

На правах рукописи

**ИВАНЮК
Елена Сергеевна**

**ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВЫМ АБДОМИНАЛЬНЫМ И
ДИСПЕПСИЧЕСКИМ СИНДРОМАМИ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная руководитель:

Заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Хлынова Ольга Витальевна

Официальные оппоненты:

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Вахрушев Яков Максимович

Заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Сайфутдинов Рафик Галимзянович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Защита состоится «__» _____ 2017 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.psmu.ru/> и <http://www.vak.ed.gov.ru/> Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Эпидемиология артериальной гипертензии (АГ) не позволяет рассчитывать на то, что эта проблема будет решена в скором времени. По данным Росстата, среди 1,9 млн. человек, умерших в России в 2014 году, 940 смертей приходится на заболевания органов пищеварения, что составляет половину всей смертности (Таратухин Е.О., Лучинкина Е.Е., 2017). Статистика Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) не менее удручающая. В мировой смертности вклад АГ составляет 9,4 млн. унесенных жизней ежегодно. Вклад этого заболевания в развитие инвалидности составляет 7 %. ВОЗ включила АГ в число глобальных факторов, с которыми должна вестись борьба (Mitchell G.F., 2010; Goldman Lee, 2012; WHO, 2015).

Именно поэтому расширение представлений об особенностях течения АГ, мерах профилактики и антигипертензивной терапии уже не столько у лиц с моновариантом патологии, сколько в случае её коморбидности и мультиморбидности, приобретает все более актуальное значение (Volpe M., 2012; Libby P., 2012). Всеобщее известно, что взаимовлияние болезней существенно меняет клиническую картину заболевания и прогноз, а значит, в данных случаях требуется персонифицированная коррекция комплекса диагностических и лечебных мер у лиц с ассоциированной патологией (Rungoe S., 2013; Верткин А.Л., 2015; Лазебник Л.Б., 2016).

Наименее изученной на сегодняшний день является коморбидность: АГ и патология органов системы пищеварения. А между тем, заболевания желудочно-кишечного тракта также признаны весьма распространенными среди населения и более того, в структуре смертности болезни органов пищеварения занимают 4-5 место в ряде регионов РФ, включая и Пермский край.

По данным различных авторов частота сочетаний АГ и кислотозависимых заболеваний (ККЗ) колеблется от 11,6 до 50 % наблюдений (Смирнова Л.Е., 2005; Лазебник Л.Б. 2015), ассоциированное течение АГ и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) описывается в диапазоне 28-51% (Ивашкин В.Т., Маевская М.В., 2016). Крупнейшее исследование, проведенное в Новосибирске, посвященное коморбидности АГ и заболеваний желчевыводящих путей, желчного пузыря и поджелудочной железы также обосновывает интерес и перспективы по изучению АГ в сочетании с наиболее распространенной патологией органов системы пищеварения (Николаев Ю.А., 2013). Однако в современной литературе практически отсутствуют сведения о характеристике особенностей поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта у лиц с АГ.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время вопросы ассоциированного течения заболеваний активно изучаются (Eliakim R., 2003). Такие сочетания как, АГ и язвенная болезнь желудка, АГ и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, АГ и неалкогольная жировая болезнь печени достаточно представлены в современной литературе. В тоже время возникает вопрос: возможно ли такое сочетание как АГ и патология пищеварительной трубки?

При этом особый интерес представляет состояние тонкой кишки у лиц с АГ и обосновано это рядом обстоятельств. Так, в последнее время отмечена тенденция в увеличении заболеваний тонкой кишки среди населения в целом (Парфенов А.И., 2013). А вот диагностика этой патологии представляет собой серьезную, во многом не решенную проблему (BouchardS., 2014). Диагностические трудности связаны в значительной степени с относительно большой протяженностью тонкой кишки, наличием в ней многочисленных изгибов и недостаточным внедрением в практику визуализирующих методов её исследования (Хендерсон Дж.М., 2013; Щербаков П.Л., 2013). Примерно с 2000 года в РФ появилась возможность обследовать тонкую кишку с помощью видеокапсулы. Применение капсульного метода исследования в Пермском крае началось с 2011 года в ГАУЗ ПК "ГКБ №4" г. Пермь.

