

На правах рукописи



БОЛЬШАКОВА

Евгения Николаевна

**ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У
МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I СТАДИИ, ВОЗМОЖНОСТИ
КОРРЕКЦИИ**

**(КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КОГОРТЕ МОЛОДЫХ РАБОТНИКОВ
ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД)**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чита – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Горбунов Владимир Владимирович

Официальные оппоненты:

Калягин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Иркутский государственный медицинский университет" Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Куклин Сергей Германович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Минздрава России, г. Кемерово

Защита диссертации состоится 20.05.2020 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России и на сайте <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.118.02

д.м.н., доцент



Н.А. Мироманова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Проведенные исследования по эпидемиологии и контролю артериальной гипертензии в России продемонстрировали ее высокую распространенность среди населения (40,8%, т. е. более 42 млн. человек), из них, примерно у 39% людей молодого возраста диагностируются повышенные цифры артериального давления (Росстат, 2018).

Профессия машиниста имеет ряд «прогипертензивных» факторов и способствует пребыванию в условиях хронического стресса, который создает предпосылки для реализации предрасположенности к соматическим заболеваниям, в том числе гипертонической болезни (Атьков О.Ю. и др., 2007; Малютина Н.Н. и др., 2017). По данным М.Ф. Вильк, 2001, в 94,1% случаев причиной внезапной смерти среди машинистов и их помощников явились сердечно-сосудистые катастрофы. В связи с чем, выявление ранних маркеров гипертонической болезни у работников локомотивных бригад является актуальной проблемой.

В настоящее время центральное аортальное давление (ЦАД) и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) отнесены к субклиническим маркерам сердечно-сосудистых заболеваний (Laurent S., 2006). Согласно результатам исследования Strong Heart Study (2007), ЦАД является лучшим предиктором развития кардиоваскулярных заболеваний, чем соответствующее артериальное давление. Несмотря на достаточную освещенность проблемы лечения гипертонической болезни (ГБ) различными антигипертензивными препаратами, их влияние на показатели ЦАД и СРПВ, а так же на показатели вегетативного статуса, изучено недостаточно.

Стратегия лечения ГБ у работников локомотивных бригад (РЛБ) отличается от таковой в общей популяции тем, что помимо эффективной, она должна быть еще и безопасной, не влияющей на психофизиологические профессионально-значимые качества (Атьков О.Ю. и др., 2007). Сартаны и β -блокаторы представлены в рекомендациях ESH/ESC, 2018 как возможный вариант

антигипертензивной терапии (класс доказанности IA). Важным свойством кардиоселективного β -блокатора бисопролола является зависимое от дозы уменьшение подъема артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время и после физической нагрузки, т. е. способность предотвращать стресс-индуцированные подъемы артериального давления (Вандер М.А. и др., 2019; Park C.S. et al., 2017). Телмисартан обладает защитными свойствами в снижении кардиоваскулярных смертей и выраженным антигипертензивным эффектом (Подзолков В.И. и др., 2018; Wang Y. et al., 2018). Однако, влияние бисопролола и телмисартана на ЦАД, СРПВ, вегетативный статус и когнитивные функции у молодых пациентов изучено недостаточно.

Таким образом, учитывая широкую представленность транспортных профессий и высокую распространенность гипертонической болезни, можно считать, что проблема безопасности антигипертензивной терапии, ее влияния на ранние предикторы кардиоваскулярных событий, вегетативный статус, когнитивные функции, быстроту реакции является актуальной примерно для 10% взрослого населения России.

Цель исследования: на основании оценки клинической картины, центральной и периферической кардиогемодинамики, вегетативных нарушений определить особенности течения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад, оценить возможности бисопролола и телмисартана в коррекции выявленных нарушений с учетом их безопасности.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад по сравнению с работниками прочих профессий, с учетом вегетативного статуса, суточных показателей центрального аортального давления и параметров жесткости сосудистой стенки.

2. Изучить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны, вегетативного статуса и когнитивных функций у молодых

работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии на фоне приема телмисартана и бисопролола.

3. На основании регрессионного анализа клинических и кардиогемодинамических показателей установить прогностическую значимость изученных параметров и разработать критерии дифференцированного подхода к антигипертензивной терапии у молодых работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии.

Научная новизна. Впервые продемонстрированы клинические особенности течения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад по сравнению с работниками прочих профессий, выявленные на основании суточного мониторирования ЦАД, СРПВ и кардиоваскулярных тестов. Выявлено увеличение суточных показателей центрального давления в аорте и скорости распространения пульсовой волны в исследуемой группе.

Впервые у молодых работников локомотивных бригад проведены кардиоваскулярные тесты (КВТ) по Эвингу для оценки функции симпатического и парасимпатического отделов нервной системы, на основании которых выявлен выраженный вегетативный дисбаланс.

Определено влияние бисопролола и телмисартана на суточные показатели ЦАД и СРПВ, вегетативную регуляцию с применением тестов по Эвингу.

Выявлены возможности бисопролола эффективно улучшать показатели вегетативного статуса, снижать ЧСС, предотвращая стресс-индуцированные подъемы АД. Установлены возможности телмисартана уменьшать жесткость сосудистой стенки.

Получены данные об отсутствии влияния бисопролола и телмисартана на когнитивные и интеллектуально-мнестические функции, свидетельствующие о безопасности исследуемых препаратов у молодых работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии.

Разработаны критерии скрытой неэффективности лечения гипертонической болезни и дифференцированный подход к антигипертензивной терапии в исследуемой группе пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В исследовании представлены новые данные о неблагоприятном течении гипертонической болезни I стадии у работников локомотивных бригад по сравнению с работниками обычных профессий, что обосновывает проведение данной группе лиц в рутинной практике КВТ, СРПВ, ЦАД.

Показано, что бисопролол и телмисартан обладают сопоставимым антигипертензивным эффектом как по офисному АД, так и по показателям суточного мониторирования АД (СМАД). Установлено, что оба препарата эффективно улучшают показатели ЦАД и снижают артериальную жесткость. На фоне приема бисопролола нормализуются параметры вегетативного статуса.

