При этом у жен-

щин эти болезни встречались значительно чаще, чем у мужчин. Следует отметить, что при АГ и указанных болезнях пищеварительного тракта совпадают ФР, такие как употребление алкоголя, курение, диетические нарушения: пристрастие к жирной, жареной, острой пище, избыток соли т.д. Не исключено, что ФР оказывают многостороннее влияние на все системы органов и способствуют развитию многих заболеваний.

Было отмечено еще одно различие по полу, которое касалось уровня СКФ, его снижение (менее 60 мл/мин) отмечалось в 2,5 раза чаще у женщин. У мужчин при этом диагностировали 2 стадию ХБП, у женщин 3 стадию. Общим для мужчин и женщин явилось также то, что уровень СКФ прямо влиял на содержание гемоглобина. Доказано, что постепенное снижение уровня СКФ приводит к хронической почечной недостаточности со снижением синтеза гормона роста эритроцитов эритропоэтина, а замедление кровотока в почках активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Все это способствует развитию анемии и формированию хронической сердечной недостаточности. Следует отметить, что в развитии ХБП участвуют такие ФР, как сахарный диабет, ожирение, табакокурение, АГ, гиподинамия и другие, то есть у ХБП наблюдаются общие факторы риска с АГ. У женщин преобладали нарушения углеводного обмена и ожирение, у мужчин пристрастие к табакокурению, приводящее к хронической интоксикации организма. Отметим негативное влияние курения на почечную функцию, выражающуюся в усугублении хронической болезни почек. В исследованиях [130] было установлено, что острая нагрузка никотином провоцирует спазм сосудов, у таких пациентов часто выявляется гиперфльтрация. Эта особенность может служить одной из причин выявления у женщин более низкой СКФ, по сравнению с мужчинами, так как мужчины статистически значимо были более подвержены пагубному пристрастию.

Следует особо отметить, что у женщин чаще, чем у мужчин выявлялось абдоминальное ожирение, состояние, которое уже само по себе способствует развитию относительной олигонефронии по мере прогрессирования ожирения и тем самым еще больше усугубляет нарушение функции почек [88]. На первых стадиях

данное состояние компенсируется по механизму гиперфльтрации, происходит гипертрофия клубочков почек, а затем развивается внутриклубочковая гипертензия и гломерулосклероз, ведущие к хронической почечной недостаточности.

Также, нельзя исключать влияние на снижение СКФ лекарственной терапии, получаемой пациентами. Нами были выявлены различия влияния принимаемых средств на почечную функцию в зависимости от пола пациента. У женщин отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации при приеме оральных антикоагулянтов, а также с ростом количества применяемых лекарственных препаратов, повышению скорости клубочковой фильтрации способствовал прием ББ. У мужчин скорость клубочковой фильтрации снижалась при приеме антиагрегантов, нитратов, повышалась при применении ингибиторов АПФ и при их сочетании с ББ, а также при необходимости использования оральных антикоагулянтов. Этот факт требует тщательного контроля, учета всех показаний и противопоказаний при назначении гипотензивных препаратов, снижающих скорость клубочковой фильтрации.

Учитывая факт снижения уровня СКФ и наступления 2-3 стадии ХБП при АГ III стадии, можно полагать, что почки, как орган-мишень, повреждаются на ранней стадии АГ, ХБП развивается без явной симптоматики и уже в III стадию АГ она становится выраженной. Отмечено, что с уровнем СКФ у мужчин коррелирует следующая комбинация ФР: возраст, уровень общего холестерина, ЛПНП, а также показатели креатинина, мочевины, которые имеют отрицательную связь и концентрация гемоглобина, имеющая положительную связь. Дислипидемия является частым спутником хронической болезни почек, значительно отягчающим прогноз. У таких пациентов быстрее прогрессирует атеросклероз, повышен риск сердечно-сосудистых осложнений, усиливается нефросклероз. По данным J. Moorhead, 1982 г. повышение общего холестерина и ЛПНП оказывает нефротоксическое воздействие, повреждая эндотелий капилляров клубочков почек.

У женщин отмечена обратная корреляция уровня СКФ с возрастом, уровнями натрия, общего белка, АЛТ, мочевины, креатинина. Кроме того, у женщин со снижением уровня СКФ увеличивался объем левого предсердия, толщина задней

стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, размер правого желудочка, повышалось СДЛА. Прямая взаимосвязь регистрировалась между уровнем СКФ и концентрацией гемоглобина, количеством эритроцитов, палочкоядерных лейкоцитов, прямым и непрямым билирубином. Обширные взаимосвязи между функцией почек и остальными органами, и системами у женщин свидетельствуют о глобальном влиянии данной патологии на организм, и, вероятно, о далеко зашедшем патологическом процессе. Обращает на себя внимание то, что данные изменения тесно связаны с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности. Присутствуют признаки как левожелудочкового типа сердечной недостаточности, так и правожелудочкового, с тенденцией к развитию застойной гепатопатии у данных пациентов. Прогрессирующая гипертрофия стенок ЛЖ является следствием как дестабилизации, так и более высоких цифр АД, и результатом возрастающей нагрузки на сердце при повышении потребности тканей в кислороде из-за развития анемии.

Одним из самых частых поражений органов-мишеней у больных АГ является гипертрофия ЛЖ. Она диагностируется у 84,44 % мужчин и 86,79 % женщин. При этом на моделирование сердца оказывают влияние ФР и гематологические показатели. С возрастом у мужчин снижается амплитуда раскрытия аортального клапана, а под влиянием повышенного уровня общего холестерина и ЛПНП увеличивается показатель диаметра аорты, что отражает у них дегенеративные изменения аортального клапана и аорты. Давность заболевания влияла на ремоделирование левого и правого предсердия как у мужчин, так и женщин, что объясняется воздействием АГ. При этом у последних отмечено дополнительное воздействие возраста и уровня СКФ, что можно считать половым признаком. В обоих случаях прямая корреляционная связь давности заболевания, возраста и обратная взаимосвязь с уровнем СКФ с параметрами размера и объема левого предсердия, размером правого предсердия отражает увеличение кровенаполнения в малом круге кровообращения и связанное с ним развитие сердечной недостаточности. Отмечено, что ремоделирование левого желудочка (конечно-диастолического объема ЛЖ, конечно-диастолического размера ЛЖ, фракции выброса ЛЖ, толщины зад-

ней стенки ЛЖ) у мужчин происходит под воздействием увеличения давности заболевания, уровня ЛПНП, числа тромбоцитов, числа сегментоядерных лейкоцитов, снижения числа эритроцитов и концентрации гемоглобина, количества моноцитов и базофилов. Увеличение их показателей свидетельствует о развитии атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе. При этом у мужчин отмечается большее количество статистически значимых корреляционных взаимосвязей с показателями ЛПНП и периферической крови, чем у женщин, что, видимо, отражает более выраженные атеросклеротические изменения у первых. С повышением числа сегментоядерных лейкоцитов и концентрации гемоглобина у мужчин наблюдается снижение фракции выброса ЛЖ. Можно полагать, что наличие корреляционных связей между этими показателями у мужчин обуславливает наличие прогрессирующего атеросклеротического процесса в коронарных сосудах, аорте, клапанном аппарате. Активное участие эритроцитов и гемоглобина в ремоделировании сердца у мужчин соответствует усиленной работе миокарда и связанное с ней повышенное потребление и расходование кислорода, что также свидетельствует о преобладании у них увеличения работы сердца, связанное с перегрузкой давлением и повышением сопротивления, что соответствует увеличению постнагрузки на левое сердце. Перегрузка давлением, возникшая при повышенном АД и увеличение потребления кислорода при повышенном сопротивлении, приводит к ремоделированию сердца с утолщением стенок миокарда и развитием концентрической гипертрофии, что и наблюдается у обследованных больных в целом. У женщин отмечается увеличение диаметра аорты при повышении палочкоядерных лейкоцитов и эозинофилов в периферической крови, что указывает на активность лейкоцитарного и эозинофильного воспаления при атеросклерозе аорты. Ремоделирование левого желудочка у женщин наблюдается под влиянием увеличения давности заболевания, повышения концентрации триглицеридов, количества тромбоцитов и снижения уровня СКФ. Наличие взаимосвязи с тромбоцитами как у мужчин, так и женщин показывает повышение тромбообразования, вероятно, связанное с атеросклерозом сосудов, усилением коагуляционной способности и вязкости крови, что косвенно подтверждает готовность к воз-

никновению осложнений АГ (инфаркта миокарда, инсульта). Снижение уровня СКФ у женщин приводит к перегрузке кровеносного русла и сердца объемом циркулирующей крови, при этом отмечается статистически значимая обратная взаимосвязь уровня СКФ с показателем толщины задней стенки ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, объема левого предсердия, конечно-диастолического размера правого желудочка и СДЛА, избыточное наполнение ЛЖ приводит к усилению сокращения мышц миокарда, что характеризует увеличение преднагрузки слева.

Ремоделирование правого желудочка (размер правого желудочка, объем правого желудочка, толщина свободной стенки правого желудочка) у мужчин наблюдается под влиянием снижения содержания эритроцитов, гемоглобина, эозинофилов и числа сегментоядерных лейкоцитов, у женщин — уменьшения количества моноцитов, уровня СКФ и увеличения числа тромбоцитов. Показатель толщины межжелудочковой перегородки у мужчин увеличивается с повышением уровня общего холестерина и тромбоцитов при снижении количества эритроцитов и концентрации гемоглобина, у женщин — со снижением уровня СКФ. Ремоделирование диаметра легочной артерии и повышение СДЛА у мужчин происходит под влиянием увеличения количества ЛПНП, общего холестерина, уменьшения числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и количества палочкоядерных лейкоцитов, у женщин — снижения уровня общего холестерина, СКФ при повышении числа эритроцитов и возраста. Все это указывает на то, что в ремоделировании сердца при АГ принимают участие различные компоненты крови, такие как липиды, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, моноциты, концентрация гемоглобина, отмечается роль уровня СКФ, что обуславливает развитие и прогрессирование атеросклероза и вызывает перегрузку сердца давлением и объемом.

Увеличение показателя индекса массы миокарда у мужчин наблюдается при снижении содержания эритроцитов и гемоглобина, повышении числа тромбоцитов и лимфоцитов, у женщин — при повышении концентрации триглицеридов, что указывает на непосредственное участие элементов крови в ремоделировании сердца. При этом повышение индекса массы миокарда отражает усиленную нагрузку на

миокард давлением и объемом. Постоянное стремление к повышению АД и СДЛА у больных АГ держит миокард в длительном напряжении и повышенной нагрузке, что приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, предсердий и желудочков сердца и в целом к увеличению массы миокарда. Гипертрофия ЛЖ при АГ обусловлена перегрузкой давлением, длительное избыточное давление оказывает как непосредственное повреждающее действие на эритроциты, что провоцирует их преждевременную элиминацию из кровотока, так и вызывает повреждение почек, приводящее к снижению выработки эритропоэтина. Выявлено наличие прямой связи между СОЭ и толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, которая реализуется посредством активации провоспалительных изменений при повреждении сосудистых стенок длительно существующим повышенным давлением. Связь диаметра аорты с общим числом лейкоцитов и нейтрофилами у женщин, вероятно, вызвана воспалительными изменениями крови, возникающими под действием повреждения стенки аорты избыточным давлением.

Установлено, что длительное течение артериальной гипертонии приводит к ремоделированию сердца независимо от пола и возраста. При этом у женщин выявлены корреляционные связи объема камер сердца и толщины миокарда с возрастом, у мужчин с длительностью заболевания. Только у мужчин показатели ЭХОКГ связаны с липидным спектром и только у женщин с ИМТ и функцией почек.

У мужчин увеличение диаметров магистральных сосудов, размеров и объемов камер сердца и толщины его стенок наблюдалось при повышении уровня мочевины и креатинина, трансаминаз, билирубина и его фракций, что может свидетельствовать об ухудшении функции почек и печени у пациентов с длительно существующей гипертензией. У женщин увеличение диаметра аорты, толщины стенок ЛЖ, размера правого желудочка было связано с повышением уровней отдельных фракций билирубина, а также мочевины и креатинина, что также, как и у мужчин может говорить о нарушении функции печени и почек при артериальной гипертонии. Независимо от пола у больных АГ III стадии наблюдались изменения функции печени и почек при длительно существующей артериальной гипертонии. У мужчин имели место более сильные, однонаправленные связи с более высоким

уровнем статистической значимости, чем у женщин. Мы предполагаем, что данное различие связано с меньшей приверженностью к постоянной лекарственной терапии среди мужчин. Постоянный прием женщинами гипотензивных препаратов, вероятно в определенной степени нивелирует и искажает данные связи, снижая разрушающее воздействие персистирующего избыточного давления на данные системы органов.

Следующее гендерное различие у больных АГ III стадии касалось коморбидной патологии. У мужчин наблюдалась статистически значимая более низкая коморбидная отягощенность: всего 183 случая (4,1 заболевание на человека), против 257 случаев у женщин (4,9 заболевания на человека). Можно предположить, что отчасти данное различие может объясняться меньшей обращаемостью к специалистам среди мужчин и, следовательно, их меньшей обследованностью. Женщины имели в 1,2 раза более высокие шансы иметь коморбидную патологию, чем мужчины. Различие сохранялось при расчёте индекса коморбидности, который в среднем составил 5 баллов у мужчин и 6,4 балла у женщин. Максимальных значений он достигал у пациентов при наличии в анамнезе сочетания ОНМК и инфаркта миокарда.

Как у мужчин, так и у женщин преобладали болезни желудочно-кишечного тракта, затем сердечно-сосудистая патология и поражение нервной и эндокринной систем, однако последняя группа достоверно чаще встречалась среди женщин. Также имелась тенденция к большей распространенности поражений пищеварительной системы среди женщин, что может быть связано как с нерациональным питанием, избыточной массой тела и ожирением, так и с более высокой приверженностью к постоянному приему рекомендованных врачом препаратов. У таких пациенток статистически значимо чаще выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта, а именно хронический панкреатит и стеатоз. Частота патологий пищеварительной системы повышалась при приеме женщинами статинов и нитратов, снижалась при использовании комбинации ББ и ИАПФ. У мужчин при высокой приверженности чаще регистрировалась язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Статистически значимо больше у женщин была распространенность патологии эндокринной системы, включавшей хронический аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб и сахарный диабет. Шанс на выявление данных заболеваний был в 2,45 раза выше, а шанс выявления сахарного диабета в 3 раза выше, чем у мужчин. В связи с чем, можно полагать, что женщины чаще обследуются у врача.

Среди женщин в 2,4 раза чаще выявлялись заболевания нервной системы, в том числе хронической ишемии головного мозга и ОНМК. Данное различие достигло статистической значимости ($p = 0,04$), этот факт в сочетании с большей коморбидной отягощенностью, в том числе с более частым сахарным диабетом и более низкой СКФ требует выделения женщин с транзиторными ишемическими атаками и ОНМК в группу особого риска по развитию ХБП, ее агрессивному течению и присоединению патологии эндокринной и пищеварительной систем. Эти данные были подтверждены при построении линейной многофакторной модели, где ОНМК в анамнезе было связано с ухудшением почечной функции у женщин. Более того, для качественной, эффективной и как можно более ранней профилактики, эта группа должна включить и всех женщин с АГ и выявленными атеросклеротическими изменениями брахиоцефальных артерий.

