

УДК 616.12-008.331.1-053.7-085-037:575.1
DOI: 10.26435/UC.V012(35).532

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.А. Джоджуа, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Гипертоническая болезнь (ГБ) – генетически индуцированное многофакторное хроническое заболевание сердечно-сосудистой системы, дебютирующее в молодом возрасте и характеризующееся прогрессирующим характером с преимущественным повышением общего периферического сосудистого сопротивления, вызванного вазоконстрикцией резистивных сосудов [4].

АГ у молодых пациентов (моложе 50 лет) характеризуется прогрессирующим характером течения гипертензивного синдрома, быстрым вовлечением в процесс органов-мишеней, высокой частотой повышения диастолического давления за счет периферического сосудистого спазма/ремоделирования, явно недостаточной/не оптимальной приверженностью к лечению и высокой частотой развития осложнений, в т.ч. фатальных [7].

Присутствие генетических факторов у больных ГБ ассоциируется с негативным прогнозом, связанным прежде всего с фатальными кардио- и цереброваскулярными событиями и нарушениями ритма сердца [2, 6-7].

Основной целью комплекса лечебных (медикаментозных и немедикаментозных) направлений является снижение кардиоваскулярного риска, вероятности развития фатальных и нефатальных осложнений, увеличение выживаемости [8].

Гипоксии-гиперокситерапия (ГГТ) является одним из принципиально новых немедикаментозных направлений, которое целесообразно использовать для коррекции комплекса клинических и лабораторных параметров у больных ГБ молодого возраста с недостаточной приверженностью к лечению как для длительного комбинированного лечения, так и кардиореабилитации [1, 3, 5].

Цель исследования заключалась в анализе причин смерти молодых больных с генетически индуцированной ГБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При помощи методики полимеразной цепной реакции генетическое исследование проведено у 170 больных ГБ при помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия). Изучен полиморфизм генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептора 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептора 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохрома 11b2), GNB3 (бета 3 субъединицы G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтазы окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтазы окиси азота 894 G>T)[6].

118(69,4%) пациентов с установленным генетическим полиморфизмом включены в основную группу наблюдения, которая, в зависимости от достижения или недостижения целевого уровня артериального давления (АД), была подразделена на группу 1 (n=46), пациенты которой достигли целевого уровня давления, и группу 2(n=72), представители которой целевого АД не достигли. В последующем представители группы 2, в зависимости от проводимого лечения, были разделены на две сопоставимые по полу ($\chi^2=0,39$, $p=0,56$), возрасту ($t=1,92$, $p=0,17$) и продолжительности гипертензивного синдрома ($t=0,45$, $p=0,81$) подгруппы (2А и 2Б). Подгруппа 2А (n=35) получала только комбинированное медикаментозное лечение (ингибитор АПФ/сартан, диуретики, антагонист кальциевых каналов, бета-адреноблокатор, ингибиторы имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы в индивидуальных комбинациях и дозировках). Подгруппа 2Б получала аналогичное медикаментозное лечение, но с 20-ти дневными сеансами ГГТ при помощи аппарата «Тибет-4», «Newlife», Россия. Всего проведено 14

ежеквартальных курсов ГТТ по 20 ежедневных сеансов каждый. Длительность исследования составила в среднем 3,5 года.

52(30,6%) пациента без генетического полиморфизма вошли в группу сравнения (группа 3).

Перед началом курса ГТТ определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смеси, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом (SaO₂). Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробу оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 с в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. На нос надевали зажим. Время задержки регистрировали по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 с – результат неудовлетворительный; 39–49 с – результат удовлетворительный; свыше 50 с – результат хороший. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие его зна-

чения свидетельствуют о негативной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию.

Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов вдыхания комнатного воздуха (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O₂ (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо» тренировки начинаются с подачи 12%-11% гипоксической смеси. В процессе проведения сеанса ГТТ на экране монитора в графическом режиме фиксировали все параметры больного (ЧСС, артериальное давление, сатурация кислорода) [1, 3, 5].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы для статистического анализа «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Причины смерти больных за 3,5-летний промежуток времени в группах больных различались (см. табл.). Так, если в группе 1 ими были фатальный инфаркт миокарда [12] и в равной степени геморрагический инсульт [11], желудочковые аритмии и внезапная смерть, то в подгруппе 2А и 2Б – геморрагический инсульт и инфаркт миокарда. В группе 3 причинами смерти явились желудочковые аритмии [10] и кардиогенный отек легких. Всего за 3,5-летний период

Таблица.

Причины смерти у молодых больных генетически индуцированной ГБ

Причины смерти	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=72)		Группа 3 (n=52)
		подгруппа 2А (n=35)	подгруппа 2Б (n=37)	
Фатальный геморрагический инсульт	1 (2,2%)	4 (11,4%) ³	2 (5,4%) ⁵	-
Фатальный инфаркт миокарда	2 (4,4%)	4 (11,4%) ³	2 (5,4%) ⁵	-
Желудочковые нарушения ритма	1 (2,2%)	-	1 (2,7%)	1 (1,9%)
Внезапная смерть	1 (2,2%)	-	-	-
Отек легких	-	1 (2,9%)	-	1 (1,9%)
Кровотечения	-	-	1 (2,7%)	-
Другие причины	1 (2,2%)	-	-	-
Всего	6 (13,0%)	9 (25,7%) ^{1,3}	6 (16,2%) ^{2,5}	2 (3,8%) ⁴

Примечание: 1 – различия аналогичных показателей между подгруппой 2А и группой 3 статистически достоверны; 2 – различия аналогичных показателей между подгруппой 2Б и группой 3 статистически достоверны; 3 – различия аналогичных показателей между группой 1 и подгруппой 2А статистически достоверны; 4 – различия аналогичных показателей между группой 1 и группой 3 статистически достоверны; 5 – различия аналогичных показателей подгруппы 2 А и 2 Б статистически достоверны.

умерли 13,0% пациентов группы 1, 25,7% – подгруппы 2А, 16,2% – подгруппы 2Б, 3,8% – группы 3.

Фатальные события стали появляться в подгруппе 2А через год от начала наблюдения, в подгруппах 1 и 2Б – через 1,5-1,7 года, в группе 3 – через 2,5 года. Кривая группы 2 занимает промежуточное положение между группой 2А и группой 1. Она вплотную приближена к группе 1, а следовательно, результаты в подгруппе 2А и 1 сходные.

К заболеваниям или состояниям, способствующим увеличению сердечно-сосудистого риска, относятся: социальная депривация, ожирение, фибрилляция предсердий, психологический стресс, аутоиммунные и воспалительные заболевания, низкая физическая активность, гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ [4, 9].

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами смерти у больных с генетически индуцированным вариантом течения ГБ явились: геморрагический инсульт, ин-

фаркт миокарда и ассоциированный с ним отек легких (острая левожелудочковая сердечная недостаточность).

2. Частота фатальных случаев находится в непосредственной зависимости от наличия или отсутствия генетических маркеров ГБ и достижения или недостижения целевого уровня АД.

3. Наименьшая частота смертельных исходов наблюдалась у больных группы 1 с негативными результатами генетического тестирования. Второе место по нарастанию частоты фатальных исходов занимает группа 1, третье место принадлежит подгруппе 2Б и четвертое – подгруппе 2А.

4. ГГТ как компонент продолжительной лечебной программы позволяет достоверно снизить частоту смертельных исходов у больных с генетически индуцированным вариантом ГБ преимущественно за счет острых кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий, что, по-видимому, обусловлено как благоприятным влиянием приверженности к лечению, так и потенцированием антигипертензивного эффекта базовых классов лекарственных средств.

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.А. Джоджуа, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Гипертоническая болезнь у молодых пациентов (моложе 50 лет) характеризуется прогрессирующим характером течения гипертензивного синдрома, быстрым вовлечением в процесс органов-мишеней, высокой частотой повышения диастолического давления за счет периферического сосудистого спазма/ремоделирования, явно недостаточной или неоптимальной приверженностью к лечению и высокой частотой развития осложнений, в т.ч. фатальных.