Установлена высокая безопасность бисопролола и телмисартана у работников локомотивных бригад.

Полученные данные позволяют индивидуализировать подход к антигипертензивной терапии у работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью.

Методология и методы исследования. В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного проспективного исследования в параллельных группах. Использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У молодых работников локомотивных бригад, по сравнению с работниками прочих профессий, на фоне I стадии гипертонической болезни имеет место более раннее появление нарушений вегетативного статуса, ухудшении показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки.

2. Терапия бисопрололом и телмисартаном приводит к нормализации артериального давления, центрального аортального давления, снижению показателей жесткости сосудистой стенки. Помимо этого, под влиянием бисопролола улучшаются показатели вегетативной регуляции, снижается частота сердечных сокращений.

3. Применение бисопролола и телмисартана не оказывает влияние на когнитивные функции (память, концентрацию, быстроту реакции), не вызывает клинически значимую гипотонию, а значит является безопасным у работников локомотивных бригад.

4. Наличие тахикардии, отягощенная наследственность, увеличение вариабельности систолического давления в аорте и индекса ригидности артерий, снижении функции парасимпатического влияния на сердечнососудистую систему и увеличение процентного соотношения очень низкочастотных волн значительно увеличивают риск неэффективной антигипертензивной терапии у молодых работников локомотивных бригад.

Степень достоверности и апробация результатов. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной конференции 15thISHNE (Тимишоара, 2013); I съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2013); 14-ом конгрессе РОХМиНЭ (Иркутск 2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию ЧГМА (Чита, 2013); 15-ом конгрессе РОХМиНЭ (Белгород 2014); II съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2014); XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014); VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика-2014» (Москва, 2014); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014).

Достоверность результатов работы обусловлена системной проработкой проблемы, достаточным объемом исследуемой выборки, использованием современных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в работе кардиологического отделения, отделения функциональной диагностики, отделения медицинской экспертизы и профессиональной пригодности негосударственных учреждений здравоохранения ОАО «РЖД» на Забайкальской и Амурской сетях железных дорог. Основные

положения и выводы диссертации включены в учебные материалы кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 статья в журнале из Международных баз Scopus и WoS.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 144 работы отечественных и 103 - зарубежных авторов; иллюстрирована 18 таблицами и 16 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Для достижения поставленной цели обследовано 116 мужчин в возрасте 34 [28; 40] лет, из числа которых сформированы 4 группы наблюдения. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Все пациенты, согласно Национальному стандарту РФ «Надлежащая клиническая практика», были осведомлены о цели, характере, методах и возможных последствиях исследования. От включенных в исследования получено информированное согласие. Методики и протокол исследования одобрены локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА (решение № 7 от 07.02.2013г).

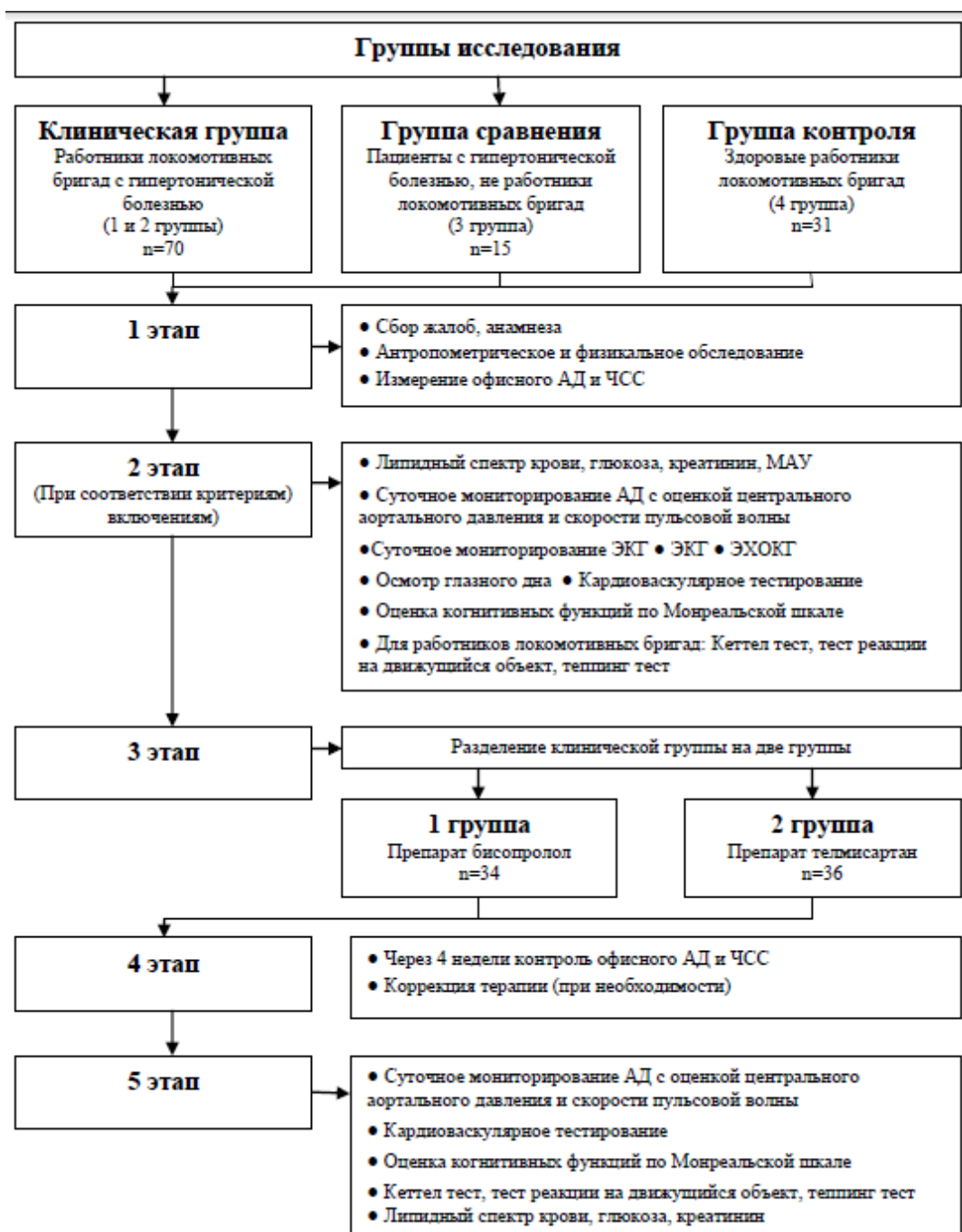


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины в возрасте от 19 до 44 лет;
2. 1 или 2 степень гипертонической болезни (САД 140-179 мм рт. ст., ДАД 90-109 мм рт. ст.);
3. I стадия гипертонической болезни.