Известно, что с возрастом наблюдаются инволюционные процессы во всех системах органов, и нами было установлено, что возраст коррелировал со многими показателями ФР у пациентов вне зависимости от пола, и выступал как самостоятельный ФР в отношении АГ. У мужчин с повышением возраста отмечено нарастание содержания прямого билирубина, что может быть связано с началом развития стеатоза печени. Однако нельзя исключать и другую причину его повышения, которая свидетельствует об антиоксидантной протекции билирубина на сердечно-сосудистую систему, доказанную в эксперименте [197], где авторы показали, что билирубин способен нарушать опосредованную VCAM-1-миграцию лейкоцитов (моноцитов и лимфоцитов) путем продуцирования внутриклеточных активных форм кислорода для перехода их в интиму сосудов, уменьшать количество гладких мышц в устье аорты и отложения ими коллагена, препятствовать прогрессированию бляшек, подавляя атерогенез в сосудистой стенке. Полученные

результаты согласовались с эпидемиологическими данными, которые демонстрировали, что при повышении билирубина отмечается снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нами отмечено, что снижение количества билирубина у больных приводит к увеличению общего числа лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, в свою очередь с повышением последних у мужчин нарастает концентрация АСТ. Кроме того, у них увеличение концентрации триглицеридов сопровождается повышением содержания общего и прямого билирубина.

У женщин также была выявлена связь показателей печени с липидным спектром крови, при этом увеличение концентрации прямого и непрямого билирубина приводило к повышению концентрации ЛПНП и снижению ЛПВП. Снижение уровня ЛПНП сопровождалось снижением концентрации АСТ, повышением содержания ЛПВП и АЛТ. Кроме того, у женщин уменьшение концентрации триглицеридов приводило к увеличению уровня общего белка, прямого билирубина, снижению трансаминаз. В этом случае нельзя исключить влияние гиполипидемической терапии, которую женщины получали чаще, чем мужчины. Таким образом, установлено, что взаимосвязь показателей функции печени и дислипидемии различается по половой принадлежности.

У женщин с увеличением возраста отмечено снижение содержания гемоглобина, общего числа лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, повышение показателя СОЭ и количества общего белка. Вероятно, у женщин причиной снижения числа лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов с возрастом было ухудшение иммунологического статуса. Только у женщин наблюдалась обратная взаимосвязь возраста с концентрацией гемоглобина крови. Тенденция к развитию анемии у них наблюдалась без выраженных клинических симптомов. Можно предположить, что угнетение лейкопоза и гемопоэза связано с алиментарными нарушениями, питанием не удовлетворяющим потребности организма в макро- и микроэлементах, причем у данной группы пациентов это связано как с избыточным, так и с недостаточным питанием. Женщины в целом имели более высокий ИМТ, но с повышением возраста у них выявлено его снижение. Следует отметить, что у женщин, как и у мужчин, были распространены заболевания желудочно-

кишечного тракта, при этом можно полагать, что анемия и снижение веса были результатом нарушения всасывания питательных веществ. У женщин с возрастом на гемопоз негативно влияет сниженная функции почек, поскольку у них отмечается более низкий уровень СКФ. Влияние показателей азотистого обмена на уровни гемоглобина и эритроцитов является закономерным следствием связи почек с эритропоэзом.

Установлено, что на снижение эритроцитов и гемоглобина крови оказывала влияние давность заболевания, повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, калия на фоне снижения СКФ. У мужчин снижение эритроцитов и гемоглобина наблюдалось при повышении концентрации общего холестерина и ЛПНП, снижении содержания ЛПВП и уровня СКФ, увеличении содержания мочевины и креатинина. Известно, что при нарушении липидного обмена в эритроцитах происходят структурные нарушения, они становятся более жесткими, функционально неполноценными и неспособными деформироваться при прохождении через сосуды микроциркуляторного русла, что объясняет их повышенное разрушение в печени и периферической крови. Кроме того, у мужчин уменьшение числа эритроцитов наблюдается при утолщении межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, повышении индекса массы миокарда, конечно-диастолического объема ЛЖ, размера правого желудочка, у женщин только при уменьшении диаметра легочной артерии. Разрушение эритроцитов в таком случае у мужчин могло быть связано с усилением преднагрузки, у женщин — постнагрузки, что относится к механической причине развития хронической анемии. Следует отметить, что снижение гемоглобина у мужчин наблюдалось при снижении веса, ИМТ и окружности талии. Можно полагать, что возникновение анемии у больных АГ III стадии имеет более сложный и длительный генез, и при этом имеет определенную зависимость от пола, ассоциированных и полиморбидных заболеваний.

Установлено, что с повышением возраста у мужчин также, как и у женщин, снижается вес и СКФ. При этом установлено гендерное различие, так, у мужчин с повышением возраста дополнительно увеличивается содержание глюкозы крови и уменьшается концентрация ЛПВП и триглицеридов, а также амплитуда раскры-

тия аортального клапана, по данным ЭХОКГ. Дисбаланс липидов со снижением антиатерогенной фракции, особенно в условиях повышения глюкозы, приводит к развитию и ускорению атеросклеротических процессов в сосудистом русле, а также прогрессированию дегенеративного стеноза аортального клапана, который во многом схож с атеросклерозом. У женщин, по мере старения, увеличивается размер и объем левого предсердия, размер правого предсердия и возрастает систолическое давление в легочной артерии. Все это значительно нарушает работу сердечно-сосудистой системы и косвенно доказывает влияние инволюционных изменений на системы органов, связанных с повышением возраста.

У пациентов мужского пола, выявлена положительная корреляция возраста с давностью заболевания, что подтверждает, прогрессирующее течение болезни, неразрывно связанное с повышением возраста. Обнаружено, что диагноз АГ раньше (среднем на 4 года) устанавливается женщинам, вполне возможно, что они чаще и раньше обращаются к врачу при первой симптоматике, при стабильном или нестабильном повышении АД, лучше следят за своим здоровьем, более ответственно подходят к проведению профосмотров и диспансеризации и более привержены к лечению. Увеличение давности заболевания прямо зависит от момента установления заболевания. При этом у мужчин, более позднее выявление АГ и ее прогрессирование до III стадии означает, что она либо развивается быстрее, либо у них протекает более злокачественно и быстрее возникают ассоциированные заболевания, или мужчины обращаются к врачу намного позднее, игнорируя первые признаки АГ, и она диагностируется уже на поздней стадии. У мужчин и женщин с повышением давности заболевания увеличивался размер и объем левого предсердия. Только у мужчин увеличение давности заболевания приводило к увеличению конечно-диастолического объема ЛЖ, диаметра легочной артерии, размера правого предсердия, а у женщин — к росту толщины задней стенки ЛЖ и снижению числа эритроцитов и концентрации гемоглобина. Связь снижения показателей эритроцитов и гемоглобина с давностью заболевания у женщин может косвенно отражать повреждение почек, связанное с течением АГ.

Возраст и длительность заболевания оказывают инволюционное влияние на сердце, независимо от пола пациента. Это предположение находит подтверждение, так у женщин отмечались более распространенные связи показателей размеров и объемов камер сердца с возрастом, нежели с длительностью заболевания, у мужчин наоборот. Только у женщин отмечался синергизм в воздействии старения и длительной артериальной гипертензии на развитие анемии. Только у мужчин с возрастом выявлялись связи дислипидемии, жирового гепатоза и прогрессирования атеросклеротических изменений. В тоже время среди обследованных женщин, как и в общей популяции, отмечалась более высокая приверженность к постоянной лекарственной гипотензивной и гиполипидемической терапии, чем среди мужчин, что позволяет уменьшить негативное воздействие АГ на сердце и другие органы-мишени, замедлить прогрессирование атеросклеротических процессов. Таким образом, на первый план у женщин выходят инволюционные изменения, и они в совокупности ухудшают течение АГ, способствуют ее прогрессированию. Учитывая все это, можно полагать, что, независимо от пола, АГ является возраст-ассоциированной болезнью.

Полученные результаты подтвердили, что у большей части женщин имеется метаболический синдром, при этом у них он проявляется АГ, сахарным диабетом, ожирением, гиперлипидемией и нарушением функции почек. В связи с чем, компонентом комплекса инволюционных изменений, на наш взгляд следует считать метаболический синдром. Метаболический синдром был выявлен у 24,4 % мужчин с III стадией артериальной гипертензии и у 47,2 % женщин, отмеченное различие статистически значимо. Самой частой комбинацией критериев было сочетание абдоминального ожирения с артериальной гипертензией. Среди женщин чаще, чем среди мужчин регистрировалось снижение ЛПНП и нарушение углеводного обмена. По-видимому, такая широкая распространенность синдрома среди женщин объясняется тем, что женщины в менопаузальном периоде относятся к группе риска по его развитию [142]. Преобладанием данного состояния в женской популяции отчасти может объяснить выявление у них более низкой СКФ, так как метаболический синдром включает ФР поражения почек: дисбаланс лептина и

адипонектина нарушающий функцию почек, дислипидемию, артериальную гипертензию, гиперальдостеронемию, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность [71]. Риск развития ХБП возрастает пропорционально увеличению количества компонентов метаболического синдрома [86].

Среди наших пациентов большинство отмечали регулярный прием показанных препаратов 78 (79,59 %) до поступления в стационар, как и в популяции, женщины отличались более высокой приверженностью, принимали лекарства 45 (84,91 % от их общего числа) женщин, против 33 (73,33 %) у мужчин. Нами был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена с двусторонним критерием значимости для выявления взаимосвязей между регулярностью приема препаратов и ФР, наличием поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, коморбидной патологии, а также показателями ЭХОКГ, клинического и биохимического анализов крови в зависимости от пола пациента. Как у мужчин, так и у женщин принимавших лекарственную терапию выявлена более низкая частота развития инфаркта миокарда, (соответственно $r = -0,319$, $p = 0,037$; $r = -0,304$, $p = 0,027$), при этом женщины реже подвергались процедуре стентирования ($r = -0,275$, $p = 0,046$). Отмечено, что у женщин с высоким уровнем приверженности к лечению чаще выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта ($r = 0,412$, $p = 0,002$), в частности хронический панкреатит ($r = 0,302$, $p = 0,028$), стеатоз ($r = 0,315$, $p = 0,022$). Также у приверженных к терапии женщин выявлена большая толщина задней стенки левого желудочка ($r = 0,313$, $p = 0,032$) и более высокий индекс массы миокарда левого желудочка ($r = 0,379$, $p = 0,011$), что может говорить о позднем начале регулярной лекарственной терапии, только при манифестации серьезных клинических симптомов. У женщин, принимавших препараты, регистрируется более низкий уровень частоты сердечных сокращений ($r = -0,348$, $p = 0,011$), что может являться как благоприятным признаком, при снижении уровня артериального давления, так и свидетельствовать о добавлении к терапии ББ после развития стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда. Снижение уровня системного воспаления подтверждает более низкий уровень лейкоцитов ($r = -0,295$, $p = 0,034$), в частности

сегментоядерных нейтрофилов ($r = -0,348$, $p = 0,014$) среди женщин с высокой приверженностью к терапии.

Также при проведении корреляционного анализа мы затронули тему взаимного влияния между лекарственной терапией и функцией почек. У женщин выявлена отрицательная корреляционная связь между СКФ по формуле СКD-EPI ($r = -0,351$, $p = 0,011$), по формуле MDRD ($r = -0,374$, $p = 0,006$) и приемом оральных антикоагулянтов, прямая корреляция между СКФ по формуле СКD-EPI и приемом ББ ($r = 0,293$, $p = 0,035$), уровнем мочевины крови и приемом диуретиков ($r = 0,303$, $p = 0,038$), уровнем СКФ по формуле СКD-EPI и количеством принимаемых препаратов ($r = -0,305$, $p = 0,029$).

Полученные результаты позволили определить клинический профиль мужчин с АГ III стадии, который включил больных со средним возрастом равным $63,58 \pm 9,12$ года, давностью заболевания — $12,21 \pm 8,44$ года, подверженностью к табакокурению (42,22 % от числа всех мужчин), не знающих семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, с избыточным весом, дислипидемией (48,88 %) с повышенным содержанием общего холестерина, гипертрофией ЛЖ (84,44 %). У них с повышением возраста закономерно отмечается увеличение давности заболевания, концентрации глюкозы крови и прямого билирубина, снижение веса, уровня СКФ, ЛПВП, триглицеридов. С увеличением длительности заболевания наблюдается ремоделирование сердца, увеличиваются показатели размера левого предсердия, объема левого предсердия, объема ЛЖ, размера правого предсердия, диаметр легочной артерии. С увеличением веса наблюдается увеличение ИМТ, окружности талии, уровня ЛПВП и снижение содержания глюкозы крови. В свою очередь увеличение ИМТ, окружности талии и триглицеридов сопровождается уменьшением концентрации глюкозы крови. Дислипидемия проявляется увеличением общего холестерина и ЛПНП, которой сопутствует снижение уровня СКФ, увеличение показателя диаметра аорты и диаметра легочной артерии. При этом повышение ЛПНП сопровождается увеличением толщины задней стенки ЛЖ, показателя конечно-диастолического размера ЛЖ, систолического давления в легочной артерии. Кроме того, со снижением уровня СКФ уменьшается концентрация гемоглобина.

При исследовании установлено, что клинический профиль женщин с АГ III стадии включает больных со средним возрастом $65,19 \pm 10,02$ лет (по сравнению с мужчинами не различается), давностью заболевания выше таковой у мужчин на 4 года и составляющей $16,1 \pm 10,27$ года, хорошо знакомых с семейным анамнезом, имеющих ожирение I степени, при этом у половины из них отмечается повышение глюкозы крови, дислипидемия с повышением общего холестерина и ЛПНП, гипертрофия ЛЖ и ниже уровень СКФ. С повышением возраста наблюдается снижение уровня СКФ, веса, содержания общего белка, концентрации гемоглобина, числа палочкоядерных лейкоцитов и показателя СОЭ. С увеличением длительности заболевания у женщин отмечается снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина, возрастание параметров размера левого предсердия, объема левого предсердия, размера правого предсердия, толщины задней стенки ЛЖ. Вес и липиды у них прямо взаимно коррелируют. При этом с увеличением ЛПВП и уменьшением триглицеридов в крови снижается диастолическое АД. С повышением коэффициента атерогенности концентрация глюкозы возрастает, при увеличении уровня общего билирубина и числа лейкоцитов снижается. С увеличением содержания общего холестерина увеличивается диаметр легочной артерии. С уменьшением уровня СКФ увеличивается объем левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ, конечно-диастолический размер правого желудочка, показатель систолического давления легочной артерии.

Можно полагать, что одинаковое направление корреляционной связи между одинаковыми показателями у мужчин и женщин отражает влияние АГ, при этом разнонаправленная взаимосвязь между одинаковыми показателями у мужчин и женщин или одинаково направленная взаимосвязь между различными показателями у них доказывает наличие половых различий.

Таким образом, у больных АГ III стадии на фоне лекарственной терапии все ФР, особенно возраст и давность заболевания, гематологические показатели, несмотря на то, что находятся в физиологических пределах, постоянно и длительно продолжают быть разнонаправленно взаимосвязанными с параметрами ЭХОКГ и приводят к дальнейшему ремоделированию сердца, прогрессированию АГ и разви-

тию осложнений. При этом разработка интегрально-комплексного подхода к клиническому профилю больного АГ по полу позволяет проводить рано и своевременно прогноз ассоциированных состояний, коморбидных заболеваний, держать на контроле состояние систем органов и лекарственную терапию.