Более того, имеющиеся данные по изучению поражений слизистой желудка, ДПК, толстой кишки у гипертензивных лиц до сих пор немногочисленны и, в том числе, представлены в ряде случаев противоречивыми данными (Смирнова Л.Е., 2005; Китаева Е.А., 2014; Кравцова Т.Ю., 2015). А между тем частота хронического болевого синдрома и различных вариантов диспепсии как проявление хронической патологии пищеварительного тракта у гипертензивных лиц является достаточно распространенной клинической ситуацией (Григорян Э.Г., 2001; Звенигородская Л.А., 2008; Беялов Ф.И., 2011).

Является ли при этом система пищеварения – органом мишенью при АГ или «жертвой» воздействия современных гипотензивных и реологических препаратов? Существуют ли особенности течения АГ при наличии у пациентов повреждения слизистой, в том числе тонкой кишки? Влияет ли наличие АГ у пациентов на характер поражения пищеварительного тракта? На эти вопросы в современной литературе до сих пор ответов нет.

Изложенные выше позиции послужили предпосылкой для формирования цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить особенности течения артериальной гипертензии и характер поражения пищеварительной трубки у гипертензивных лиц с хроническим болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами.

Основные задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости артериальной гипертензии среди пациентов с хронической абдоминальной болью и желудочно-кишечной диспепсией.
2. Выделить особенности хронобиологических характеристик артериальной гипертензии и ремоделирования миокарда у лиц с сочетанной патологией.
3. Оценить обменно-трофологическое состояние у пациентов с хроническим абдоминальным болевым и диспепсическим синдромами в зависимости от уровня АД.
4. Представить сравнительную характеристику поражений слизистой оболочки системы пищеварения у нормотензивных лиц и больных артериальной гипертензией, имеющих ряд хронических заболеваний пищеварительного тракта.

Научная новизна исследования

Расширено представление об особенностях АГ в случае её ассоциированного течения с поражением слизистой оболочки пищеварительного тракта, включая тонкую кишку. При этом выявлено, что суточный профиль АД у данной категории пациентов характеризуется недостаточным снижением АД в ночное время, а также повышенной вариабельностью ДАД также в период сна, в отличие от группы с изолированной АГ.

Показано, что хронобиологические показатели АД у полиморбидных пациентов зависят от ряда гемостезиологических показателей: уровня электролитов (натрий, калий, кальций, хлор), триглицеридов сыворотки крови и гликемии, а также степени нарушений полостного пищеварения.

Доказана взаимосвязь ряда функциональных показателей миокарда, а также параметров его ремоделирования в группе с сочетанной патологией с основными показателями обменно-метаболического состояния пациентов, такими как ИМТ, концентрация калия, натрия и кальция в сыворотке крови, а также степенью кишечной диспепсии.

При разных степенях АГ варианты и степень поражения пищеварительной трубки различаются. Так присутствие АГ усугубляет степень повреждения слизистой оболочки ЖКТ с развитием преимущественно катарально-эрозивного процесса.

Впервые представлена структура и особенности поражения слизистой тонкой кишки у больных с хронической абдоминальной болью, диспепсией и АГ.

Впервые продемонстрирована диагностическая ценность проведения видеокапсульного исследования ЖКТ у гипертензивных лиц с хроническим абдоминальным и диспепсическими синдромами.

Показана возможность математического моделирования прогноза развития патологии пищеварительного тракта у больных с АГ.

Практическая значимость

Определены дополнительные характеристики хронобиологических особенностей АД и показателей ремоделирования у больных с АГ и болевым абдоминальным и диспепсическими синдромами, требующие как своевременного выявления, так и оптимальной коррекции антигипертензивными и гастроинтестинальными препаратами.

Доказано отличное от группы нормотензивных лиц поражение слизистой системы пищеварения, включая тонкую кишку, с преимущественным развитием катарально-эрозивных форм.

Обосновано расширение диагностического комплекса обследований с включением видеокапсульного метода оценки пищеварительного тракта, что является безопасным и удовлетворительно переносимым методом, в том числе у лиц с АГ.