Проводилось **общеклиническое обследование**: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, определение роста, массы тела, физикальный осмотр, измерение АД методом Короткова, подсчет ЧСС.

Лабораторные методы: определение липидного спектра крови, биохимии крови (глюкоза, креатинин, мочевая кислота, скорость клубочковой фильтрации (СКВ), микроальбуминурии в моче (МАУ).

Инструментальные методы: ЭхоКГ проводили на аппарате «Artida» (Toshiba, Япония) согласно стандартам; полученные данные во всех четырех группах соответствовали нормативным значениям. С помощью аппарата BPLab («Петр Телегин», Россия) с дополнительным программным обеспечением Vasotens, оценивали суточные показатели АД, ЦАД и СРПВ. Суточное мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) осуществляли прибором «Кардиотехника-04» (Инкарт, Россия). Показатели вегетативной нервной системы оценивали с помощью ХМЭКГ и батареи кардиоваскулярных тестов, выполненной на аппарате «Поли-Спектр-8/ЕХ» («Нейрософт», Россия).

Изучение когнитивных и интеллектуально-мнестических функций оценивали при помощи Монреальской шкалы, психологические особенности на основании Кеттелл теста. Теппинг-тест, используемый для определения свойств нервной системы по психомоторным показателям и тест реакции на движущийся объект, отражающий точность и быстроту реакции, выполняли на базе психофизиологической лаборатории ОАО «РЖД».

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Stat Soft, USA). Для проверки статистических гипотез использовали U-критерий Манн-Уитни, T-критерий Вилкоксона, критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значениях уровня статистической значимости $p < 0,05$. При множественных сравнениях учитывалась поправка на количество парных сравнений, предложенная Бонферрони. Для выявления клинических признаков, определяющих резистентность больных к проводимой антигипертензивной терапии, проводился многофакторный анализ с использованием метода логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На момент включения в исследование на основании офисных цифр АД у 27,1% пациентов зарегистрирована 2 степень ГБ, у 72,9% – 1 степень ГБ. При осмотре глазного дна, анализе ЭКГ, показателей липидного спектра крови, СКФ, МАУ, анализе когнитивных функций во всех группах результаты регистрировались в пределах нормативных значений.

Случайным методом больные распределены в группы, принимающие бисопролол (n=34) и телмисартан (n=36). Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, исходным офисным и среднесуточным уровням АД и ЧСС. Группа сравнения так же сопоставима по перечисленным параметрам. Исходная характеристика групп по АД представлена на рис. 2.

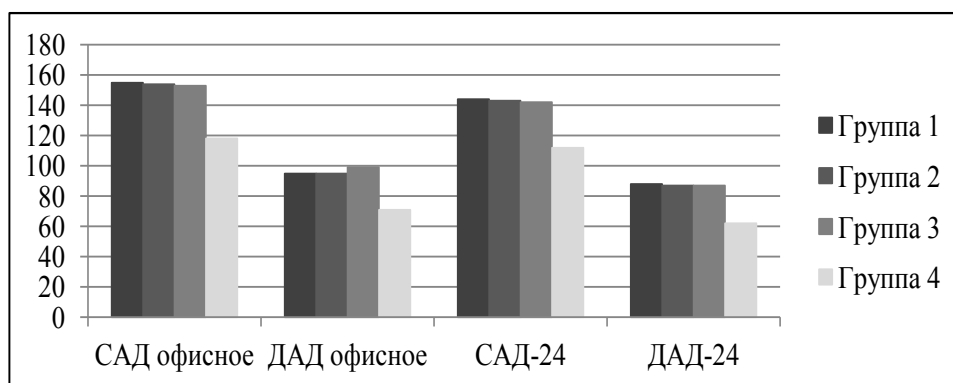


Рис. 2. Исходная характеристика групп по АД (мм рт. ст.)

Примечание: * – статистическая значимость различий с группой 4, $p < 0,05$.

Клиническая группа и группа сравнения отличались друг от друга по количеству жалоб (рис. 3), что сопоставимо с данными литературы, и может быть связано с сокрытием жалоб с целью сохранения рабочего места.

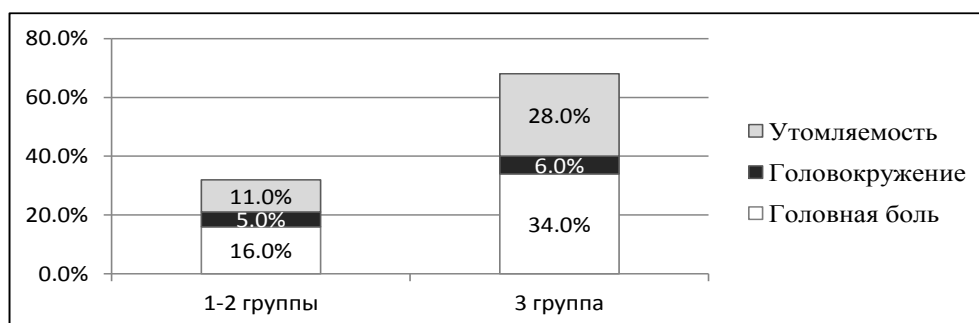


Рис. 3. Наличие жалоб у пациентов с ГБ

Анализ исходных данных суточного мониторинга

АД, ЦАД и СРПВ

Средние суточные показатели САД и ДАД, представленные на рис. 5 в 1, 2 и 3 группах превышали соответствующие показатели группы контроля и не имели различий между собой.