Для оценки значимости влияний на СКФ в зависимости от пола пациента, нами было выполнено построение линейных моделей множественной регрессии. Уровень креатинина крови являлся важным и неотъемлемым фактором, как для мужчин, так и у женщин, с его возрастанием СКФ снижалась. Также у женщин снижение СКФ происходило при повышении СДЛА, что свидетельствует о тенденции к застою в малом круге кровообращения и еще раз подчеркивает тесную функциональную связь почечной и сердечно-сосудистой систем. О вкладе системного воспаления говорит уменьшение СКФ при росте в периферической крови числа палочко-ядерных нейтрофилов и их процентного соотношения в лейкоцитарной формуле. СКФ возрастала при повышении частоты сердечных сокращений, вероятно являясь компенсаторной реакцией на объемную перегрузку. Благоприятным фактором служило отсутствие ОНМК в анамнезе женщины, при его наличии функция почек оказывалась существенно нарушена. Отметим, что перенесенное ОНМК встречалось в 2 раза чаще в анамнезе у женщин, что может служить одной из причин выявления у них более низкой СКФ.

У мужчин следующим по значимости после креатинина предиктором была степень регургитации на клапане легочной артерии, вероятно она отражает тяжесть застойных явлений в малом круге кровообращения, связанных с прогрессированием сердечной недостаточности, положительное влияние данного параметра модели может объясняться назначением массивной диуретической терапии у таких пациентов, что подтверждается выявлением у мужчин прямой корреляционной связи между уровнем СКФ и приемом мочегонных препаратов. При повышении уровня глюкозы крови у мужчин происходило снижение скорости клубочковой фильтрации, что согласуется с токсическим воздействием глюкозы на почки. Функция почек у мужчин также снижалась при увеличении показателя скорости оседания эритроцитов, что косвенно свидетельствует о вкладе воспалительных

явлений в данные процессы. Негативно влияла на фильтрационную способность и длительность заболевания АГ, ее значительный вклад именно у мужчин может объясняться более низкой приверженностью к приему лекарственных средств и как следствие, худшим контролем над АД, которое в свою очередь приводит у них к повреждению почек. Полученные результаты подтверждают значительные различия в генезе формирования и прогрессирования хронической болезни почек у мужчин и женщин с артериальной гипертонией III стадии.

Таким образом, результаты исследования показали, что ФР у пациентов с АГ III стадии имеют различия по половому признаку и разнонаправленные взаимосвязи между собой, с ассоциированными состояниями, коморбидной патологией, лабораторно-инструментальными данными, лекарственной терапией, при этом некоторые из них могут являться прогностическими предикторами в развитии заболеваний со стороны органов-мишеней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ имеет широкую распространенность и недостаточную приверженность к ее лечению среди населения России. АГ достаточно хорошо изучена, исследованы ее факторы риска, выделены категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от летальности в течение ближайших 10 лет. Основы диагностики и лечения АГ четко зафиксированы в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов, Европейского и Американского общества кардиологов. При этом главной стратегией в терапии больных АГ является непрерывная и длительная лекарственная терапия, конечной целью которой служит профилактика осложнений, улучшение качества жизни и прогноза. Однако, в настоящее время более 20 % больных АГ не знают о своей болезни, а более 34 % женщин и 58 % мужчин не принимают гипотензивную терапию [110]. В связи с этим диагностируется АГ не в начальной стадии, а значительно позже, в более старшем возрасте с различной сопутствующей патологией. У больных наблюдается наличие большого количества ФР и их комбинаций, которые быстро приводят к поражению органов-мишеней и к связанным с ними различным осложнениям.

В доступной литературе отмечается разрозненный не систематический подход к изучению различий и взаимосвязи ФР у больных АГ III стадией по половому признаку. В связи с этим была поставлена цель — изучить частоту, выраженность и взаимосвязь факторов риска у больных АГ III стадии в зависимости от пола с учетом ассоциированных клинических состояний, сопутствующей патологии, лабораторно-инструментальных данных, лекарственной терапии с использованием метода математического моделирования.

Решено было представить взаимосвязи ФР между собой, с гематологическими показателями периферической крови, функции печени и почек, параметрами ЭХОКГ у больных АГ III стадии в зависимости от пола с

учетом ассоциированных состояний, сопутствующей патологии, лабораторно-инструментальных данных и лекарственной терапии. Особенностью группы больных АГ III стадии явилось наличие у всех пациентов различных форм ИБС. При этом микроваскулярный тип стенокардии статистически значимо чаще выявлялся у женщин (8; 15,09 % от числа женщин), чем у мужчин (1; 2,22 %, от числа мужчин), атеросклероз коронарных сосудов при проведении коронароангиографии подтвержден у 34 (75,56 %) мужчин и у 27 (50,94 %) женщин ($p = 0,021$), перенесенный инфаркт миокарда у мужчин и женщин отмечался одинаково часто (соответственно 23; 51,0 % и 20; 37,7 %).

Было выявлено, что у мужчин АГ III стадии диагностируется позднее, чем у женщин, они в 3,2 раза чаще подвержены табакокурению, имеют избыточный вес и ХБП 2 стадии. Напротив, у женщин чаще отмечено ожирение 1 степени, повышение окружности талии и концентрации глюкозы в крови. Выявлена взаимосвязь между показателями ФР, так у мужчин статистически значимо возраст прямо коррелировал с длительностью заболевания, концентрацией глюкозы крови и обратно с показателем веса, уровнем ЛПВП, триглицеридов, СКФ по формуле СКД EPI. Вес, коэффициент ИМТ, окружность талии ($p = 0,01$) статистически значимо обратно были взаимосвязаны с концентрацией глюкозы. Концентрация общего холестерина и ЛПНП статистически значимо обратно ассоциировала с уровнем СКФ по формуле СКД EPI. У женщин обнаружен меньший спектр корреляции ФР между собой. У них при повышении возраста снижался уровень СКФ (по формуле СКД-EPI) и вес. Полученные результаты подтверждают, что при АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС показатели ФР ассоциируют между собой и различаются по полу. При этом взаимосвязь показателей с возрастом косвенно отражает инволюционные изменения в организме. Кроме того, следует отметить, что комбинации ФР, именно, избыточный вес, ожирение, повышение ИМТ, уровень холестерина и глюкозы крови, табакокурение характерны как для АГ, так и ассоциированных и сопутствующих заболеваний.

Отмечено, что женщины в 2,4 раза чаще переносят ОНМК, 2,6 раза – сахарный диабет 2 типа, 2,8 раза – эндокринную патологию в целом, 3,1 раза – метаболический синдром, 3,3 раза – ХБП 3 стадии, при этом 3б стадию имеют только женщины. Установлено, что индекс полиморбидности в целом у пациентов возрастает при наличии ассоциированных заболеваний. Частота сопутствующих заболеваний значительно выше отмечена у женщин, 4,9 случая болезни у одного пациента, у мужчин — 4,1 случая. Среди полиморбидной патологии у обоих полов чаще выявляется патология со стороны желудочно-кишечного тракта, однако у мужчин чаще обнаруживается язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, у женщин желчнокаменная болезнь и стеатогепатоз, хронический панкреатит. У женщин выше индекс полиморбидности и смертность в течение года при АГ в целом, при сочетании АГ с инфарктом миокарда, 10-летняя выживаемость ниже по отношению к мужчинам.

Метаболический синдром статистически значимо чаще диагностируется у женщин ($p = 0,001$). При этом установлено, что полный метаболический синдром (основной критерий и два дополнительных) выявляется преимущественно у женщин ($p = 0,001$). Основной критерий и 4 дополнительных критерия были выявлены только у женщин. Отмечено, что при метаболическом синдроме у всех женщин и мужчин обнаруживается повышенная окружность талии и уровень АД. Повышенная концентрация ЛПНП значительно чаще наблюдается у женщин ($p = 0,001$). Увеличение триглицеридов крови статистически значимо чаще регистрируется у мужчин ($p = 0,007$). Комбинированное нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, сахарный диабет 2 типа) было выявлено одинаково часто у мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

У мужчин наблюдается связанное с возрастом уменьшение раскрытия аортального клапана, вероятно дегенеративного характера. С увеличением длительности воздействия на сердце повышенного давления увеличиваются объемы и размеры камер как левой, так и правой половины сердца. Вызывает интерес выявленная только у мужчин связь липидного спектра крови с диаметром аорты, вероятно объясняемая ее атеросклеротическими изменениями. Также отмечаются вза-

имозависимости толщины стенок ЛЖ и уровней общего холестерина и ЛПНП, что объясняется фактом развития нарушений липидного обмена при АГ.

У женщин отмечались более распространенные связи размера и объемов камер сердца с возрастом, нежели с длительностью заболевания, что говорит о большой роли инволюционных изменений в данных процессах. Кроме того, у женщин отмечен в 2 раза чаще стеноз аортального клапана, не исключено, что вклад в склерозирование аортального клапана вносит гипергликемия и более высокая частота сахарного диабета. В тоже время среди исследованных женщин, как и в популяции отмечалась более высокая приверженность к лекарственной гипотензивной терапии, чем среди мужчин, что вероятно позволяет несколько уменьшить воздействие перегрузки давлением на сердце. Только у женщин выявлена взаимосвязь ИМТ и толщины стенок ЛЖ, что может говорить о участии возрастающей нагрузки на сердце при повышении веса тела. При снижении СКФ увеличивались объемы и размеры левых камер сердца, и толщина их миокарда, связанные с объемной перегрузкой.

Отмечено, что у мужчин показатели систолического и диастолического АД статистически значимо коррелировали прямо с величиной фракции выброса, у женщин только диастолическое АД и у последних диастолическое АД отрицательно ассоциировало с концентрацией ЛПВП.

Показанная лекарственная терапия у мужчин и женщин не различалась до поступления в стационар и при выписке, но при этом имела свои особенности и также дополняла общий клинический профиль больных по полу, поскольку были выявлены взаимосвязи с ФР, гематологическими показателями и ЭХОКГ. Высокая приверженность к лечению у мужчин сопровождалась более частым выявлением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, заболеваний мочевыводящей системы и ХБП. Кроме того, у таких больных было выше количество базофилов и меньше концентрация АСТ и АЛТ, меньше показатель толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, реже наблюдался инфаркт миокарда.

У женщин при высокой приверженности к лечению также чаще диагностировали болезни желудочно-кишечного тракта, хронический панкреатит, стеатоз

печени, при этом отмечали утолщение задней стенки ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, урежение частоты инфаркта миокарда и сердечных сокращений, уменьшение числа лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов. Высокую приверженность к лечению как у мужчин, так и у женщин обуславливало наличие стенокардии и фибрилляции предсердий.

Наряду с приверженностью к лекарственной терапии была отмечена статистически значимая взаимосвязь некоторых лекарственных препаратов с заболеваниями систем органов. У мужчин применение оральных антикоагулянтов сопровождалось снижением частоты желчнокаменной болезни, прием аторвастатина вызывал учащение диагностики хронического панкреатита. Наиболее часто лекарственные препараты взаимодействовали с мочевыводящей системой. Применение БКК и нитратов приводило к увеличению заболеваний этой системы, напротив, прием ИАПФ уменьшал их частоту, а сочетание ИАПФ и ББ повышало обращаемость больных с болезнями мочевых путей и почек. Применение антиагрегантов, нитратов, гастропротекторов снижало уровень СКФ, прием оральных антикоагулянтов и ИАПФ повышал. Концентрация креатинина увеличивалась при применении антиагрегантов, уменьшалась при приеме оральных антикоагулянтов. Уменьшение протеинурии наблюдалось с приемом диуретиков и гипотензивных препаратов.

У женщин была несколько иная картина. Применение статинов и нитратов у них сопровождалось увеличением частоты заболеваний желудочно-кишечного тракта, гастритов и гастродуоденитов. При приеме антиагрегантов уменьшалась частота выявления желчнокаменной болезни и при их сочетании с ББ и ИАПФ снижались заболевания пищеварительного тракта в целом, гастритов и гастродуоденитов. Уровень СКФ повышался с приемом ББ, диуретиков и уменьшался с увеличением количества препаратов и оральных антикоагулянтов.

С использованием математической модели установлено, что у мужчин и женщин на уровень СКФ оказывают влияние различные факторы. У мужчин, помимо креатинина, имели значение степень регургитации на клапане легочной артерии, уровень глюкозы крови, показатель СОЭ, длительность заболевания АГ. У женщин, помимо содержания креатинина, самыми значимыми были показатели

систолического давления в легочной артерии, частота сердечных сокращений за 1 минуту, отсутствие ОНМК в анамнезе, содержание палочкоядерных лейкоцитов в крови. Все выявленные факторы независимо друг от друга статистически значимо влияли на снижение уровня СКФ. Установлено, что одним из независимых факторов снижения СКФ у женщин является перенесенное ОНМК, что позволяет гипотетически отнести таких женщин в группу риска прогрессирования ХБП. Независимый фактор как длительность заболевания АГ у мужчин, тесно ассоциирующий со снижением СКФ, предполагает осуществлять более частый контроль за уровнем СКФ.

Следует отметить влияние возраста на многие показатели ФР, на наличие ассоциированных состояний и сопутствующих заболеваний, на высокий индекс полиморбидности, результаты гематологических и эхокардиографических исследований, взаимосвязь лекарственной терапии с болезнями систем органов.

Таким образом, проведенная интегрально-комплексная оценка клинического профиля больного АГ III стадии показала, что в зависимости от пола пациента, она характеризуется различиями в отношении ФР, направления и силы их взаимосвязей между собой, с гематологическими показателями и эхокардиографическими параметрами, наличием и частотой ассоциированных состояний, полиморбидной патологией. Полученные корреляции наглядно продемонстрировали, что АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующими заболеваниями представляет собой совокупность взаимосвязанных хронических патологических процессов со стороны всех систем организма.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Планируется более глубокое и детальное изучение взаимосвязей комбинаций ФР при АГ для разработки мероприятий профилактического направления в отношении развития ассоциированных состояний, возникновения коморбидных заболеваний. Так же на наш взгляд, есть потенциал для глубокого изучения при-

чинно-следственной связи между ФР, а также их комбинаций с развитием полиморбидной патологии у больных АГ III стадии.

Предполагается исследование влияния монотерапии, комбинированной терапии и сочетаний лекарственных препаратов на взаимосвязи ФР и развитие сопутствующих болезней, поскольку установлено, что лекарственная терапия участвует в возникновении и поддержании сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин с АГ III стадии и неясно, это проявление побочных реакций или индукция полиморбидных заболеваний, взаимосвязанных с ФР.

Вызывает интерес исследование взаимосвязи уровня билирубина с ФР, гематологическими показателями и параметрами ЭХОКГ. Все это требует продолжения исследования и научного объяснения.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующей патологией по отношению к мужчинам заболевание диагностируется раньше, у них отмечается ожирение I степени, повышение концентрации глюкозы крови, чаще выявляется сахарный диабет, метаболический синдром, ХБП 2–3 стадии, у последних — выше частота табакокурения, наблюдается избыточный вес, ХБП 2 стадии.