Для повышения точности оценки поражений слизистой оболочки системы пищеварения у больных с АГ предложено использовать математическую модель, полученную с помощью метода множественной регрессии.

Методология и методы исследования

В работе были использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – пациенты с различным уровнем АД и хронической абдоминальной болью и разными вариантами диспепсии. Предмет исследования – изучение особенностей течения артериальной гипертензии по хронобиологическим характеристикам суточного АД и видам ремоделирования миокарда, а также изучение характера поражения слизистой пищеварительного тракта у лиц с различным уровнем АД.

Положения, выносимые на защиту

1. Артериальная гипертензия у лиц с хроническим болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами имеет ряд особенностей, включая изменения хронобиологических показателей АД и показателей ремоделирование миокарда.
2. Наличие артериальной гипертензии усугубляет распространенность и характер поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта, включая тонкую кишку, у лиц с сочетанной патологией.
3. Математическая модель, построенная с помощью метода множественной регрессии, может быть использована как способ оценки вероятного поражения слизистой ЖКТ у гипертензивных лиц с высокой диагностической точностью.

Внедрение в практику

Основные результаты диссертации внедрены в работу отделений гастроэнтерологии и кардиологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» и ООО Клиника комплексной медицины «Клиницист».

Материалы диссертационной работы используются в учебных программах кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по направлениям обучения «кардиология» и «гастроэнтерология».

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер 115030310059.

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования диссертационной работы Иванюк Е.С. является изучение особенностей течения артериальной гипертензии и характера поражений пищеварительной трубки у гипертензивных лиц с хроническим болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами. По своему содержанию, объему и видам использованных в работе методик, а также содержанию выводов и практических рекомендаций, работа соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно осуществлена проработка темы научного исследования в отечественных и зарубежных публикациях, разработан дизайн работы, определены основные критерии включения и не включения, выбран объем клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов для достижения поставленной цели. Автором лично проведено скрининговое обследование 205 пациентов с хроническим болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами, а в дальнейшем было организовано проведение углубленного комплекса диагностических мероприятий у 60 пациентов с разным уровнем АД и различными вариантами поражения слизистой оболочки системы пищеварения.

На всех этапах исследования (от постановки задач, их клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и

формулировке выводов и практических рекомендаций) вклад автора является определяющим. Статистическая обработка полученных результатов, анализ полученных данных, интерпретация результатов и внедрение в практику проведены при непосредственном участии автора.

Апробация работы и публикации

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 23-25 ноября 2016 года), XX Международной научной конференции (Сочи, 27 апреля-3 мая 2016 года), итоговых научных сессиях Пермского государственного медицинского университета (Пермь, 2015, 2016, 2017 гг.), научно-практической конференции на иностранных языках с международным участием (Пермь, 2015 года).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них – 3 в рекомендованных ВАК изданиях.

Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания № 4/2 от 13 июня 2017 года).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 131 страниц машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 201 источник, из которых 82 – отечественных и 119 – зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 20 рисунками. Получено разрешение локального этического комитета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ на проведение научного исследования с участием человека (протокол №3 от 25 марта 2015 года).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования, материалы и методы

Работа проводилась на базе Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения Пермского края (ГБУЗ ПК "МСЧ № 6"), Государственного Автономного Учреждения Здравоохранения Пермского края (ГАУЗ ПК "ГКБ №4" г. Пермь) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Ордена «Знак Почёта» (ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»).

Для проведения работы был использован простой открытый сравнительный дизайн, с включением 3 этапов исследования: скрининг

артериальной гипертензии среди лиц с хроническим абдоминальным болевым и диспепсическим синдромами; определение соответствия пациентов критериям включения в исследование; выделение групп лиц с различным уровнем АД и с возможностью проведения у них видеокапсульного обследования системы пищеварения.

Дизайн работы изображен на рисунке 1.