У пациентов с ГБ среднесуточные показатели систолического и диастолического давления в аорте превышали таковые по сравнению с группой контроля на 24% и 30% соответственно. При этом наблюдалось увеличение индекса аугментации в аорте в 1 и 2 группах по сравнению с 3 группой в 2,1 раза ($p=0,042$) и с 4 группой в 3 раза ($p=0,032$), что свидетельствует о связи повышенного аортального давления с феноменом аугментации. Среднесуточная амплификация пульсового давления в исследуемых группах и группе контроля была ниже, чем в группе сравнения.

Отмечено увеличение среднесуточного показателя пульсового давления в аорте в 1 и 2 группах по сравнению с контролем на 16% и 13% соответственно, и на 10% и 7,5% по сравнению с 3 группой.

Индекс эффективности субэндокардиального кровотока и длительности периода изгнания левого желудочка в 1, 2, 4 группах превышал аналогичный параметр 3 группы, пациенты которой не работали на железной дороге.

СРПВ в аорте в 1 и 2 группах превышала аналогичный показатель в 3 группе (в 2 раза) и в 4 группе (в 1,5 раза), а также превышала нормативные показатели (10 м/с) для данного параметра. Статистической разницы между группой контроля и группой сравнения не выявлено, тем не менее, в группе здоровых РЛБ средние значения данного показателя регистрировались на 2 м/с выше группы сравнения, в которую вошли больные с ГБ, не работающие в локомотивных бригадах.

Показатель времени распространения, отраженной от бифуркации аорты волны у пациентов группы сравнения был выше на 11,7% ($p=0,041$), а группы контроля на 14% ($p=0,039$) аналогичного показателя в 1 и 2 группах, что косвенно

говорит о большей скорости пульсовой волны и повышении ригидности сосудов у железнодорожников с ГБ.

Индекс ригидности артерий оказался выше в 1, 2 группах по сравнению с 3 группой в среднем на 13,8% ($p=0,027$) и по сравнению с 4 группой – на 15,6% ($p=0,019$).

При оценке максимальной скорости нарастания артериального давления статистическая разница выявлена между 1,2 и 3 группами, тогда как с группой контроля разница значимой не являлась.

Таким образом, выявленные отличия показателей артериальной ригидности свидетельствуют о том, что у РЛБ уже на ранних стадиях заболевания происходят изменения в органах-мишенях в виде увеличения жесткости сосудистой стенки. Помимо этого, у здоровых РЛБ имеются изменения, отражающие тенденцию к увеличению жесткости сосудистой стенки, как независимому предиктору сердечно-сосудистых событий.

Анализ исходных данных состояния вегетативной нервной системы

Коэффициент 30/15, характеризующий функцию блуждающего нерва, в 1, 2 группах оказался ниже, чем в 3,4 группах, что указывает на недостаточность вагусного влияния и снижение активности парасимпатической нервной системы. Коэффициент дыхания в 1, 2 группах регистрировался ниже нормативных показателей, а также ниже показателей в 3 и 4 группах, что свидетельствует о наличии вегетативного дисбаланса у РЛБ с ГБ. При оценке теста с изометрическим сокращением, характеризующим способность периферических сосудов к сокращению, данные в группах сравнения и контроля находились в пределах нормы, а в исследуемых группах – ниже нормы, что указывает на повышение симпатической функции.

При подсчете общего количества баллов кардиоваскулярного тестирования установлено, что в группе контроля среднее количество баллов равно 0 [0; 1.5], что является вариантом нормы. Тогда как в клинической группе общее количество баллов увеличивалось относительно 3 и 4 групп.

Оценивая исходные показатели ВРС у пациентов с ГБ I стадии, обращало внимание преобладание очень низкочастотных волн, тогда как в группе контроля преобладали высокочастотные волны, что отражает вариант значимых патологических изменений регуляции сердечного ритма. В 1 и 2 группах повышен показатель VLF, что является вегетативным коррелятом тревоги.

По данным ХМЭКГ показатели SDNN, rMSSD, pNN50 во всех группах находились в пределах нормативных значений, однако в группе РЛБ с ГБ SDNN регистрировался ниже на 25,5% ($p=0,036$), rMSSD ниже на 20% ($p=0,046$), pNN50 ниже на 30% ($p=0,032$) по сравнению с группой контроля. Данные изменения могут указывать на снижение тонуса парасимпатической нервной системы (рис. 4).

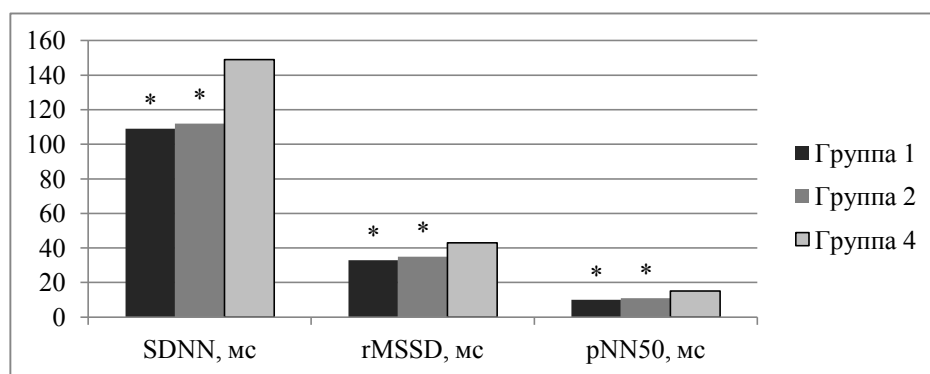


Рис. 4. Показатели variability ритма сердца по данным холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМЭКГ)

Примечание: * – статистическая значимость различий с группой 4, $p<0,05$.

Таким образом, сочетание ГБ и профессии РЛБ уже в начальной стадии заболевания сопровождается нарушениями в регуляции вегетативной нервной системы.

Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне лечения бисопрололом

В течение 4-х недель пациенты 1 клинической группы ($n=34$) принимали бисопролол в дозе 5 мг. Суточная доза препарата на основании контрольного визита увеличена у 7 (20,6%) пациентов до 7,5 мг.