2. Комбинации ассоциированных состояний и различной полиморбидной патологии для всех больных АГ III стадии являются общими, среди них на 1 месте по частоте находятся болезни желудочно-кишечного тракта. У женщин выше, чем у мужчин, индекс полиморбидности при АГ в целом на 1,39 балла и в сочетании АГ с перенесенным инфарктом миокарда на 1,05 балла, также выше расчет прогнозируемых показателей смертности (соответственно на 3,06% и 6,7%) и выживаемости (соответственно на 2,53% и 2,0%) за 10 лет.

3. У 14,8 % больных АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС выявляется анемия, прямо ассоциированная с уровнем СКФ и обратно с содержанием липидов крови, у мужчин при этом отмечается снижение коэффициента ИМТ, табакокурение, у женщин выше возраст, длительность

заболевания, коэффициент ИМТ и концентрация глюкозы крови, что подтверждает более сложный генез анемии.

4. Установлено, что при АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС параметры ЭХОКГ, именно, размер левого и правого предсердия, объем левого предсердия и левого желудочка, диаметр легочной артерии у мужчин статистически значимо прямо коррелируют с длительностью АГ, диаметром аорты и легочного ствола, гиперхолестеринемией; у женщин показатели размера правого и левого предсердия, объема левого предсердия, систолического давления в легочной артерии статистически значимо прямо коррелируют с возрастом; размер и объем левого предсердия, толщина задней стенки левого желудочка с длительностью АГ; объем левого предсердия, размер правого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка — обратно с уровнем СКФ.

5. При высокой приверженности к лекарственной терапии у мужчин чаще диагностируется язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, при применении аторвастатина выше частота хронического панкреатита, у женщин чаще выявляется хронический панкреатит, стеатоз печени, а при терапии статинами выше частота гастритов, дуоденитов, заболеваний желудочно-кишечного тракта в целом.

6. Построенные многофакторные математические модели для мужчин и женщин с АГ III стадии в сочетании с различными формами ИБС и сопутствующей патологией выявили факторы, которые независимо друг от друга ассоциируют со снижением СКФ и различаются по полу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать врачам — кардиологам и терапевтам поликлиник и стационаров проводить прицельный и тщательный опрос для выявления сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у больных АГ III стадии в сочетании с ИБС при наличии показаний направлять таких пациентов на консультацию к гастроэнтерологу для своевременного выявления заболеваний пищеварительного тракта.

2. Рекомендовать пересмотр терапии аторвастатином у мужчин при диагностике у них хронического панкреатита, у женщин при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

3. Рекомендовать дообследование пациентам с АГ III стадии в сочетании с ИБС при повышении окружности талии: тест толерантности к глюкозе, расширенный липидный профиль, для исключения других компонентов метаболического синдрома.

4. Рекомендовать консультацию бариатрического хирурга пациентам АГ III стадии при неэффективности консервативного лечения ожирения.

5. При возрастании значений выявленных независимых факторов снижения уровня СКФ, в том числе увеличение длительности АГ у мужчин и наличие ОНМК в анамнезе у женщин, рекомендовать проведение регулярного контроля СКФ для своевременного выявления прогрессирования ХБП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АГТ	– антигипертензивная терапия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ББ	– бета-адреноблокаторы
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
БРА	– блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ТЗСЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ФР	– факторы риска
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХОКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 4. — С. 101–161. — doi:10.15829/1560-4071-2020-3839.
2. Абдрахманова, А. И. Практические аспекты сочетания безболевого ишемии миокарда с артериальной гипертензией / А. И. Абдрахманова, Н. А. Цибульский, Э. Б. Фролова. — Текст : непосредственный // Практическая медицина. — 2019. — Т. 17, № 2. — С. 11-14. — DOI: 10.32000/2072-1757-2019-2-11-14.
3. Айсанов, З. Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность / З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин, Е. Н. Калманова. — Текст : непосредственный // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 8S. — С. 24-36.
4. Акабаева, В. К. Анализ результатов исследования лиц молодого возраста с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца / В. К. Акабаева. — Текст : непосредственный // Сборник материалов XIV Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений» (14-15.03.2018). — Москва, 20187. — С. 7-8.
5. Алексеенко, С. Н. Профилактика заболеваний : учебное пособие / С. Н. Алексеенко, Е. В. Дробот. — М. : Изд. дом Акад. естествознания, 2015. — 449 с. : ил. — ISBN 978-5-91327-352-9. — Текст : непосредственный.
6. Анализ роли артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена в развитии и прогрессировании хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью / О.Н. Сигитова, Р.Р. Шарипова, Т.Ю. Ким, [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, № 4. — С. 58-65.
7. Артериальная гипертензия и кардиометаболическая коморбидность у пациентов с различным уровнем глюкозы крови в недиабетическом диапазоне / И. В. Друк, М. М. Ибрагимова, Д. В. Блажко, [и др.]. — Текст : непосредственный // Арте-

- риальная гипертензия. — 2020. — Т. 26, № 2. — С. 219-229. — doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-219-229.
8. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа: ведение больных с коморбидным состоянием / Т. В. Мехтиев, М. Н. Мамедов, С. Х. Мехтиев, [и др.]. — Текст : непосредственный // Сборник материалов VIII Международного форума кардиологов и терапевтов (27-29.03.2019). — Москва, 2019. — С. 103-105.
 9. Артериальная гипертензия как фактор риска тромбоэмболических осложнений у лиц, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий / Л. В. Белокрылова, А. А. Пушников, С. Ю. Волкова, Д. Н. Исакова. — Текст : непосредственный // Сборник материалов XIII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема» (22-24.03.2017). — Москва, 2017. — С. 68.
 10. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 3. — С. 149–218. — DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
 11. Артериальная гипертензия в Рязанской области: данные третьего среза исследования ЭПОХА / Е. А. Смирнова, Ю. В. Тереховская, А. А. Молодцова, С. С. Якушин. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 6. — С. 49-53. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-49-53>
 12. Артериальная гипертензия среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.]. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 4–14. — <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
 13. Артериальная гипертензия у женщин репродуктивного возраста / Е. А. Прохорович, О. Н. Ткачева, А. Н. Адаменко, А. Ю. Шумбутова. — Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 20. — С. 1440-1442.

14. Арутюнова, Г. П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов / Г. П. Арутюнов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 608 с. : ил. — ISBN 978-5-9704-3356-0. — Текст : непосредственный.
15. Аспекты выбора препаратов при лечении артериальной гипертензии / Г. А. Джумаева, М. Р. Рахматова, В. З. Жалолова, [и др.]. — Текст : электронный // Биология и интегративная медицина. — 2020. — № 4. — С. 58-71. — URL: <http://integmed.uz/files/4n2020.pdf> (дата обращения: 15.12.2020).
16. Балукова, Е. В. Клиническое значение поражения печени при метаболическом синдроме / Е. В. Балукова. — Текст : непосредственный // Медицинский совет. — 2012. — № 9. — С. 87-90.
17. Баркова, Ю. В. Особенности артериальной гипертензии у женщин / Ю. В. Баркова. — Текст : непосредственный // Студенческий вестник. — 2019. — № 29 (79), Ч. 1. — С. 71-72.
18. Белюк, Н. С. Факторы риска развития фибрилляции предсердий / Н. С. Белюк, В. А. Снежицкий. — Текст : непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2020. — Т. 18, № 1. — С. 73-78. — <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-1-73-78>.
19. Бета-адреноблокаторы и ренопротекция: возможности карведилола / И. Т. Муркамилов, И. С. Сабилов, В. В. Фомин, Ф. А. Юсупов. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 3. — С. 422-426. — DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-422-426>.
20. Болотова, Е. В. Гендерно-возрастные особенности распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в сельской популяции Краснодарского края / Е. В. Болотова, И. В. Самородская, И. М. Комиссарова. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 47-52. — <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-47-52>
21. Бритов, А. Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца / Н. А. Бритов. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. —

2016. — Т. 12, № 2. — С. 234-238. — DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-234-238>
22. Бутрова, С. А. Лечение ожирения: современные аспекты. / С. А. Бутрова, А. А. Плохая. — Текст : непосредственный // РМЖ. — 2001. — № 24. — С. 1140.
23. Быкова, А. А. Факторы риска у больных ишемическим инсультом по данным госпитального регистра в городе Нальчик / А. А. Быкова, В. М. Алифирова, Н. Г. Бразовская. — Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2019. — № 2. — С. 34-41. — DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-34-41.
24. Василькова, Т. Кардиореспираторные нарушения, цитокиновый дисбаланс и когнитивная дисфункция при ХОБЛ в сочетании с гипертонической болезнью на фоне ожирения / Т. Василькова, Ю. Рыбина, В. Колпаков. — Текст : непосредственный // Врач. — 2018. — № 4. — С. 3-8. — <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-04-01>.
25. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и субклинических маркеров функционально-структурных сосудистых нарушений / А. М. Калинина, А. С. Парфёнов, Н. В. Кондратьева [и др.]. — Текст : непосредственный // Профилактическая медицина. — 2014. — Т. 17, №3. — С. 11-17.
26. Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, И. А. Мерай, О. И. Лукина. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 3. — С. 370–377. — DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-370-377>.
27. Воронин, С. В. Полиморбидность: определение, классификации, распространенность, методы оценки и практическое значение. / С. В. Воронин, Д. В. Черкашин., И. В. Бершева. — Текст : непосредственный // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2018. — Т. 4, № 64. — С. 243-249.
28. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия. / К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, В. В. Фомин, [и

- др.]. — Текст : непосредственный // Клинический журнал. — 2018. — Т. 96, №4. — С. 314-320. — DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320>.
29. Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. — FR, 2020. — URL : https://www.who.int/topics/risk_factors/ru/ (дата обращения 26.09.2020). — Текст. Изображение : электронный.
30. Гендерно-возрастные особенности электрофизиологического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией / Р. Х. Гимаев, В. И. Рузов, В. А. Разин, Е. Е. Юдина. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 57 — 64. — DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-1-57-64.
31. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, М. В. Лопухина, Е. Е. Павлеева. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2018. — Т. 23, № 9. — С. 77-88. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-77-88>.
32. Гиперурикемия — как фактор сердечно-сосудистого риска / Ю. И. Гринштейн, В. В. Шабалин, Р. Р. Руф, [и др.]. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 146, № 6. — С. 86-91. — <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-86-91>.
33. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Б. А. Сидоренко, А. А. Голикова, И. К. Иосава, [и др.]. — Текст : непосредственный // Клинический вестник. — 2015. — № 4. — С. 135-138. 183.
34. Глезер, М. Г. Артериальная гипертензия: особенности течения и лечения у женщин / М. Г. Глезер. — Текст : непосредственный // Лечебное дело. — 2013. — № 1. — С. 33 — 41.
35. Голованова, Е. Д. Пациенты с полиморбидностью и старческой астенией - особенности медикаментозной терапии / Е. Д. Голованова // Клиническая геронтология. — 2019. — Т. 25. — № 7-8. — С. 39-43. — DOI 10.26347/1607-2499201907-08039-043.

36. Григорьева, И. Н. Эпидемиология и коморбидность артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни / И. Н. Григорьева, Ю. И. Рагино, Т. И. Романова. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 6. — С. 143–148. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-143-148>.
37. Григорьева, Н. Ю. Возможности современной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, М. Е. Королёва, Е. С. Кузякин. — Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. — 2020. — № 3. — С. 14-17.
38. Григорьева, Н. Ю. Коморбидный пациент с артериальной гипертензией и ХОБЛ / Н. Ю. Григорьева. — Текст : непосредственный // Лечащий врач. — 2016. — № 7. — С. 24-27.
39. Гронтковская, А. В. Артериальная гипертензия как фактор риска внутрипредсердного тромбоза у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии / А. В. Гронтковская, Н. Н. Боровков, Н. В. Аминова. — Текст : непосредственный // Клиническая медицина. — 2016. — Т. 94, № 6. — С. 433-438.
40. Гямджян, К. А. Блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: поединок двух лидеров фармако-терапии сердечно-сосудистых заболеваний / К. А. Гямджян, М. Л. Максимов. — Текст : непосредственный // Фарматека. — 2013. — № 13. — С. 22-27.
41. Двойная блокада неприлизина и АТ1-ангиотензиновых рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии больных с артериальной гипертензией / О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В.В. Белянин, [и др.]. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2017. — Т. 26, № 6. — С. 498–506. — doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-498-506.
42. Дворецкий, Л. И. Ишемическая болезнь сердца у женщин / Л. И. Дворецкий, Н. Т. Гибрадзе, Н. А. Черкасова. — Текст : электронный // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — URL: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ishemicheskaya_bolezny_serdca_u_ghenschin/ (дата обращения: 15.02.2021).

43. Джаиани, Н. А. Выбор лизиноприла для терапии артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией / В. В. Фомин. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10, № 5. — С. 565-571.
44. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. — 2020. — Т. 38, № 1. — С. 7–42. — DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
45. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы / О. М. Драпкина, А. А. Яфарова. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 5. — С. 645-650. — DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650.
46. Емелина, Е. И. Современный выбор для пациентов с артериальной гипертензией: возможности новых антагонистов кальция III поколения / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2015. — Т. 11, № 5. — С. 535-542.
47. Желчнокаменная болезнь как клинический маркер метаболического синдрома / А. А. Свистунов, М. А. Осадчук, Н. В. Киреева, А. М. Осадчук. — Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15, № 3. — С. 3-8. — doi: 10.14341/OMET9553.
48. Жернакова, Ю. В. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями / Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова. — Текст : непосредственный // Системные гипертензии. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 36-42.
49. Ибрагимова, Х. И. Половые особенности регуляции артериального давления и лечения артериальной гипертензии / Х. И. Ибрагимова, С. Н. Маммаев, Д. А. Омарова. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2018. — Т. 24, № 3. — С. 303–308. — doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308.
50. Изучение жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от некоторых факторов риска и ассоциированных клинических состояний / Л. А. Хаишева, С. В. Шлык, А. С. Самакаев,

- [и др.]. — Текст : непосредственный // CardioСоматика. — 2019. — Т. 10, № 1. — С. 6 — 11. — DOI: 10.26442/22217185.2019.1.190187.
51. Ингибиторы АПФ: единство в многообразии / В. П. Вдовиченко, В. В. Гончарук, Т. А. Коршак, Г. М. Бронская. — Текст : непосредственный // Медицинские новости. — 2018. — № 1. — С. 73-76.
52. Инфаркт миокарда — особенности поражения коронарного русла и факторы риска у мужчин и женщин / А. М. Бейбалаева, М. Т. Кудаев, Т. А. Гаджиева, [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2019. — № 6. — С. 17-22. — DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16520.
53. Кавешников, В. С. Анализ факторов, ассоциированных с вероятностью приема гипотензивных препаратов в популяции больных артериальной гипертензией / В. С. Кавешников, В. Н. Серебрякова, И. А. Трубачева. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 6. — С. 73–77. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-73-77>.
54. Кавешников, В. С. Факторы, ассоциированные с вероятностью выявления артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста / В.С. Кавешников, В.Н. Серебрякова, И.А. Трубачева. — Текст : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2018. — Т. 7, № 4. — С. 6-14. — DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-6-14.
55. Кадохова, Л. А. Сердечно-сосудистый риск у больных СД 2 типа / Л. А. Кадохова, А. В. Калагова. — Текст : непосредственный // Наука и образование сегодня. — 2019. — № 8 (43). — С. 76-79.
56. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных : монография / Б. Г. Искендеров. — Пенза, 2014. — 180 с.: ил. — Текст : непосредственный.
57. Кардиоренальный синдром у пациентов с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности / А. О. Баландина, Т. А. Филатова, Е. А. Лопина, Р. А. Либис. — Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. — 2019. — № 3. — URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28829> (дата обращения: 28.10.2020).