Так на первом этапе работы было проведено анкетирование, изучение медицинской документации и физическое обследование 205 пациентов с хроническим болевым абдоминальным синдромом, симптомами желудочной и кишечной диспепсии, явившихся клиническим проявлением хронических заболеваний органов системы пищеварения. Целью данного этапа было формирование из общего количества больных двух групп сравнения для углубленного обследования: нормотензивные лица (1 группа) и больные с АГ (2 группа). При этом в 1 группу вошли 144 человека, что составило 70,24% случаев. Вторая группа была представлена 61 пациентом (29,77%).

Таким образом, частота встречаемости АГ среди лиц с хроническим болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами соответствовала среднестатистической величине распространенности АГ среди взрослого населения Российской Федерации – в пределах 30-40% (Кобалава Ж.Д., 2014).

Задачей второго этапа явилась оценка пациентов групп сравнения на предмет соответствия критериям включения и не включения в исследование.

I этап

Пациенты с **Хронической** абдоминальной болью и вариантами диспепсии (желудочной и/или кишечной) n=205 человек

- Анкетирование + обследование для верификации диагноза болезней органов пищеварения
- Подтверждение диагноза: эссенциальная АГ

Хронические заболевания ЖКТ + нормотензия
n = 144 человек
52,45 ± 4,32 лет

Хронические заболевания ЖКТ + АГ
n = 61 человек
54,25 ± 3,68 лет

Критерии включения и невключения

n = 82 человека

II этап

n = 43 человека

Возможность проведения видеокапсульной эндоскопии

III этап

Группа сравнения
Пациенты без АГ
(n = 19)
48,85 ± 3,11 лет

Основная группа
Пациенты АГ + ЖКТ
(n = 21)
47,71 ± 4,57 лет

Группа сравнения
Пациенты с АГ
(n = 20)
48,65 ± 3,07 лет

Анализ результатов и формирование выводов

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

1. Возраст пациента от 30 до 55 лет.
2. Наличие хронического абдоминального болевого синдрома, а также жалоб на диспепсию (желудочную и/или кишечную).
3. Пациенты с АГ II стадии, 1 и 2 степенью по АД, риск 2, нерегулярно принимающие антигипертензивную терапию с возможностью отмены гипотензивных препаратов на 3 дня для проведения СМАД.
4. Письменное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Несоответствие критериям включения.
2. Наличие сердечно-сосудистой патологии за исключением АГ II стадии; 1 и 2 степени по АД, риск 2).
3. Заболевания печени, билиарной системы, поджелудочной железы.
4. Инфекционные заболевания.
5. Психические заболевания.
6. Злокачественные новообразования.
7. Беременность и лактация.
8. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН).
9. Аутоиммунные заболевания, в том числе органов системы пищеварения.
10. Сахарный диабет (СД).
11. Прием лекарственных препаратов, способных повлиять на показатели СМАД (М-холинолитики, гормональные препараты, β -блокаторы).

В итоге в 1 группе нормотензивных лиц осталось 82 пациента, а во 2-ой (лица с АГ) – 43 человека. Всем пациентам, так как они имели, в том числе жалобы со стороны системы пищеварения, было предложено пройти комплексное обследование ЖКТ (в рамках системы ОМС на выделенных клинических базах), а также видеокапсульное исследования пищеварительного тракта в объеме платных услуг.

В результате для проведения третьего этапа работы была сформирована основная группа наблюдения (АГ+ патология ЖКТ) – 21 чел. и 2 группы контроля: нормотензивные лица с верифицированными заболеваниями пищеварительного тракта (19 чел.) и пациенты с АГ, но без заболеваний ЖКТ (20 чел.).

Клиническая характеристика пациентов в группах представлена в таблице 1, из которой следует, что группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В основной группе было 11 мужчин (52,38 %) и 10 женщин (47,62 %), их средний возраст составил $47,71 \pm 4,57$ лет. При расспросе пациентов жалобы на хронический абдоминальный болевой синдром выявлены в 85,71 % случаев – у 18 пациентов; метеоризм в 57,14 % – у 12 человек; тошнота – в 71,43 % случаев у 15 пациентов; нарушение стула в 38,09 % – у 8 пациентов. В результате проведенного обследования было установлено, что среди больных данной группы хроническим гастродуоденитом страдали 16 человек (76,19 %), 3 (14,29%) – хроническим эрозивным гастритом, 1 пациент (4,76 %) был с ГЭРБ

(эрозивный рефлюкс-эзофагит) и 1 пациент с полипом желудка (4,76 %); патологию толстой кишки имели 13 человек (61,94 %) - хронический неспецифический неязвенный колит. Продолжительность заболеваний с поражением ЖКТ варьировала от 1 года до 19 лет, составив в среднем $8,16 \pm 4,1$ лет.