12-ти недельный курс терапии полностью закончили 32 пациента (94,1%). Эпизодов клинически значимой гипотонии и брадикардии за период наблюдения не выявлено.

Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне терапии бисопрололом представлена на рис. 5.

При приеме 5 мг бисопролола уже на 4 неделе терапии уменьшились показатели офисных цифр АД и ЧСС. К концу 12 недели лечения снизились офисное САД на 34 мм рт. ст. (95% ДИ 33-35 мм рт. ст.), среднесуточное САД на 24 мм рт. ст. (95% ДИ 23-28 мм рт. ст.); ДАД на 25 мм рт. ст. (95% ДИ 24-26 мм рт. ст.), среднесуточное на 19 мм рт. ст. (95% ДИ 19-21 мм рт. ст.), показатели ЧСС – на 18 уд/мин (95% ДИ 16-18 уд/мин).

На 98% снизился индекс гипертонии САД и на 95% индекс гипертонии ДАД. Индекс гипотонии увеличился, но не превысил допустимых значений за сутки. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) достигли 32 пациента (94,1%), среднесуточного АД (<130/80 мм рт. ст.) – 27 (84%) пациентов. У 16% больных выявлена «маскированная артериальная гипертензия».

Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне лечения телмисартаном

Пациенты 2 клинической группы (n=36) в течение 4-х недель принимали телмисартан в дозе 80 мг. Суточная доза препарата на основании контрольного визита увеличена у 6 (17%) пациентов до 120 мг и у 4 (11%) пациентов доза снижена до 40 мг.

12-ти недельный курс терапии полностью закончили 35 пациентов (97,2%). Эпизодов клинически значимой гипотонии и брадикардии за период наблюдения не выявлено.

К концу 12-ой недели лечения снизилось офисное САД на 30 мм рт. ст. (95% ДИ 29-31 мм рт. ст.), среднесуточное САД на 24 мм рт. ст. (95% ДИ 21-25 мм рт. ст.); ДАД на мм рт. ст. (95% ДИ 22-24 мм рт. ст.), среднесуточное ДАД на 16 мм рт. ст. (95% ДИ 16-17 мм рт. ст.). На 97% снизился индекс гипертонии САД и на 97% индекс гипертонии ДАД. Индекс гипотонии увеличился, но не превысил

допустимых значений за сутки. Снижение ЧСС не имело статистической значимости. Целевого уровня АД достигли 35 пациентов (97,2%), среднесуточного АД – 30 (85%) пациентов. У (15%) больных по данным среднесуточных показателей выявлена «скрытая неэффективность терапии».

Сравнительный анализ эффективности бисопролола и телмисартана при 12-ти недельной терапии

На фоне 12-ти недельной терапии бисопрололом и телмисартаном в обеих группах пациентов отмечена сопоставимая степень снижения САД, ДАД, ПАД, вариабельности АД (рис. 5). В группе бисопролола, в отличие от телмисартана, отмечено значимое урежение ЧСС.

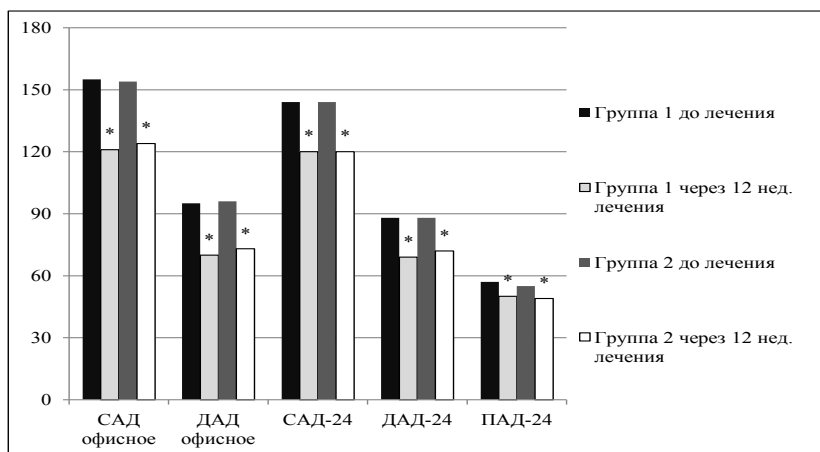


Рис. 5. Динамика показателей АД на фоне 12-ти недельной терапии бисопрололом и телмисартаном у больных с ГБ 1 стадии

Примечание: * – статистическая значимость различий с исходными данными, $p < 0,05$.

Таким образом, антигипертензивная терапия бисопрололом и телмисартаном оказалась одинаково эффективной в обеих группах пациентов.

Целевого уровня по офисному АД достигли 94,1% пациентов в группе, принимавшей бисопролол и 97,2% пациентов в группе, принимавшей телмисартан. Разницы в эффективности лечения между группами не выявлено ($p = 0,57$). При оценке суточных показателей АД у 15% пациентов зарегистрирована скрытая неэффективность терапии (рис. 6). Количество

пациентов с маскированной гипертензией в обеих группах лечения оказалось сопоставимым ($p=0,54$).

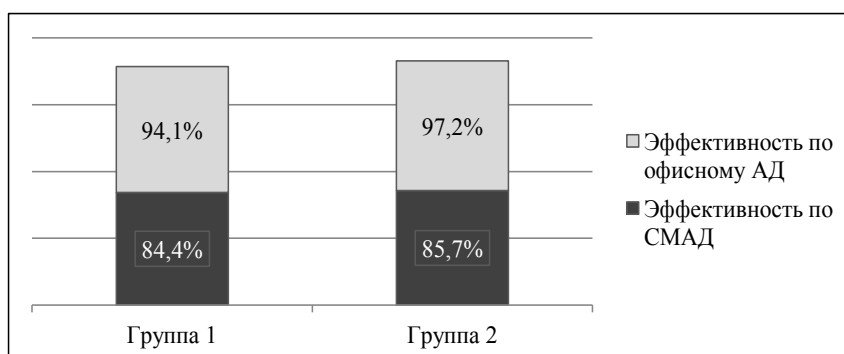


Рис. 6. Эффективность антигипертензивной терапии на фоне терапии бисопрололом (группа 1) и телмисартаном (группа 2)

Исходные параметры ЦАД в исследуемых группах сопоставимы. В динамике, при повторном мониторинговании ЦАД через 12 недель также не выявлены отличия в исследуемых группах (рис.7).