Присутствие генетических маркеров у больных гипертонической болезнью ассоциируется с негативным прогнозом, связанным прежде всего с фатальными кардио- и цереброваскулярными событиями и нарушениями ритма сердца.

Основной целью комплекса лечебных (медикаментозных и немедикаментозных) направлений является снижение кардиоваскулярного риска, вероятности развития фатальных и нефатальных осложнений.

Гипокси-гиперокситерапия является одним из принципиально новых немедикаментозных направлений, которое целесообразно использовать для коррекции комплекса клинических и лабораторных параметров у больных гипертонической болезнью молодого возраста с недостаточной приверженностью к лечению как для длительного комбинированного лечения, так и кардиореабилитации.

Цель исследования заключалась в анализе причин смерти молодых больных с генетически индуцированной гипертонической болезнью.

Основными причинами смерти у больных с генетически индуцированным вариантом течения гипертонической болезни явились: геморрагический инсульт, инфаркт миокарда и ассоциированный с ним отек легких (острая левожелудочковая сердечная недостаточность).

Частота фатальных случаев находится в непосредственной зависимости от наличия/отсутствия генетических маркеров гипертонической болезни и достижения или недостижения целевого уровня артериального давления.

Наименьшая частота смертельных исходов наблюдалась у больных группы 1 с негативными результатами генетического тестирования. Второе место по нарастанию частоты фатальных исходов занимает группа 1. Третье место принадлежит подгруппе 2Б и четвертое – подгруппе 2А.

Гипокси-гиперокситерапия как компонент продолжительной лечебной программы позволяет достоверно снизить частоту смертельных исходов у больных с генетически индуцированным вариантом гипертонической болезни преимущественно за счет острых кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий, что, по-видимому, обусловлено потенцированием антигипертензивного эффекта базовых антигипертензивных классов, а также эффектами сосудистой кардио- и церебропротекции.

Ключевые слова: причины смерти, генетически индуцированная гипертоническая болезнь.

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, R.A. Dzhodzhua, A.V. Dubovik, E.A. Kontovsky

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

CAUSES OF DEATH OF YOUNG PATIENTS WITH GENETICALLY INDUCED HYPERTENSION

Hypertension in young patients (under the age of 50) is characterized by the progressive nature of the course of hypertensive syndrome, rapid involvement of target organs in the process, a high frequency of increased diastolic pressure due to peripheral vascular spasm / remodeling, clearly insufficient / not optimal adherence to treatment, and a high development frequency complications, including fatal.

The presence of genetic markers in patients with hypertension is associated with a negative prognosis, connected primarily with fatal cardio and cerebrovascular events and cardiac arrhythmias.

The main goal of the complex of medical (drug and non-drug) directions is to reduce cardiovascular risk, the likelihood of developing fatal and non-fatal complications.

Hypoxy-hyperoxytherapy is one of the fundamentally new non-drug directions, which is advisable to use for the correction of the complex of clinical and laboratory parameters in patients with hypertension of a young age with insufficient adherence to treatment for both long-term combined treatment and cardiac rehabilitation.

The purpose of the study was to analyze the causes of death and survival of young patients with genetically induced hypertension.

The main causes of death in patients with a genetically induced variant of the course of hypertension were: hemorrhagic stroke, myocardial infarction and associated pulmonary edema (acute left ventricular heart failure).

The frequency of the fatal case is directly dependent on the presence / absence of genetic markers of hypertension and the achievement / failure to achieve the target level of blood pressure.

The lowest mortality rate was observed in patients of group 1 with negative results of genetic testing. The second place in the increase in the frequency of fatal outcomes is occupied by group 1. The third place belongs to subgroup 2B and the fourth to subgroup 2A.

Hypoxy-hyperoxytherapy as a component of a long-term treatment program can significantly reduce the frequency of deaths in patients with a genetically induced variant of hypertension, mainly due to acute cardiovascular and cerebrovascular events, which is apparently due to the potentiation of the antihypertensive effect of the basic antihypertensive classes, as well as the effects of vascular cardio and cerebroprotection.