58. Кардиоренальный синдром: хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек — причина или следствие / У. Ж. Рысбаев, Г. М. Имантаева, Г. О. Мунарбаева, [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2017. — № 3. — С. 46-49.
59. Карпов, Ю. А. Блокаторы кальциевых каналов при артериальной гипертензии и коморбидных состояниях / Ю. А. Карпов. — Текст : непосредственный // Атмосфера. Новости кардиологии. — 2020. — № 1. — С. 30–36. — DOI: 10.24411/2076-4189-2020-12202.
60. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2018: внедрение новых позиций в клиническую практику / Ю. А. Карпов. — Текст : непосредственный // Атмосфера. Новости кардиологии. — 2018. — № 3. — С. 30–38.
61. Клинико-функциональное состояние и особенности структуры почек у больных гипертонической болезнью при протеинурическом и непротеинурическом вариантах гипертонической нефропатии / Э. И. Саубанова, О. Н. Сигитова, Е. В. Архипов, А. Р. Богданова. — Текст : непосредственный // Практическая медицина. — 2013. — Т. 1, № 69. — С. 105-108.
62. Клинико-функциональное состояние почек у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией / О. Б. Ощепкова, Е. В. Архипов, О. Ю. Михопарова, Г. Р. Камашева. — Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, № 4. — С. 63-67. — DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(4).63-67.
63. Клинико-эпидемиологические аспекты распространенности артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди населения (по материалам регионального исследования “Релиф”) (сообщение 1) / Б. Б. Фишман, А. И. Хорошевская, И. В. Прозорова, [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 56-60.
64. Клинические и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у женщин с артериальной гипертензией / В. М. Царёва, Н. Ю. Хозяинова,

- Ю. В. Курбасова [и др.]. — Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — Т. 128, № 5. — С. 177 — 180.
65. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких / И. Е. Чазова, В. А. Невзорова, Л. Г. Амбатьелло, [и др.]. — Текст : непосредственный // Системные гипертензии. — 2020. — Т. 17, № 3. — С. 7-34. — DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294.
66. Коваль, С. Н. Факторы риска фибрилляции предсердий и нерешенные проблемы ее профилактики / С. Н. Коваль, И. А. Снегурская. — Текст : непосредственный // Артеріальна гіпертензія. — 2016. — Т. 49, № 5. — С. 61-69. — DOI: 10.22141/2224-1485.5.49.2016.83866.
67. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности / А. Н. Сумин, Е. В. Корок, А. В. Щеглова, О. Л. Барбараш. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 5. — С. 622-629. — DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629.
68. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β -адреноблокаторами / Ю. Н. Беленков, О. А. Цветкова, Е. В. Привалова, [и др.]. — Текст : непосредственный // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 6. — С. 48-55.
69. Конради, А. О. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов — зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года / А. О. Конради. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2018. — Т. 24, № 6. — С. 716–722. — doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722.
70. Котовская, Ю. В., Артериальная гипертония у пациентов старших возрастных групп: когда и кому нужен гериатрический подход? / Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2019. — Т. 25, № 4. — С. 357-375. — <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-4-357-375>.
71. Крячкова А.А. Факторы риска поражения почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением. Автореф. дис. канд. мед. наук. — М.: 2011. — 27.

72. Ларина, В. Н. Лечение артериальной гипертензии у коморбидных пациентов высокого риска: возможности комбинации амлодипина и лозартана / В. Н. Ларина // Терапия. — 2022. — Т. 8. — № 1(53). — С. 174-181. — DOI 10.18565/therapy.2022.1.174-181.
73. Лебедева, Н. Б. Взаимосвязь возрастного гипогонадизма с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний / Н. Б. Лебедева, В. В. Гофман. — Текст : непосредственный // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2020. — Т. 5, № 2. — С. 60 — 66. — <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-60-66>.
74. Ледяхова, М. В. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности / М. В. Ледяхова, С. Н. Насонова, С. Н. Терещенко. — Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2015. — Т. 11, № 4. — С. 355-358.
75. Леушина, Е. А. Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с артериальной гипертонией / Е. А. Леушина, Ю. В. Кузнецова, Е. А. Тебенькова. — Текст : непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. — 2019. — № S2. — С. 116-117.
76. Лопина, Е. А. Артериальная гипертензия как триггер развития кардиоренальной недостаточности у пациентов разного пола / Е. А. Лопина, Н. П. Гришина, Р. А. Либис. — Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. — 2019. — Т. 34, № 3. — С. 114 — 121. — DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121>.
77. Лю, К. М. НАЖБП как модель пациента с высоким кардиоваскулярным риском / К. М. Лю, О. В. Хлынова. — Текст : электронный // Международный научно-исследовательский журнал. — 2017. — Т. 59, № 5. — С. 147-151. — DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.59.023>. — URL: <https://research-journal.org/wp-content/uploads/2011/10/05-2-59.pdf> (дата обращения: 10.01.2021).
78. Мамедов, М. Н. Пациент с артериальной гипертонией, коморбидностью и высоким сердечно-сосудистым риском: обоснованность назначения многокомпонентной антигипертензивной терапии / М. Н. Мамедов, П. О. Угурчиева, Р. Т.

- Дидигова. — Текст : непосредственный // Лечебное дело. — 2019. — № 3. — С. 62-65. — DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12142.
79. Мамедов, М. Н. Эпидемиология и определение сахарного диабета / М. Н. Мамедов. — Текст : непосредственный // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. — 2020. — Т. 8, № 26. — С. 50-53.
80. Маммаев, С. Н. Гендерные особенности эндотелия у больных гипертонической болезнью / С. Н. Маммаев, Х. И. Ибрагимова, С. С. Заглиева. — Текст : непосредственный // Экологическая медицина. — 2019. — Т. 2, № 2. — С. 3-11. — DOI: 10.34662/2587-6988.2019.2.2.3-11.
81. Мамутов, Р. Ш. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардии при 5 летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра ОКС/ОИМ) / Р. Ш. Мамутов, Д. А. Мамараджапова. — Текст : непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 25, № 1. — С. 44-48.
82. Манешина, О. А. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов / О. А. Манешина, Ю. Б. Белоусов. — Текст : непосредственный // Качественная Клиническая Практика. — 2008. — № 3. — С. 90-93.
83. Мацкевич, С. А. Кардиоренальный синдром / С. А. Мацкевич, О. А. Барбук. — Текст : непосредственный // Лечебное дело. — 2015. — № 5. — С. 55-62.
84. Медведев, И. Н. Артериальная гипертония и нарушение толерантности к глюкозе. / И. Н. Медведев, О. В. Гамолина. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 1 — С. 112-117.
85. Медведев, И. Н. Микрореологические параметры эритроцитов при артериальной гипертонии и дислипидемии на фоне комплексного гиполипидемического воздействия / И. Н. Медведев. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 1446 № 4. — С. 13-17. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-13-17>.
86. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска. / С. В. Недогода, Е. В. Чумачек, В. В. Цома, [и др.]. — Текст : непосредственный // Артериальная гипер-

- тензия. — 2018. — Т. 24, № 3. — С. 369-378. — <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-369-378>.
87. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова, [и др.]. — Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2018. — Т. 14 № 5. — С. 757-764. — DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
88. Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы) / Ю. Н. Шишкова, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда Ю. И., [и др.]. — Текст : непосредственный // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2018. — №2 (73). — С. 9-15.
89. Минушкина, Л. О. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и антитромбоцитарная терапия. Клиническая лекция / Л. О. Минушкина. — Текст : непосредственный // Медицинский Совет. — 2017. — Т 7. — С. 89-93. — <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-7-89-93>.
90. Мириджанян, Г. М. Мониторинг факторов риска развития болезней органов пищеварения (по материалам исследования в г. Ереване, Армения) // Ремедиум. — 2017. — №6. — С. 20-23. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-faktorov-riska-razvitiya-bolezney-organov-pischevareniya-po-materialam-issledovaniya-v-g-erevane-armeniya> (дата обращения: 09.01.2021).
91. Мязин, Р. Г. НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии / Р. Г. Мязин. — Текст : непосредственный // Медицинский совет. — 2019. — № 12. — С. 82-86. — DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-82-86>.
92. Нагаева, Г. А. Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования роксим -уз) / Г. А. Нагаева, Р. Ш. Мамутов. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2018. — Т. 24, № 1. — С. 48-56. — doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-48-56.
93. Напалков, Д. А. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: современные подходы / Д. А.

- Напалков, А. А. Соколова. — Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 6. — С. 851-855. — DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-851-855.
94. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты / М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин, К. В. Ивашкин, [и др.]. — Текст : непосредственный // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, № 2. — С. 109-117. — DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
95. Небиеридзе, Д. В. Гиперурикемия — как фактор сердечно-сосудистого риска / Д. В. Небиеридзе. — Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2020. — Т. 16, № 1. — С. 156-157.
96. Недогода, С. В. Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов / С. В. Недогода, А. В. Сабанов, О. И. Бычкова. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 4. — С. 39-45. — doi:10.15829/1560-4071-2020-3776.
97. Нечаева, Г. И. Применение диуретиков при артериальной гипертензии / Г. И. Нечаева, Т. В. Ткаченко, Е. В. Семенова. — Текст : непосредственный // Фарматека. — 2017. — № 6. — С. 70–74.
98. Ованесян, Р. А. Факторы риска ишемического инсульта / Р. А. Ованесян, И. Г. Ованесян. — Текст : непосредственный // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal). — 2018. — Т. 4, № 32. — С. 14-18.
99. Овчаренко, С. И. Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии / С. И. Овчаренко, З. Н. Нерсесян, Т. Е. Морозова. — Текст : непосредственный // Пульмонология. — 2020. — Т. 30, № 3. — С. 278-284. — <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284>.
100. Оганов, Р. Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия

- и профилактика. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 101-104. — <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-101-104>.
101. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных / А. И. Чесникова, В. А. Сафроненко, Н. С. Скаржинская [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. — 2017. — Т. 8, № 1. — С. 32 — 38. — <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-32-38>.
102. Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон, Т. И. Петелина, [и др.]. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2016. — Т. 22, № 4. — С. 414-424. — doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424.
103. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, М. В. Майорова, М. Е. Королева, М. О. Самолюк. — Текст : непосредственный // Терапевтический архив. — 2019. — № 1. — С. 43-47. — DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027.
104. Остроумова, О. Д. Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики / О. Д. Остроумова, М. С. Черняева. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 17, № 5. — С. 79–91. — <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91>.
105. Остроумова, О. Д. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова, Н. Ю. Воеводина. — Текст : непосредственный // Consilium Medicum. — 2018. — Т. 20, № 5. — С. 8-16. — DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.8-16.
106. Остроумова, О. Д. Диуретики в снижении сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией — фокус на хлорталидон / О. Д. Остроумова, В. М. Фомина. — Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. — 2015. — № 15. — С. 877–881.

107. Остроумова, О. Д. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков. — Текст : непосредственный // Consilium Medicum. — 2018. — № 1. — С. 54-61.
108. Плейотропные эффекты азилсартана медоксомила у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, М. Е. Королёва, К. Н. Конторщикова, Д. В. Соловьева. — Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. — 2020. — № 10. — С. 12-16.
109. Повторный инфаркт миокарда: факторы риска и профилактика / Н. Горбунова, Д. Седых, И. Брюханова, [и др.]. — Текст : непосредственный // Врач. — 2017. — № 9. — С. 84-86.
110. Подзолков, В. И. Выбор блокатора ангиотензиновых рецепторов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая. — Текст : непосредственный // Кардиология. — 2017. — Т. 57, № 10. — С. 45–55.
111. Подзолков, В. И. Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Ю. Н. Родионова. — Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2020. — Т. 16, № 3. — С. 449-456. — DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-05.
112. Полиморбидность в гериатрии. / А. Л. Арьев, Н. А. Овсянникова, Г. Т. Арьева, [и др.]. — Текст : непосредственный // Практическая онкология. — 2015. — Т. 16, №3. — С. 83-90.
113. Попова, П. В. Синдром поликистозных яичников и кардиоваскулярный риск / П. В. Попова, И. В. Горелова, Е. Н. Гринева. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2018. — Т. 24, № 6. — С. 654 — 665. — doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-654-665.
114. Приверженность больных артериальной гипертензией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) / Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая,

- М. А. Маркова, Ю. В. Хрулева. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2019. — Т. 25, № 3. — С. 285–294. — doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294.
115. Проблемы раннего выявления бронхообструктивной патологии у кардиологических больных. Обзор специализированных респираторных опросников и особенности их применения у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией / А. А. Климова, Л. Г. Амбатьелло, Е. В. Смолякова, [и др.]. — Текст : непосредственный // Системные гипертензии. — 2018. — Т. 15, № 2. — С. 38-44. — DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.38-44.
116. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии / О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин, Н. В. Бучнева. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2016. — Т. 22, № 5. — С. 519-527. — doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527.
117. Раскина, Е. А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией / Е. А. Раскина, А. В. Макеева. — Текст : электронный // Международный студенческий вестник. — 2016. — №4-2. — URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16089> (дата обращения: 17.10.2020).
118. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.]. — Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2019. — Т. 15, № 4. — С. 450–466. — DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
119. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией / Ю. И. Гринштейн, В. В. Шабалин, Р. Р. Руф, С. А. Шальнова. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 6. — С. 38-52. — doi:10.15829/1560-4071-2020-3852.

120. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в ограниченной категории трудящихся мужчин / З. Ф. Ким, М. Н. Садыков, А. М. Делян [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, № 5. — С.48–51. — DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).48-51.
121. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭФФЭ-РФ / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов, [и др.]. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13, № 6. — С. 4-11. — <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
122. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова, [и др.]. — Текст : непосредственный // Кардиология. — 2014. — Т. 54, № 10. — С. 4-12. — DOI: 10.18565/cardio.2014.10.4-12.
123. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертензии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению / А. В. Аксенова, Т. Е. Есаулова, А. О. Сивакова, И. Е. Чазова. — Текст : непосредственный // Системные гипертензии. — 2018. — Т. 15, № 3. — С. 11–13. — DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13.
124. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей / М. В. Леонова, Л. Л. Штейнберг, Ю. Б. Белоусов, [и др.]. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2015. — № 1. — С. 59–66. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-59-66>.
125. Ремоделирование сердца у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и гипертонической болезнью / И. Е. Сапожникова, Е. И. Тарловская, А. К. Тарловский, А. А. Соболев. — Текст : непосредственный // Вятский медицинский вестник. — 2005. — № 3-4. — С. 24-29.
126. Ретроспективный анализ структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией в Монголии / Б. Цэцэгдулам, Т. М. Максикова, А. Н. Калягин, [и др.]. — Текст : непосредственный // Артери-

- альная гипертензия. — 2019. — Т. 25, № 1. — С. 14-24. — doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-14-24.
127. Риск развития артериальной гипертензии в течение 16 лет и стресс в семье, на работе в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в России/Сибири / В. В. Гафаров, Д. О. Панов, Е. А. Громова, [и др.]. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2018. — Т. 24, № 2. — С. 183-192. — doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-183-192.
128. Роль бета-адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии в рекомендациях ESC/ESH 2018 / А. О. Конради, Л. Г. Ратова, И. В. Емельянов, А. О. Недошивин. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2018. — Т. 23, № 11. — С. 96-99. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-96-99>.
129. Руда, М. М. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый риск: современный взгляд на проблему / М. М. Руда, Ю. А. Карпов. — Текст : непосредственный // Атмосфера. Новости кардиологии. — 2020. — № 1. — С. 3-14. — DOI: 10.24411/2076-4189-2020-12201.
130. Румянцев, А.Ш. Курение и почки. / А. Ш. Румянцев, М. Л. Лындина, А. Н. Шишкин. — Текст : непосредственный // Нефрология. — 2018. — Т. 22, № 1. — С. 9-28. — <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-9-28>.
131. Саютина, Е. В. Фиксированные комбинации в современных алгоритмах лечения артериальной гипертензии / Е. В. Саютина. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 17, № 6. — С. 86-94. — <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-86-94>.
132. Селиверстова, Д. В. Факторы риска развития инфаркта миокарда у молодых женщин / Д. В. Селиверстова, О. В. Евсина. — Текст : непосредственный // Лечебное дело. — 2019. — № 1. — С. 37-43. — DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12088.
133. Сердечно-сосудистые заболевания в амбулаторной практике / под ред. Д. В. Дуплякова, Е. А. Медведевой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 112 с. — ISBN 978-5-9704-4809-0. — Текст : непосредственный.

134. Сигитова, Е. В. Особенности гипертрофии левого желудочка и варианты ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической нефропатией / О. Н. Сигитова, Э. И. Саубанова. — Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, № 4. — С. 33-37.
135. Сидорук, С.П. Анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях. / С. П. Сидорук, Е. Б. Петрова, Н. П. Митьковская. — Текст : непосредственный // Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски. — 2017. — Т. 1, № 1. — С. 38-45.
136. Синайская, М. А. Факторы риска летального исхода острого инфаркта миокарда с учетом гендерных особенностей / М. А. Синайская, О. Н. Курочкина. — Текст : непосредственный // Вятский медицинский вестник. — 2017. — № 3. — С. 19-27.
137. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И. Д. Беспалова, Н. В. Рязанцева, В. В. Калюжин, [и др.]. — Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. — 2013. — № 2. — С. 6-9.
138. Системное воспаление низкой интенсивности как общая основа обструктивного заболевания легких и коморбидных состояний / Н. И. Дегтярь, Н. Д. Герасименко, Л. В. Савченко, [и др.]. — Текст : непосредственный // Украинский пульмонологический журнал. — 2016. — №3. — С. 64-68.
139. Скибчик, В. А. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий опасная «дружба», которую нельзя игнорировать! / В. А. Скибчик, С. Д. Бабляк, Ю. А. Матвиенко. — Текст : непосредственный // Артеріальна гіпертензія. — 2019. —Т. 65-66, № 3-4. — С. 103-109. — DOI: 10.22141 / 2224-1485.3-4.64-65.2019.177851.
140. Скорятина, И. А. Агрегационно-деагрегационные явления в крови при артериальной гипертензии с дислипидемией / И. А. Скорятина. — Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2016. — № 1. — С. 47-56.
141. Скорятина, И. А. Современные взгляды на терапию дислипидемии, сочетающейся с артериальной гипертензией (обзор) / И. А. Скорятина. — Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2016. — № 2. — С. 8-19.

142. Соловьева, А. В. Особенности развития метаболического синдрома у женщин. / А. В. Соловьева, И. И. Дубинина. — Текст : непосредственный // Сахарный диабет. — 2012. — Т. 15, № 1. — С. 57-62. — <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5980>.
143. Сосудистое ремоделирование у пациентов с артериальной гипертонией, гендерные особенности / Л. А. Хаишева, С. В. Шлык, И. В. Разумовский, [и др.]. — Текст : непосредственный // Проблемы женского здоровья. — 2014. — Т. 9, № 4. — С. 31 — 39.
144. Стаценко, М. Е. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец. — Текст : непосредственный // The Russian Archives of Internal Medicine. — 2020. — № 4. — С. 296-304. — DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304.
145. Суспицына, И. Н. Факторы риска и прогнозирования развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп / И. Н. Суспицына, И. А. Сукманова. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Т. 136, № 8. — С. 58-63. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-58-63>.
146. Таратухин, Е. О. Иерархия факторов риска / Е. О. Таратухин — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 149, №9. — С. 28 — 33. — <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-28-33>.
147. Таратухин, Е. О. Патогенетическая терапия артериальной гипертензии: место антагонистов кальция / Е. О. Таратухин, Н. Н. Теплова. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2013. — Т. 12, № 2. — С. 85-88.
148. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов / Г. П. Арутюнов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 608 с. : ил. — ISBN 978-5-9704-3356-0. — Текст : непосредственный.
149. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности / О. А. Тарасова, В. С. Чулков, С. П. Сини-

- цын, [и др.]. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2019. — Т. 25, № 1. — С. 97-104. — doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104.
150. Факторы риска ишемической болезни сердца у 27425 амбулаторных пациентов / А. С. Галявич, Р. Н. Хайруллин, Л. В. Балеева, [и др.]. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 6. — С. 23-26. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-23-26>.
151. Факторы риска кардиоэмболического инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий / И. М. Бальхаев, Л. Б. Содномова, Н. Н. Страмбовская, Т. А. Александрова. — Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. — 2016. — Т. 146, № 7. — С. 21-24.
152. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности / Е. В. Севостьянова, Ю. А. Николаев, И. М. Митрофанов, [и др.]. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2019. — Т. 18, № 5. — С. 74-79. — <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-74-79>.
153. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов медиков / К. Н. Дубинин, И. А. Хлопина, А. Н. Плакуев [и др.]. — Текст : непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. — 2015. — Т. 39, №8. — С. 94 — 101.
154. Фенотипические и генетические особенности течения фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии и абдоминального ожирения / В. Д. Казанцева, Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, В. Н. Максимов. — Текст : непосредственный // Сибирский медицинский вестник. — 2019. — № 4. — С. 3-8.
155. Филиппов Е. В. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования меридиан-ро / Е. В. Филиппов, А. Н. Воробьев, Н. В. Добрынина [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24. — № 6. — С. 42-48. — DOI 10.15829/1560-4071-2019-6-42-48.
156. Форменные элементы крови и их влияние на состояние липидного спектра у женщин с эссенциальной гипертензией / Б. И. Кузник, Е. С. Гусева, С. О. Давы-

- дов, [и др.]. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 3. — С. 33 — 49. — DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3349.
157. Функциональное состояние почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, Н. Н. Шилина, [и др.]. — Текст : непосредственный // Нефрология. — 2016. — Т. 20, № 5. — С. 43 — 49.
158. Хайитова, М. Д. Современные клинические аспекты фибрилляции предсердий / М. Д. Хайитова, М. С. Култаев, Г. З. Абдугулова. — Текст : непосредственный // Актуальные научные исследования в современном мире. — 2017. — Т. 22, № 2. — С. 84-90.
159. Халимов, Ю. Ш. Профиль кардиоваскулярной безопасности препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа / Ю. Ш. Халимов, П. В. Агафонов. — Текст : непосредственный // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. — 2020. — Т. 8, № 26. — С. 61-64.
160. Хамидова, З. Н. Частота распространения гипертензивной нефропатии и особенности ее течения у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией / З. Н. Хамидова, М. Р. Рахматова, Н. С. Шаджанова. — Текст : непосредственный // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. — 2016. — Т. 5, № 4. — С. 54–58.
161. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? / Т. В. Адашева, Е. И. Саморукова, С. С. Долбин, [и др.]. — Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. — 2020. — № 3. — С. 32-38.
162. Церебропротективные свойства блокаторов рецепторов к ангиотензину ii: фокус на кандесартан / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, Т. М. Остроумова, Е. Е. Павлеева. — Текст : непосредственный // Медицинский Совет. — 2018. — № 16. — С. 14-23. — <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-14-23>.
163. Цыганкова, Д. П. Отдельные социально-экономические аспекты риска артериальной гипертензии / Д. П. Цыганкова, Н. В. Федорова. — Текст : непосредственный

- ственный // Артериальная гипертензия. — 2020. — Т. 26, № 2. — С. 155 — 162. — doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-155-162.
164. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова. — Текст : непосредственный // Системные гипертензии. — 2019. — Т. 16, № 1. — С. 6–31. — DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
165. Чазова, И. Е. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии) / И. Е. Чазова, А. В. Аксенова, Е. В. Ощепкова. — Текст : непосредственный // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, № 1. — С. 4 — 12. — DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021.
166. Чалданбаева, А. К. Оценка углеводного и липидного обмена у людей с гипертонической болезнью / А. К. Чалданбаева, Л. Г. Гайнатулина. — Текст : непосредственный // Бюллетень науки и практики. — 2020. — Т. 6, № 6. — С. 92-102. — DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/55/13>.
167. Чесникова, А. И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А. И. Чесникова, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев. — Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2016. — Т. 22, № 5. — С. 432-440. — doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
168. Шаповалова, Э. Б. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска / Э. Б. Шаповалова, С. А. Максимов, Г. В. Артамонова. — Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 4. — С. 99-104. — <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-99-104>.
169. Широкова, Е. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски / Е. Н. Широкова. — Текст : непосредственный // Consilium Medicum. — 2017. — № 19. — С. 74–76. — DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76.
170. Шкатова, Е. Ю. Гендерные особенности факторов риска и клинического течения артериальной гипертензии / Е. Ю. Шкатова, И. Н. Бакшаев, Г. С. Королько-

- ва. — Текст : непосредственный // Саратовский медицинский журнал. — 2015. — Т. 11, № 4. — С. 542 — 547.
171. Шугаева, С. Н. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий / С. Н. Шугаева, Е. Д. Савилов. — Текст : непосредственный // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 73-78. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-73-78>.
172. Шукуров, Р. Т. Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью / Р. Т. Шукуров, Т. А. Абдуллаев. — Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 87-91. — <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-87-91>.
173. Эффективность и безопасность антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных с артериальной гипертензией: место амлодипина / М. В. Лебедева, В. Д. Бекетов, Н. В. Мальцева, М. Э. Сафарова. — Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2013. — Т. 9, № 1. — С. 86-89.
174. Якушина, С. С. Актуальные вопросы кардиологии : учебное пособие / под ред. С. С. Якушина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 496 с. : ил. — DOI: 10.33029/9704-5218-9-TIC-2019-1-496. — ISBN 978-5-9704-5218-9. — Текст : непосредственный.
175. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). — 2018. — Т. 39, № 33. — С. 3021-3104. — <https://doi.org/10.10>.
176. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. — 2020. — Т. 41, № 1. — С. 111–188. — DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
177. A Close Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Marker and New-Onset Hypertension in Healthy Korean Adults / J-H. Roh, J-H. Park, H. Lee, [et

- al.]. — Текст : непосредственный // *Korean Circulation Journal*. — 2020. — Т. 50, № 8. — С. 695-705. — <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0379>.
178. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. SPRINT Research Group / J. T. Jr Wright, J. D. Williamson, P. K. Whelton, [et al.]. — Текст : непосредственный // *The New England Journal of Medicine*. — 2015. — Т. 373. — С. 2103-2116. — <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
179. Age at Menarche and Risks of Coronary Heart and Other Vascular Diseases in a Large UK Cohort / D. Canoy, V. Beral, A. Balkwill, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2015. — Т. 131, № 3. — С. 237 — 244. — <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010070>.
180. Alexander, R. T. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium / R. T. Alexander, H. Dimke. — Текст : электронный // *The American Journal of Physiology-Renal Physiology*. — 2017. — Т. 312, № 6. — С. 998–1015. — doi:10.1152/ajprenal.00032.2017. — URL: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00032.2017?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org (дата обращения: 16.12.2020).
181. Aliskiren therapy in hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and a meta-analysis / S. Fu, X. Wen, F. Han, [et al.]. — Текст : электронный // *Oncotarget*. — 2017. — Т. 8, № 51. — С. 89364-89374. — <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19382>. — URL: <https://www.oncotarget.com/article/19382/text/> (дата обращения: 16.12.2020).
182. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure / J. J. V. McMurray, H. Krum, W. T. Abraham, [et al.]. — Текст : непосредственный // *The New England Journal of Medicine*. — 2016. — Т. 374. — С. 1521-1532. — DOI: 10.1056/NEJMoa1514859.
183. All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease / J. Tooher, C. Thornton, A. Makris, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Hypertension*. — 2017. — Т. 70, № 4. — С. 798 — 803. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09246.

184. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity / R. Kessous, I. Shoham-Vardi, G. Pariente, [et al.]. — Текст : непосредственный // *American Journal Obstetrics Gynecology*. — 2013. — Т. 209, № 4. — P368.E1-368.E8. — DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.041>.
185. Anderson, SL. Sacubitril/valsartan: evaluation of safety and efficacy as an antihypertensive treatment / SL. Anderson, JC. Marrs. — Текст : электронный // *Drugs in Context*. — 2018. — Т. 6, № 7. — 212542. — DOI: 10.7573/dic.212542. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089617/> (дата обращения: 16.12.2020).
186. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension To Use or Not to Use? / F. H. Messerli, S. Bangalore, C. Bavishi, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — Т. 71, № 13. — С. 1474-1482. — doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
187. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data / D. Prieto-Merino, J. Dobson, A. Gupta [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of Human Hypertension*. — 2013. — Т. 27. — С. 492-496. — doi: <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.3>.
188. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations / D. I. Brixner, K. C. Jackson, II. Xiaoming Sheng, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Current Medical Research and Opinion*. — 2008. — Т. 24, № 9. — С. 2597-2607. — <https://doi.org/10.1185/03007990802319364>.
189. Assmann, G. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study / G. Assmann, H. Schulte, U. Seedorf. — Текст : непосредственный // *International Journal of Obesity*. — 2008. — Т. 32. — С. 11-16. — <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.29>.
190. Assmann, G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte. — Текст :

- непосредственный // *Circulation*. — 2002. — Т. 105, № 3. — С. 310-315. — <https://doi.org/10.1161/hc0302.102575>.
191. Association of Arterial Hypertension with Hepatobiliary Pathology: The Occurrence of Comorbidity and Features of Metabolic Processes / E. V. Sevostyanova, Y. A. Nikolaev, V. Y. Polyakov, I. M. Mitrofanov. — Текст : непосредственный // *Current Hypertension Reviews*. — 2020. — Т. 16, № 2. — С. 138-147. — DOI: 10.2174/1573402115666190801104227.
192. Association of peripheral differential leukocyte counts with dyslipidemia risk in Chinese patients with hypertension: insight from the China Stroke Primary Prevention Trial / Y. Liu, X. Kong, W. Wang, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of lipid research*. — 2017. — Т. 58, № 1. — С. 256 — 266. — DOI: 10.1194/jlr.P067686.
193. Association of Sexual Harassment and Sexual Assault With Midlife Women's Mental and Physical Health / R. C. Thurston, Y. Chang, K. A. Matthews, [et al.]. — Текст : непосредственный // *JAMA Intern Med*. — 2019. — Т. 179, № 1. — С. 48-53. — doi:10.1001/jamainternmed.2018.4886.
194. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. Time for a New Model / H. Kamel, P. M. Okin, M. S. V. Elkind, C. Iadecola. — Текст : непосредственный // *Stroke*. — 2016. — Т. 47. — С. 895-900. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
195. Beta - blockers for hypertension / C. S. Wiysonge, H. A. Bradley, J. Volmink, [et al.]. — Текст : электронный // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2017. — № 1. — CD002003. — DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub5. — URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002003.pub5/full#> (дата обращения: 15.12.2020).
196. Beta-blockers Reduce Mortality in Patients With Heart Failure or Ischemic Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Ruzieh, A. Baugh, L. Jebbawi, A. J. Foy. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2020. — Т. 142, № 3. — A14099. — https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.14099.
197. Bilirubin Prevents Atherosclerotic Lesion Formation in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice by Inhibiting Endothelial VCAM-1 and ICAM-1 Signaling. /