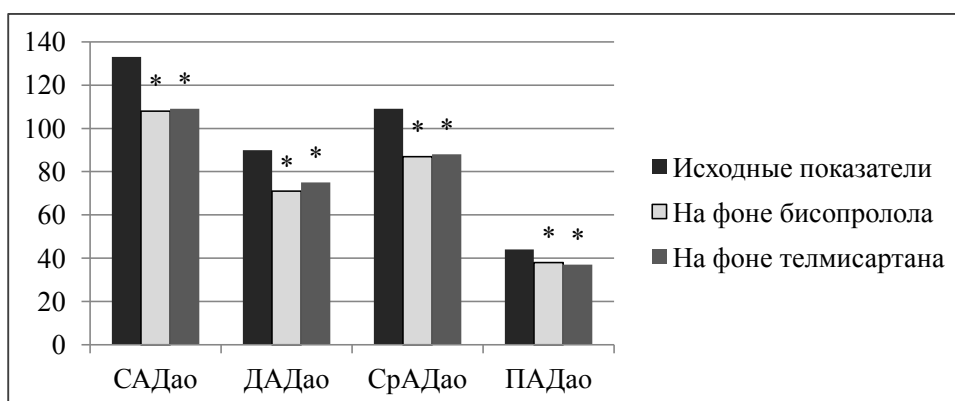


Рис. 7. Параметры ЦАД (мм рт. ст.) на фоне 12-ти недельной терапии бисопрололом и телмисартаном у больных с ГБ 1 стадии

Примечание: * – статистическая значимость различий с исходными данными, $p < 0,05$.

На фоне приема бисопролола систолическое давление в аорте снизилось на 26 мм рт. ст. (95% ДИ 23-28 мм рт. ст.), диастолическое на 20 мм рт ст (95% ДИ 19-21 мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте на 10% (95% ДИ 7,2-12,9%). На фоне приема телмисартана систолическое давление в аорте снизилось на 23 мм рт ст (95% ДИ 21-25 мм рт. ст.), диастолическое на 20 мм рт. ст. (95% ДИ 16-18 мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте на 12% (95% ДИ 10,4-13,6%).

Влияние бисопролола и телмисартана на показатели жесткости сосудистой стенки

На фоне терапии бисопрололом и телмисартаном выявлены отличия в их способности влиять на показатели жесткости сосудистой стенки (рис. 8).

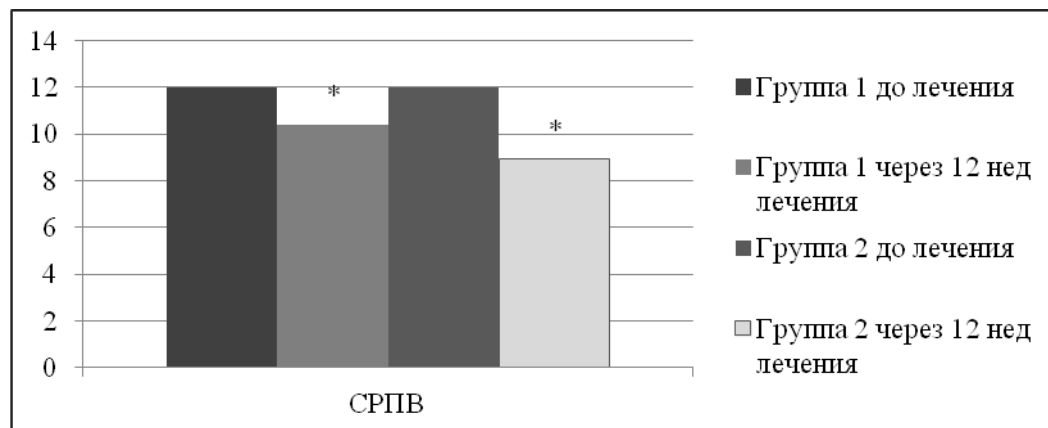


Рис. 8. Динамика показателей СРПВ (м/с) на фоне лечения бисопрололом и телмисартаном у больных с ГБ 1 стадии

Примечание: * – статистическая значимость различий с исходными данными, $p < 0,05$.

У пациентов, принимавших бисопролол отмечалось снижение показателей индекса аугментации на 16% (95% ДИ 12-19%) и СРПВ на 1,6 м/с (95% ДИ 1,32-1,88 м/с), однако, несмотря на снижение СРПВ, данный параметр остался выше нормативных значений. На фоне приема телмисартана отмечено снижение СРПВ на 3,2 м/с (95% ДИ 2,92-3,48 м/с), индекс ригидности артерий на 24% (95% ДИ 22-27%), индекса аугментации на 14% (95% ДИ 11-16%). Таким образом, при оценке влияния препаратов на снижение жесткости сосудистой стенки отмечено, что телмисартан эффективнее бисопролола снижает скорость пульсовой волны и уменьшает индекс ригидности артерий.

Влияние бисопролола и телмисартана на показатели вегетативной регуляции у больных с ГБ 1 стадии

На фоне приема бисопролола у больных увеличились коэффициенты 30/15 на 0,1 (95% ДИ 0,036-0,164), Вальсальвы на 0,52 (95% ДИ 0,36-0,68), изометрического сокращения на 10 (95% ДИ 7,86-12,14), дыхания на 6 (95% ДИ 4,41-7,59), снизилось общее количество баллов КВТ. На фоне приема телмисартана

вышеперечисленные коэффициенты повышались, но не достигали пороговых значений.

По данным ортостатической пробы на фоне приема бисопролола, в отличие от телмисартана, у пациентов нормализовались спектральные показатели с преобладанием высокочастотных волн (табл. 1).