Key words: causes of death, genetically induced hypertension.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гелис Л.Г., Дубовик Т.А., Новиков А.Н. и др. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией. Кардиология в Беларуси. 2013; 5 (30): 19-38.
2. Дроботья Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 26-30.
3. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г. и др. Гипоксигиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией. Университетская Клиника. 2019; 1 (30): 5-10.
4. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», Москва. 2020: 163.
5. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Дужак Г.В. и др. Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии. Журнал АМН України. 2009; 3: 488-499.
6. Минушкина Л.О., Асейчева О.Ю., Кочкина М.С., Никитин А.Г., Затеишчиков Д.А. Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017; 2: 17-19.
7. Пахомья Н.С., Урус'ев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. Земский врач. 2014; 3-4 (24): 21-24.
8. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016; 387: 957-967.

REFERENCES

1. Gelis L.G., Dubovik T.A., Novikov A.N. i dr. Vliyanie preryvistoi normobaricheskoi gipoksiterapii na kompensatorno-adaptatsionnye vozmozhnosti organizma v kompleksnoi predoperatsionnoi podgotovke k kardiokhirurgicheskomu lecheniyu patsientov s ishemicheskoi kardiomiopatiei. Kardiologiya v Belarusi. 2013; 5 (30): 19-38 (in Russian).
2. Drobotya N.V., Arutyunyan L.V., Pirozhenko A.A. Rol' opredeleniya geneticheskogo polimorfizma v patogeneze arterial'noi gipertenzii s tsel'yu individualizatsii medikamentoznoi terapii. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 26-30 (in Russian).
3. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Gavrilyak V.G. i dr. Gipoksi-giperoksiterapiya v lechenii bol'nykh komorbidnoi kardial'noi patologiei. Universitetskaya Klinika. 2019; 1 (30): 5-10 (in Russian).
4. Klinicheskie rekomendatsii «Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh», Moskva. 2020: 163 (in Russian).
5. Korkushko O.V., Lishnevskaya V.Yu., Duzhak G.V. i dr. Vozrastnye izmeneniya reologicheskikh svoistv krovi i funktsional'nogo sostoyaniya endoteliya pod vliyaniem normobaricheskoi gipoksii. Zhurnal AMN Ukraini. 2009; 3: 488-499 (in Russian).
6. Minushkina L.O., Aseicheva O.Yu., Kochkina M.S., Nikitin A.G., Zateishchikov D.A. Geneticheskii polimorfizm genov tsitokinov sistemy vospaleniya i sostoyanie sosudistoi stenki u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. Arterial'naya gipertenziya. 2017; 2: 17-19 (in Russian).
7. Pakhomya N.S., Urus'ev O.M., Shakhanov A.V. Rol' polimorfizmov nekotorykh genov v realizatsii arterial'noi gipertenzii. Zemskii vrach. 2014; 3-4 (24): 21-24 (in Russian).
8. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016; 387:

9. Gonzalez R., Morales E., Segura J.etal. Long-term renal survival inmalignant hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3266-3272.
 10. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T. et al. Hypertension and cardiacarrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Europace. 2017; 19: 891-911.
 11. Tsvigoulis G., Katsanos A.H., Butcher K.S. et al. Intensive bloodpressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a metaanalysis. *Neurology.* 2014; 83: 1523-1529.
 12. Wang Y.J., Pan Y. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Journal Renin Angiotensin Aldosterone System.* 2014; 15: 294-300.
- 957-967.
 9. Gonzalez R., Morales E., Segura J.etal. Long-term renal survival inmalignant hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3266-3272.
 10. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T. et al. Hypertension and cardiacarrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Europace. 2017; 19: 891-911.
 11. Tsvigoulis G., Katsanos A.H., Butcher K.S. et al. Intensive bloodpressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a metaanalysis. *Neurology.* 2014; 83: 1523-1529.
 12. Wang Y.J., Pan Y. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Journal Renin Angiotensin Aldosterone System.* 2014; 15: 294-300.