- M. E. Vogel, G. Idelman, E. S. Konaniah, S. D. Zucker. — Текст : непосредственный // J Am Heart Assoc. — 2017. — Т. 1, № 6(4). — doi: 10.1161/JAHA.116.004820.
198. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II / A. Niklas, J. Marcinkowska, M. Kozela, [et al.]. — Текст : непосредственный // Polish archives of Internal Medicine. — 2019. — Т. 129, № 12. — С. 864-873. — doi:10.20452/pamw.15013.
199. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / S. L. Stevens, S. Wood, K. Constantinos, [et al.]. — Текст : непосредственный // The British Medical Journal. — 2016. — Т. 354. — С. 1–7. — doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>.
200. Breastfeeding Greater Than 6 Months Is Associated with Smaller Maternal Waist Circumference Up to One Decade After Delivery / G. G. Snyder, C. Holzman, T. Sun, [et al.]. — Текст : непосредственный // Journal of Women's Health. — 2019. — Т. 28, № 4. — С. 462-472. — <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7393>.
201. Breastfeeding History and Risk of Stroke Among Parous Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative / L. T. Jacobson, E. M. Hade, T. C. Collins, [et al.]. — Текст : электронный // Journal of the American Heart Association. — 2018. — Т. 7, № 17. — С. 1-11. — DOI: 10.1161/JAHA.118.008739.
202. Brunström, M. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Brunström, B. Carlberg. — Текст : непосредственный // JAMA Internal Medicine. — 2018. — Т. 178, № 1. — С. 28-36. — doi:10.1001 / [jamainternmed.2017.6015](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015).
203. Cardiovascular Risk and Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus A Population-Based Cohort Study Assessing Sex Disparities / A. K. Wright, E. Kontopantelis, R. Emsley, [et al.]. — Текст : непосредственный // Circulation. — 2019. — Т. 139, № 24. — С. 2742–2753. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039100.

204. Cardiovascular Risk Assessed by Reynolds Risk Score in Relation to Waist Circumference in Apparently Healthy Middle-Aged Population in Montenegro / A. Klisić, N. Kavarić, B. Bjelaković, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Acta clinica Croatica*. — 2018. — Т. 57, № 1. — С. 22-30. — doi:10.20471/acc.2018.57.01.03.
205. Chronic pancreatitis and the heart disease: Still terra incognita? / S. Nikolic, A. Dugic, C. Steiner, [et al.]. — Текст : электронный // *World Journal of Gastroenterology*. — 2019. — Т. 25, № 44. — С. 6561-6570. — DOI: 10.3748/wjg.v25.i44.6561. — URL: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i44/6561.htm> (дата обращения: 10.01.2021).
206. Clinical and Molecular Features of Thiazide-Induced Hyponatremia / J. Nadal, S. K. Channavajjhala, W. Jia, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Current Hypertension Reports*. — 2018. — Т. 20, № 31. — <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0826-6>.
207. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations / C. C. Low Wang, C. N. Hess, W. R. Hiatt, A. B. Goldfine. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2016. — Т. 133, № 24. — С. 2459–2502. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194.
208. Comparison of Cardiovascular Risk Factors for Coronary Heart Disease and Stroke Type in Women / M. J. G. Leening, N. R. Cook, O. H. Franco, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of the American Heart Association*. — 2018. — Т. 7, № 19. — e007514. — DOI: 10.1161 / JAHA.117.007514.
209. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk Prediction in the Multiethnic Women's Health Initiative / R. N. Cook, N. P. Paynter, C. B. Eaton, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2012. — Т. 125, № 14. — С. 1748–1756. — <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075929>.
210. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study / R. Pace, A. Brazeau, S. Meltzer, [et al.]. — Текст : непосредственный // *American*

- Journal of Epidemiology. — 2017. — Т. 186, № 10. — 1115 — 1124. — DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwx263>.
211. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction: The Reynolds Risk Score for Men / P. M. Ridker, N. P. Paynter, N. Rifai, [et al.]. — Текст : непосредственный // Circulation. — 2008. — Т. 118, № 22. — С. 2243-2251. — <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251>.
212. Dawson, J. Chicken or the Egg? Hyperuricemia, Insulin Resistance, and Hypertension / J. Dawson, A. Wyss. — Текст : непосредственный // Hypertension. — 2017. — Т. 70, № 4. — С. 698-699. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09685.
213. Determinants of elevated pulse pressure in middleaged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship / G. F. Mitchell, Y. Lacourciere, J. P. Ouellet, [et al.]. — Текст : непосредственный // Circulation. — 2003. — Т. 108, № 13. — С. 1592–1598. — <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093435.04334.1F>.
214. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women: The Reynolds Risk Score / P. M. Ridker, J. E. Buring, N. Rifai, [et al.]. — Текст : непосредственный // JAMA. — 2007. — Т. 297, № 6. — С. 611-619. — doi:10.1001/jama.297.6.611.
215. Dézsi, C. A. The Real Role of b-Blockers in Daily Cardiovascular Therapy / C. A. Dézsi, V. Szentes. — Текст : непосредственный // American Journal of Cardiovascular Drugs. — 2017. — Т. 17, № 5. — С. 361–373. — DOI 10.1007/s40256-017-0221-8.
216. Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines / M. J. Cryer, T. Horani, D. J. DiPette. — Текст : непосредственный // The Journal of Clinical Hypertension. — 2016. — Т. 18, № 2. — С. 95–100. — DOI: 10.1111/jch.12638.
217. Dubetska, G. S. Bone mineral density and trabecular bone score, hyperuricemia and metabolic syndrome in postmenopausal women / G. S. Dubetska. — Текст : непосредственный // Bol', sustavy, pozvonočnik. — 2020. — Т. 10, № 1. — С. 57-60. — doi: 10.22141/2224-1507.10.1.2020.199725.

218. Dyslipidemia and the Risk of Developing Hypertension in a Working-Age Male Population / T. Otsuka, H. Takada, Y. Nishiyama, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of the American Heart Association*. — 2016. — Т. 5, № 3. — e003053. — doi: 10.1161/JAHA.115.003053.
219. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ôunpuu, [et al.]. — Текст : непосредственный // *The Lancet*. — 2004. — Т. 364, № 9438. — С. 937–952. — DOI : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
220. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis / P. Kawalec, P. Holko, M. Gawin, A. Pilc. — Текст : непосредственный // *Archives of Medical Science*. — 2018. — Т. 14, № 5. — С. 1125–1136. — doi:10.5114/aoms.2018.77561.
221. Egan, B. M. Blood Pressure and Cholesterol Control in Hypertensive Hypercholesterolemic Patients. National Health and Nutrition Examination Surveys 1988–2010 / B. M. Egan, J. Li, S. Qanungo, T. E. Wolfman. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2013. — Т. 128, № 1. — С. 29–41. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000500.
222. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women / D. Zhao, E. Guallar, P. Ouyang, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — Т. 71, № 22. — С. 2555–2566. — DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.083.
223. Erectile Dysfunction as an Independent Predictor of Future Cardiovascular Events / S.M. Iftekhhar Uddin, M. Mirbolouk, Z. Dardari, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2018. — Т. 138, № 5. — С. 540 — 542. — DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033990>.
224. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea a cross-over study / K. Alexandrosa, T. Costasa, T. Costasa, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of Hypertension*. — 2015. — Т. 33, № 2. — С. 393–400. — doi: 10.1097/HJH.0000000000000371.

225. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension / P. Zhao, P. Xu, C. Wan , [et al.]. — Текст : электронный // Cochrane Database of Systematic Reviews Intervention. — 2011. — № 10. — CD004184. — <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004184.pub2>. — URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004184.pub2/full> (дата обращения: 15.12.2020).
226. First-line drugs for hypertension / G. M. Wright, V. M. Musini, R. Gill. — Текст : электронный // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2018. — № 4. — CD001841. — DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3. — URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001841.pub3/full> (дата обращения: 15.12.2020).
227. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension / Y-J. Chen, L-J. Li, W-L. Tang, [et al.]. — Текст : электронный // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2018. — № 11. — CD008170. — DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub3. — URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008170.pub3/full> (дата обращения: 15.12.2020).
228. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka. A Randomized Clinical Trial / R. Webster, A. Salam, H. Asita de Silva, [et al.]. — Текст : непосредственный // JAMA. — 2018. — Т. 320, № 6. — С. 566-579. — doi:10.1001/jama.2018.10359.
229. Fixed Versus Free Combinations Of Antihypertensive Drugs: Analyses Of Real-World Data Of Persistence With Therapy In Italy / D. Putignano, V. Orlando, V. M. Monetti, [et al.]. — Текст : непосредственный // Patient Preference and Adherence. — 2019. — № 13. — С. 1961–1969. — doi: 10.2147/PPA.S225444.
230. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.G. Mallat, B.Y. Tanios, H.S. Itani, [et al.]. — Текст : электронный // PLoS One. — 2016. — Т. 11, № 8. — e0161285. — <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161285>. — URL:

- <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161285> (дата обращения: 15.12.2020).
231. Frequency of incidental fatty liver on ultrasound and its association with diabetes mellitus and hypertension / R. Zubair, M. Mirza, J. Iftikhar, N. Saeed. — Текст : непосредственный // Pakistan Journal of Medical Sciences. — 2018. — Т. 34, № 5. — С. 1137-1141. — doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.345.15102>.
232. From ARB to ARNI in Cardiovascular Control / E. Uijl, L. C. W. Roksnoer, E. J. Hoorn, A. H. J. Danser. — Текст : электронный // Current Hypertension Reports. — 2016. — Т. 18. — 86. — DOI 10.1007/s11906-016-0694-x. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-016-0694-x> (дата обращения: 16.12.2020).
233. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women / Y. Zheng, M. Xu, Y. Heianza, [et al.]. — Текст : электронный // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2018. — Т. 33, № 11. — С. 1925-1931. — doi: 10.1111/jgh.14264. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.14264> (дата обращения: 10.01.2021).
234. Gender- and Age-Specific Differences in the Association of Hyperuricemia and Hypertension: A Cross-Sectional Study / X. Lin, X. Wang, X. Li, [et al.]. — Текст : электронный // International Journal of Endocrinology. — 2019. — Т. 2019. — Article ID 7545137. — С. 9. — <https://doi.org/10.1155/2019/7545137>. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2019/7545137/> (дата обращения: 24.11.2020).
235. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R. B. D'Agostino, R. S. Vasan, M. J. Pencina, [et al.]. — Текст : непосредственный // Circulation. — 2008. — Т. 117, № 6. — С. 743-753. — <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>.
236. Ghosh, S. Sex differences in the risk profile of hypertension: a cross-sectional study / S. Ghosh, S. Mukhopadhyay, A. Barik. — Текст : непосредственный // The British Medical Journal. — 2016. — Т. 6. — С. 1-8. — doi:10.1136/bmjopen-2015-010085.
237. Global Hypertension Practice Guidelines 2020. International Society of Hypertension. — 2020. — Т. 75, № 6. — С. 1334–1357. — <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.

238. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension / J. Li, F. Zhao, Y. Wang, [et al.]. — Текст : электронный // *Microbiome*. — 2017. — № 5. — Article number: 14. — DOI 10.1186/s40168-016-0222-x. — URL: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0222-x> (дата обращения: 09.01.2021).
239. Nahne, K. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges / K. Nahne, G. Mönnig, A. Samol. — Текст : непосредственный // *Vascular Health and Risk Management*. — 2016. — Т. 12. — С. 65-74. — <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S81807>.
240. HeartScore. EAPC European Society of Cardiology : [сайт]. — FR, 2020. — URL : <http://www.heartscore.escardio.org/2016/default.aspx?model=russia> (дата обращения 02.09.2020). — Текст. Изображение : электронный.
241. Hippisley-Cox, J. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, P. Brindle. — Текст : непосредственный // *The British Medical Journal*. — 2017. — Т. 357. — С. 1-21. — doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>.
242. Hippisley-Cox, J. QResearch. GENERATING NEW KNOWLEDGE TO IMPROVE PATIENT CARE : [сайт]. / J. Hippisley-Cox. — UK, 1989-2020. — URL : <http://www.qresearch.org> (дата обращения 03.09.2020). — Текст. Изображение : электронный.
243. Hypertension and Diabetes Mellitus. Coprediction and Time Trajectories / V. Tsimihodimos, C. Gonzalez-Villalpando, J. B. Meigs, E. Ferrannini. — Текст : непосредственный // *Hypertension*. — 2018. — Т. 71, № 3. — С. 422–428. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546.
244. Hypertension Control in Adults With Diabetes Mellitus and Recurrent Cardiovascular Events Global Results From the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin / A. M. Navar, D. S. Gallup, Y. Lokhnygina, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Hypertension*. — 2017. — Т. 70, № 5. — С. 907–914. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09482.

245. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Maternal Cardiovascular Disease Risk Factor Development / J. J. Stuart, L. J. Tanz, S. A. Missmer, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Annals of Internal Medicine*. — 2018. — Т. 169, № 4. — С. 224-232. — <https://doi.org/10.7326/M17-2740>.
246. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions / T. D. Filippatos, A. Makri, M. S. Elisaf, G. Liamis. — Текст : непосредственный // *Clinical Interventions in Aging*. — 2017. — Т. 12. — С. 1957–1965.
247. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure / S. Kim, R. Goel, A. Kumar, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Clinical Science*. — 2018. — Т. 132, № 6. — С. 701–718. — doi:10.1042/CS20180087.
248. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension / R. A. Phillips, J. Xu, L. E. Peterson, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — Т. 71, № 15. — С. 1601-1610. — <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.074>.
249. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study / B. Daly, K. A. Toulis, N. Thomas, [et al.]. — Текст : непосредственный // *PLoS Medicine*. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 1-15. — <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002488>.
250. Involvement of Arterial Stiffness and Inflammation in Hyperuricemia-Related Development of Hypertension / H. Tomiyama, K. Shiina, C. Vlachopoulos, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Hypertension*. — 2018. — Т. 72, № 3. — С. 739-745. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11390.
251. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Circulation Journal*. — 2019. — Т. 83, № 10. — С. 2084-2184. — doi: 10.1253/circj.CJ-19-0342.
252. Kenny, H. C. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies / H. C. Kenny, E.