Таблица 1

Влияние бисопролола и телмисартана на вегетативную регуляцию у больных с ГБ 1 стадии

Показатели	Группа 1 до лечения	Группа 1 через 12 нед лечения	Группа 2 до лечения	Группа 2 через 12 нед лечения	р*
30/15	1.28 [1.2; 1.38]	1.38 [1.3; 1.46]	1.28 [1.21; 1.47]	1.3 [1.26; 1.44]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 <0,05 P1-2>0,05
Ортостатическая проба	0 [-5; 5]	0 [-5; 5]	0 [-10; 5]	0 [-10; 10]	Рисх-1>0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2>0,05
Коэффициент дыхания	11 [10; 12]	17 [15; 20]	11 [5; 12.3]	13 [12; 15]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2<0,05
Коэффициент Вальсальвы	1.28 [1.17; 1.52]	1.8 [1.52; 2,1]	1.29 [1.15; 1.46]	1.6 [1.4; 1.9]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2>0,05
Коэффициент изометрического сокращения	0 [0; 10]	10 [0; 25]	0 [0; 5.7]	5 [0; 22]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2>0,05
LF/HF	1.27 [1.05; 2.47]	0.96 [0.41; 1.27]	1.27 [1.05; 2.47]	1.27 [1.07; 2.44]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 <0,05 P1-2<0,05
VLF	52 [48.5; 57.6]	23.7 [19.8; 28]	50 [48.5; 56.7]	36 [28; 49,8]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 <0,05 P1-2<0,05

Примечание: Р исх-1 – сравнивались исходные показатели в группе бисопролола и на фоне лечения; Р исх-2– сравнивались исходные показатели в группе телмисартана и на фоне лечения.

В 1 группе стали преобладать ритмограммы 1-2 типов, тогда как во второй сохранились ритмограммы 2-3 типов.

Таким образом, применение бисопролола у больных с ГБ 1 стадии в течение 12-ти недель, наряду с нормализацией параметров АД, значительно улучшает показатели работы вегетативной нервной системы.

Выявление предикторов скрытой неэффективности лечения у работников локомотивных бригад с ГБ I стадии

По данным СМАД у 15% пациентов выявлена скрытая неэффективность лечения (маскированная артериальная гипертензия), в связи с чем, мы поставили задачу диагностировать предикторы неэффективной антигипертензивной терапии.

В ходе регрессионного анализа выявлены факторы, повышающие риски маскированной гипертензии, независимо от наличия других факторов. Риск развития маскированной гипертензии у пациентов с отягощенной наследственностью в 4 раза выше, с тахикардией более 85 уд. в мин увеличивается в 5,5 раз, вариабельность систолического давления в аорте больше 12.4 и индекс ригидности артерий больше 168 мм рт. ст. увеличивают риск в 3.5 раза, коэффициент 30/15 менее 1,21 - в 4,5 раза, очень низкочастотные волны более 55,9% - в 3,8 раз.

Оценка когнитивных функции, концентрации внимания, быстроты реакции на фоне терапии

Согласно Монреальской шкале при обследовании всех групп выявлены сопоставимые результаты. По данным опросника Кеттела так же не выявлено различий в группах контроля и лечения. Реакция на движущийся объект и теппинг-тест, во всех группах до и после лечения оказались сопоставимыми.

Исходя из полученных данных следует, что на ранних стадиях ГБ не нарушаются когнитивные и интеллектуально-мнестические функции. Исследуемые препараты безопасны для применения у РЛБ, т.к. их прием не влечет за собой снижение концентрации, реакции, памяти и интеллектуальных способностей.

ВЫВОДЫ

1. При гипертонической болезни I стадии у работников локомотивных бригад по сравнению с рабочими прочих специальностей на 68% реже встречаются такие клинические симптомы заболевания, как головная боль, утомляемость, головокружение, при этом исходные показатели офисного и среднесуточного уровня артериального давления не отличаются между группами.

2. У работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии по сравнению с группой контроля при осциллометрическом 24-часовом измерении параметров артериальной ригидности и центральной гемодинамики регистрируется увеличение индекса аугментации в аорте в 2,6 раза, скорости распространения пульсовой в 2 раза, индекса ригидности артерий на 13,8% и максимальной скорости нарастания артериального давления в 1,5 раза. В данной группе наблюдается более выраженный вегетативный дисбаланс, проявляющийся симпатикотонией и парасимпатической недостаточностью.

3. У 84% работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии на фоне лечения бисопрололом и у 85% больных на терапии телмисартаном в течение 12 недель по данным суточного мониторинга достигнут уровень целевого артериального давления. Степень снижения офисного и суточного систолического, диастолического и пульсового артериального давления между группами больных, получающих бисопролол и телмисартан, не отличалась. Аналогично этому между группами больных не изменялась реакция на движущийся объект, а также – теппинг-тест до и после лечения. Нарушений когнитивных функций в группах, получающих бисопролол и телмисартан, не выявлено.

4. На фоне терапии и бисопрололом, и телмисартаном сопоставимо снижаются показатели систолического, диастолического и пульсового центрального давления в аорте. Более значимое снижение показателей индексов ригидности и аугментации в аорте, скорости распространения пульсовой волны отмечается в группе работников локомотивных бригад, принимавших телмисартан.

5. В группе пациентов, принимавших бисопролол, регистрируется увеличение коэффициентов: 30/15 на 7,2%, Вальсальвы на 28%, изометрического сокращения на 10%, дыхания на 35%, вариации на 33%, снижение общего количества баллов кардиоваскулярного тестирования, увеличение общей variability ритма сердца на 30% и нормализация спектральных показателей с преобладанием высокочастотных волн. При терапии телмисартаном увеличивается общая variability ритма сердца на 26%, коэффициент вариации – на 18% и уменьшается общее количество баллов по данным кардиоваскулярного тестирования.

6. В группах больных, независимо от терапии бисопрололом и телмисартаном, наблюдается скрытая неэффективность лечения гипертонической болезни (у 15% пациентов). Установлены независимые маркеры риска неэффективности антигипертензивной терапии у работников локомотивных бригад: отягощенная наследственность, тахикардия с ЧСС > 85/мин, variability систолического давления в аорте > 12,4, индекс ригидности артерий > 168 мм рт. ст., коэффициент 30/15, характеризующий функцию блуждающего нерва < 1,21, очень низкочастотные волны > 55,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Молодым работникам локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии показано комплексное обследование, включающее проведение суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления, исследование параметров жесткости сосудистой стенки, изучение вегетативного статуса с определением variability сердечного ритма методом холтеровского мониторирования ЭКГ и проведением кардиоваскулярных тестов по Эвингу. При выявлении повышения скорости распространения пульсовой волны в аорте более 10 м/сек рекомендовано измерение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны.

2. При сочетании гипертонической болезни с вегетативным дисбалансом и тахикардией патогенетически обосновано назначение бисопролола. Селективный β -адреноблокатор бисопролол в стартовой дозе 5 мг эффективен и безопасен для терапии гипертонической болезни у работников локомотивных бригад.

3. При сочетании гипертонической болезни с повышенной артериальной ригидностью и нормокардией целесообразно назначение телмисартана. Блокатор рецепторов ангиотензина II второго поколения – телмисартан в стартовой дозе 80 мг эффективен и безопасен для терапии гипертонической болезни у работников локомотивных бригад.

4. При наличии факторов риска неэффективности антигипертензивной терапии: отягощенная наследственность, тахикардия с ЧСС > 85/мин, вариабельность систолического давления в аорте 12,4, индекс ригидности артерий > 168 мм рт. ст., коэффициент 30/15 < 1,21, очень низкочастотные волны > 55,9%, рекомендован старт с комбинированной антигипертензивной терапии.

**Публикации в ведущих научных рецензируемых журналах,
определенных ВАК Минобрнауки России:**

1. Брянцева Е.Н. Некоторые особенности диагностики и лечения гипертонической болезни у работников локомотивных бригад / Е.Н. Брянцева, В.В. Горбунов, М.В. Губанова // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 4. – С. 29-33. – URL : <https://zabmedvestnik.ru/journal/2014/4/6.pdf> (дата обращения 11.09.2019).

2. Брянцева Е.Н. Показатели центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией на фоне терапии телмисартаном / Е.Н. Брянцева, В.В. Горбунов // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 47-51.

3. Динамика показателей центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны при гипертонической болезни I стадии у молодых мужчин / Е.Н. Брянцева, В.В. Горбунов, М.В. Губанова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2015. – № 1. – С. 45-48.

4. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers / T.Y. Kuznetsova, V.A. Korneva, E.N. Bryantseva [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2014. – Vol. 10. – P. 247–251.

Публикации в прочих изданиях:

5. The normatives of pulse wave velocity in different groups of employees of “Zabaikalsky railway” depending on nosology / E.N. Bryantseva, V.S. Barkan, M.V. Gubanova [et al.] // 14 Congress of international society for holter and noninvasive electrocardiology, 26-28 april. – Moscow, 2011. – P. 161.

6. Брянцева Е.Н. Состояние вегетативной нервной системы и изменения жесткости сосудистой стенки у работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью 1 стадии при длительном воздействии вибрации / Е.Н. Брянцева // Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего» : тезисы. – Самара, 2012. – С. 43-45.

7. Анализ центрального аортального давления при дистанционном суточном мониторинговании артериального давления у работников железнодорожного транспорта, исключение ложноположительных результатов / Е.Н. Брянцева, С.А. Алексеев, В.С. Баркан, В.В. Горбунов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии. – Чита, 2013. – Т. 2. – С. 19-20.

8. Determination of central aortic pressure as an indicator of false hypertension exclusion in locomotive workers // E.N. Bryantseva, S.A. Alekseev, V.S. Barkan [et al.] // *Journal of experimental medical surgical research* : 15th congress of the international society for holter and noninvasive electrocardiology. – Timisoara, 2013. – P. 15-16.

9. Брянцева Е.Н. Сравнительная эффективность бисопролола и телмисартана у работников локомотивных бригад с артериальной гипертензией /

Е.Н. Брянцева, В.С. Баркан, В.В. Горбунов // II съезд терапевтов Забайкальского края. – Чита, 2014. – С. 82.

10. Bryantseva E. Effect of bisoprolol on central aortic pressure, pulse wave velocity, autonomic nervous system in locomotive works with hypertension / E. Bryantseva, V. Barkan, V. Gorbunov // Journal of Hypertension. – 2014. – Vol. 32. – P. 409-410.

11. Брянцева Е.Н. Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на ранние предикторы сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Н. Брянцева // Инновации и прогресс в кардиологии : материалы конгресса. – Казань, 2014. – С. 94-95.

12. Брянцева Е.Н. Некоторые аспекты антигипертензивной терапии у работников "опасных" профессий / Е.Н. Брянцева // Артериальная гипертензия: от теории к практике : тезисы. – Кемерово, 2015. – С. 44-45

13. Пешкова С.В. Применение сердечно-сосудистых тестов для дифференциальной диагностики артериальных гипертензий у машинистов / С.В. Пешкова, О.А. Щербакова, Е.Н. Брянцева // Противоречия современной кардиологии. «Спорные и нерешенные вопросы» : 3-й форум молодых кардиологов «Кардиология на стыке настоящего и будущего». – Самара, 2015. – С. 169.

14. Большакова Е.Н. Скрытая неэффективность лечения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад // Интернаука. – 2019. – № 43-1 (125). – С. 27-29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
ВНС	- вегетативная нервная система
ВРС	- вариабельность ритма сердца
ГБ	- гипертоническая болезнь
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДАДао	- диастолическое давление в аорте
ДАД24	- суточное диастолическое давление
ПАД	- пульсовое артериальное давление
ПАДао	- пульсовое аортальное давление
РБЛ	- работники локомотивных бригад
САД	- систолическое артериальное давление
САДао	- систолическое аортальное давление
САД24	- суточное систолическое давление
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СРПВ	- скорость распространения пульсовой волны
ЦАД	- центральное аортальное давление
HF	- высокочастотные волны
LF	- низкочастотные волны
rMSSD	квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR, мс.
SDNN	- стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R
VLF	- очень низкочастотные волны