- D. Abel. — Текст : непосредственный // *Circulation Research*. — 2019. — Т. 124, № 1. — С. 121–141. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
253. Kuwabara, M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension / M. Kuwabara. — Текст : непосредственный // *Pulse*. — 2015. — Т. 3, № 3-4. — С. 242–252. — DOI: 10.1159/000443769.
254. Laurent, S. Perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg versus renin–angiotensin system inhibitor monotherapy as first-line treatment in hypertension a combined analysis / S. Laurent, G. Mancia, N. Poulter. — Текст : непосредственный // *Journal of Hypertension*. — 2018. — Т. 36, № 9. — С. 1915–1920. — doi: 10.1097/HJH.0000000000001766.
255. Management of hypertension and diabetes mellitus by cardiovascular and endocrine physicians: a China registry / J. Songa, C.-S. Shenga, Q.-F. Huanga, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of Hypertension*. — 2016. — Т. 34, № 8. — С. 1648–1653. — DOI:10.1097/HJH.0000000000000994.
256. Marianne L. Effect of Hemoglobin Levels on Cardiovascular Outcomes in Patients With Isolated Systolic Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy (from the LIFE Study). / L. Marianne, K. Smebye Emil, A. H. Iversen. — Текст : непосредственный // *Am J Cardiol*. — 2007. — Т. 100, № 5. — С. 747–912.
257. Marketou, M. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations. / M. Marketou, A. Patrianakos, F. Parthenakis. — Текст : непосредственный // *Int J Cardiol*. — 2010. — Т. 142, № 1. — С. 95–96.
258. Metabolic syndrome and gallstone disease / L-Y. Chen, Q-H. Qiao, S-C. Zhang, [et al.]. — Текст : электронный // *World Journal of Gastroenterology*. — 2012. — Т. 18, № 31. — С. 4215–4220. — doi:10.3748/wjg.v18.i31.4215. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422804/> (дата обращения: 10.01.2021).
259. Microalbuminuria and All-Cause Mortality in Treated Hypertensive Individuals. Does Sex Matter?: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) / S. Romundstad, J. Holmen, H. Hallan, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2003. — Т. 108, № 22. — С. 2783–2789. — DOI: 10.1161/01.CIR.0000103667.27493.32.

260. Mishra, S. Diuretics in primary hypertension — Reloaded / S. Mishra. — Текст : непосредственный // *Indian Heart Journal*. — 2016. — Т. 68, № 5. — С. 720–723. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2016.08.013>.
261. Ning Li. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases / Ning Li, Heng Zhou, Qizhu Tang. — Текст : непосредственный // *Disease Markers*. — 2017. — № 2017. — С. 1–23. — DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7089493>.
262. Okin, P. M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sudden Cardiac Death in Hypertensive Patients: The LIFE Study / P. M. Okin, S. E. Kjeldsen, R. B. Devereux. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2015. — Т. 132, № 3. — A11046.
263. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study / A. Oliveras, P. Armario, L. Sans, [et al.]. — Текст : непосредственный // *The Journal of Clinical Hypertension*. — 2018. — Т. 20, № 1. — С. 69–75. — DOI: 10.1111/jch.13156.
264. Petrie, J. R. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms / J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz. — Текст : непосредственный // *Canadian Journal of Cardiology*. — 2018. — Т. 34, № 5. — С. 575–584. — <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>.
265. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. — 2018. — Т. 137, № 2. — С. 109–118. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582.
266. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks / R. Voss, P. Cullen, H. Schulte, [et al.]. — Текст : непосредственный // *International Journal of Epidemiology*. — 2002. — Т. 31, № 6. — С. 1253–1262. — <https://doi.org/10.1093/ije/31.6.1253>.
267. Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus With Alternative Definitions of the Metabolic Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study / A. J. G. Hanley, A. J.

- Karter, K. Williams, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2005. — Т. 112, № 24. — С. 3713–3721. — <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559633>.
268. Premenstrual Syndrome and Subsequent Risk of Hypertension in a Prospective Study / E. R. Bertone-Johnson, B. W. Whitcomb, J. W. Rich-Edwards, [et al.]. — Текст : непосредственный // *American Journal of Epidemiology*. — 2015. — Т. 182, № 12. — С. 1000 — 1009. — <https://doi.org/10.1093/aje/kwv159>.
269. Prevalence and risk factors for gallstone disease: A population-based cross-sectional study / S. T. Song, J. Shi, X. H. Wang, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of Digestive Diseases*. — 2020. — Т. 21, № 4. — С. 237-245. — doi: 10.1111/1751-2980.12857.
270. Prognostic Value of Elevated White Blood Cell Count in Hypertension / G. Schillaci, M. Pirro, G. Pucci, [et al.]. — Текст : непосредственный // *American Journal of Hypertension*. — 2006. — № 20. — С. 364–369. — DOI:10.1016/j.amjhyper.2006.10.007.
271. Pugh, D. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease / D. Pugh, P. J. Gallacher, N. Dhaun. — Текст : непосредственный // *Drugs*. — 2019. — Т. 79, № 31. — С. 365-379. — <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1064-1>. 257.
272. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease / M. J. Pencina, A. M. Navar, D. Wojdyla, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2018. — Т. 139, № 13. — С. 1603–1611. — <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855>.
273. Rate of Decline of Forced Vital Capacity Predicts Future Arterial Hypertension. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study / D. R. Jacobs, Jr. H. Yatsuya, M. O. Hearst, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Hypertension*. — 2012. — Т. 59, № 2. — С. 219–225. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184101.
274. Relationship Between Gallstone Disease and Cardiometabolic Risk Factors in Elderly People with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / M-C. Hung, C-F. Chen, M-T. Tsou, [et al.]. — Текст : электронный // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Tar-*

- gets and Therapy. — 2020. — № 13. — С. 3579–3585. — doi: 10.2147/DMSO.S266947. — URL: <https://www.dovepress.com/relationship-between-gallstone-disease-and-cardiometabolic-risk-factor-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO> (дата обращения: 10.01.2021).
275. Renin Inhibition with Aliskiren: A Decade of Clinical Experience / N-D. Pantzaris, E. Karanikola, K. Tsiotsios, Di. Velissaris. — Текст : электронный // *Journal of Clinical Medicine*. — 2017. — Т. 6, № 6. — С. 61. — doi:10.3390/jcm6060061. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483871/> (дата обращения: 16.12.2020).
276. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes / E. J. Lewis, L. G. Hunsicker, W. R. Clarke, [et al.]. — Текст : непосредственный // *The New England Journal of Medicine*. — 2001. — Т. 345. — С. 851–860. — DOI: 10.1056/NEJMoa011303.
277. Role of Beta-blockers in Cardiovascular Disease in 2019 / J. Martí'nez-Milla, S. Raposeiras-Roubi'n, D. A. Pascual-Figal, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Revista Española de Cardiología*. — 2019. — Т. 72, № 10. — С. 844–852.
278. Schmidt, A. M. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease Emerging Therapeutic Approaches / A. M. Schmidt. — Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2019. — Т. 39, № 4. — С. 558–568. — DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.310961.
279. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE / R. M. Conroy, K. Pyörälä, A. P. Fitzgerald, [et al.]. — Текст : непосредственный // *European Heart Journal*. — 2003. — Т. 24, № 11. — С. 987–1003. — [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3).
280. Serkan, A. All diuretics used in the treatment of hypertension are not the same / A. Serkan, A. Enver. — Текст : непосредственный // *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. — 2017. — Т. 45, № 1. — С. 94–101. — doi: 10.5543/tkda.2016.93137.
281. Shankar, A. Relationship Between White Blood Cell Count and Incident Hypertension / A. Shankar, B. E. K. Klein, R. Klein. — Текст : непосредственный // *American*

- Journal of Hypertension. — 2004. — № 17. — С. 233–239. — DOI:10.1016/j.amjhyper.2003.11.005.
282. Some factors associated with the development of coronary heart disease: 6 years' followup experience in the Framingham Study / T. R. Dawber, W. B. Kannel, N. Revotskie, [et al.]. — Текст : непосредственный // Am J Public Health Nations Health. — 1959. — Т. 49, № 10. — С. 1349–1356. — doi: 10.2105/ajph.49.10.1349.
283. Stewart, D. J. Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks / D. J. Stewart, V. Langlois, D. Noone. — Текст : непосредственный // Integrated Blood Pressure Control. — 2019. — Т. 2019, № 3. — С. 43-62. — <https://doi.org/10.2147/IBPC.S184685>.
284. Strain, W. D. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation / W. D. Strain, P. M. Paldánus. — Текст : электронный // Cardiovascular Diabetology. — 2018. — № 17. — <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005> (дата обращения 12.11.2020).
285. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Large Case-Controlled Study / M. Fisk, C. M, McEniery, N. Gale, [et al.]. — Текст : непосредственный // Hypertension. — 2018. — Т. 71, № 3. — С. 499–506. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10151.
286. Sustained blood pressure control and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: An observational analysis of ALLHAT / C. B. Bowling, B. R. Davis, A. Luciano, [et al.]. — Текст : непосредственный // The Journal of Clinical Hypertension. — 2019. — Т. 21, № 4. — С. 451-459. — DOI: 10.1111/jch.13515.
287. 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.]. — Текст : непосредственный // JAMA Cardiology. — 2017. — Т. 2, № 7. — С. 775-781. — <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1421>.
288. Tadic, M. Combination of hypertension and hypercholesterolemia: do we have an adequate response? / M. Tadic, C. Cuspidi. — Текст : непосредственный // Polish archives of Internal Medicine. — 2019. — Т. 129, № 12. — С. 852-854. — doi:10.20452/pamw.15115.

289. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events / The ONTARGET Investigators. — Текст : непосредственный // The New England Journal of Medicine. — 2008. — Т. 358. — С. 1547-1559. — DOI: 10.1056/NEJMoa0801317.
290. Temporal Relationship Between Hyperuricemia and Insulin Resistance and Its Impact on Future Risk of Hypertension / T. Han, L. Lan, R. Qu, [et al.]. — Текст : непосредственный // Hypertension. — 2017. — Т. 70, № 4. — С. 703-711. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09508.
291. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: A meta-analysis / L-P. Du, Z-W. Cheng, Y-X. Zhang, [et al.]. — Текст : непосредственный // The Journal of Clinical Hypertension. — 2018. — Т. 20, № 5. — С. 902-907. — DOI: 10.1111/jch.13272.
292. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective — position paper of the European Society of Hypertension / A. Coca, E. Agabiti-Rosei, R. Cifkova, [et al.]. — Текст : непосредственный // Journal of Hypertension. — 2017. — Т. 35, № 8. — С. 1546-1553. — <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001390>.
293. The role of aliskiren in the management of hypertension and major cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis / H. L. Bjerre, J. B. Christensen, N. H. Buus, [et al.]. — Текст : непосредственный // Journal of Human Hypertension. — 2019. — Т. 33, № 11. — С. 795–806. — doi: 10.1038/s41371-018-0149-8.
294. The role of angiotensin receptor–neprilysin inhibitors in cardiovascular disease—existing evidence, knowledge gaps, and future directions / A. P. Ambrosy, R. J. Mentz, M. Fiuzat, [et al.]. — Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. — 2018. — Т. 20, № 6. — С. 963–972. — doi:10.1002/ejhf.1159.
295. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability / G. T. do Valea, C. S. Cerona, N. A. Gonzaga, [et al.]. — Текст : непосредственный // Current Hypertension Reviews. — 2019. — Т. 15. — С. 22–31. — DOI:10.2174/1573402114666180918102735.

296. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension / M. C. Acelajado, Z. H. Hughes, S. Oparil, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Circulation Research*. — 2019. — Т. 124, № 7. — С. 1061–1070. — doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312156.
297. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012 / S. S. Yoon, Q. Gu, T. Nwankwo, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Hypertension*. — 2015. — Т. 65, № 1. — С. 54–61. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04012
298. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence / R. Düsing, B. Waeber, M. Destro, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Journal of Human Hypertension*. — 2017. — Т. 31, № 8. — С. 501–510. — DOI: 10.1038/jhh.2017.5.
299. Unfavorable and favorable changes in modifiable risk factors and incidence of coronary heart disease: The Whitehall II cohort study / M. Virtanen, J. Vahtera, A. Singh-Manoux, [et al.]. — Текст : непосредственный // *International Journal of Cardiology*. — 2018. — Т. 269. — С. 7-12. — <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.005>.
300. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension / M. Kuwabara, I. Hisatome, K. Niwa, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Hypertension*. — 2018. — Т. 71, № 1. — С. 78-86. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
301. Volpe, M. ARNi: A Novel Approach to Counteract Cardiovascular Diseases / M. Volpe, S. Rubattu, A. Battistoni. — Текст : электронный // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2018. — Т. 20, № 9. — 2092. — doi:10.3390/ijms20092092. — URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2092/htm> (дата обращения: 16.12.2020).
302. Welcome to the QRISK®3-2018 risk calculator <https://qrisk.org/three> This calculator is only valid if you do not already have a diagnosis of coronary heart disease (including angina or heart attack) or stroke/transient ischaemic attack : [сайт]. — UK, 2018. — URL : <http://www.qrisk.org/three/> (дата обращения 03.09.2020). — Текст. Изображение : электронный.

303. Wenger, N. K. Prevention of cardiovascular disease: highlights for the clinician of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines / N. K. Wenger. — Текст : непосредственный // *Clinikal Cardiology*. — 2014. — Т. 37, № 4. — С. 239-251. — <https://doi.org/10.1002/clc.22264>.
304. White Blood Cells and Blood Pressure A Mendelian Randomization Study / M. Siedlinski, E. Jozefczuk, X. Xu, [et al.]. — Текст : непосредственный // *Circulation*. — 2020. — Т. 141, № 16. — С. 1307–1317. — DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102.
305. Women Up, Men Down: The Clinical Impact of Replacing the Framingham Risk Score with the Reynolds Risk Score in the United States Population / M. C. Tattersall, R. E. Gangnon, K. N. Karmali, [et al.]. — Текст : непосредственный // *PLoS ONE*. — 2012. — Т. 7, №9. — С. 443 — 447. — doi:10.1371/journal.pone.0044347.
306. Xu, X. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort / X. Xu, M. Jones, G. D Mishra. — Текст : непосредственный // *Human Reproduction*. — 2020. — Т. 35, № 1. — С. 203–211. — <https://doi.org/10.1093/humrep/dez259>.
307. Zeron, R. M. C. Hypertension and cholesterol / R. M. C. Zeron, V. C. de Albuquerque. — Текст : непосредственный // *Revista da Associação Médica Brasileira*. — 2019. — Т. 65, № 12. — С. 1421-1422. — <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1421>.
308. Zheng, S. L. Effects of aliskiren on mortality, cardiovascular outcomes and adverse events in patients with diabetes and cardiovascular disease or risk: A systematic review and meta-analysis of 13,395 patients / S. L. Zheng, A. J. Roddick, S. Ayis. — Текст : непосредственный // *Diabetes & Vascular Disease Research*. — 2017. — Т. 14, № 5. — С. 400–406.
309. Zhu, Z. The Gastrointestinal Tract: an Initial Organ of Metabolic Hypertension? / Z. Zhu, S. Xiong, D. Liu. — Текст : непосредственный // *Cellular Physiology and Biochemistry*. — 2016. — Т. 38, № 5. — С. 1681-1694. — doi: 10.1159/000443107.