Таблица 1 – Клиническая характеристика групп

Параметры	Пациенты с патологией ЖКТ + АГ (основная группа)	Пациенты с патологией ЖКТ без АГ	Пациенты с АГ без патологии ЖКТ	P
Количество, n	21	19	20	
Возраст, лет (M \pm 2m)	47,71 \pm 4,57	48,85 \pm 3,11	48,65 \pm 3,07	p ₁₋₂ =0,826 p ₁₋₃ =0,245 p ₂₋₃ =0,220
Пол муж. (%)	52,38	47,37	45	p =0,826 p =0,245 p =0,524

Примечание: p – t-критерий; p' – F-критерий

У всех пациентов в данной группе была верифицирована АГ. Стаж заболевания составил от 2 до 22 лет (в среднем $10,83 \pm 1,56$ лет). Все пациенты имели II стадию АГ. С 1 степенью повышения АД 15 человек (71,43 %) и 6 человек (28,57 %) со 2 степенью. Наследственность, отягощенная по АГ, прослеживалась у 12 человек в группе (57,14%).

Среди пациентов этой группы 6 человек (28,57 %) были курильщиками, 4 из них относились к категории «безусловный курильщик» со стажем 10-20 пачка/лет и 2 со стажем более 20 пачка/лет к категории «злостный курильщик».

Значение ИМТ в этой группе составило $24,88 \pm 1,4$ кг/м². Преобладали пациенты с нормальной массой тела 15 человек (71,43 %), с дефицитом массы тела выявлено – 5 пациентов (23,81 %). С избыточной массой тела выявлен 1 человек (4,76 %). Пациентов с ожирением выявлено не было.

Для изучения состояния сердечно-сосудистой системы всем пациентам с АГ были проведены дополнительные методы обследования:

1. Суточное мониторирование АД (СМАД, прибор системы «Кардиотехника-04-АД» («ИНКАРТ», Санкт-Петербург)). Запись и обработка сигнала осуществлялись в соответствии с общепринятыми требованиями. При этом анализу подвергались следующие показатели: средние значения САД и ДАД за определенные временные промежутки: 24 часа (САД₂₄, ДАД₂₄), период

бодрствования (САДбодр, ДАДбодр), период сна (САДсон, ДАДсон); «нагрузка давлением», суточный профиль (ритм) АД, циркадный индекс (ЦИ САД и ДАД), вариабельность АД (ВСАД и ВДАД в мм рт.ст.) и прирост АД по сравнению с ночными часами – утренний подъем АД (УПАД для САД и ДАД) и величину скорости утреннего подъема (ВУП АД) для САД и ДАД.

2. Эхокардиография (ЭхоКГ) (аппарат General Electric модель Vivid 7, а также GE Vivid – S5). Измерение показателей ЭхоКГ осуществляли в пяти сердечных циклах, учитывая средние значения. У всех обследуемых определяли общепринятые структурные, функциональные и объемные показатели ЛЖ, включая массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ). На основе показателей ОТСЛЖ и ИММЛЖ оценивалась геометрическая модель ЛЖ в соответствии с классификацией A.Ganau et al. (1992).

Для оценки нарушений пищеварения у лиц с болевым абдоминальным синдромом и диспепсией проводили изучение показателей общего и биохимического анализа крови, включая электролитный состав, гликемию натощак, липидный спектр, СРП; показатели копрограммы. Трофологический статус больных мы оценивали по толщине кожной складки над трицепсом (КЖСТ) и измеряли окружность плеча (ОП) пациентов.

Изучение состояния слизистой оболочки пищеварительного тракта у лиц с патологией ЖКТ проводили при проведении эзофагогастроуденоскопии (аппарат Olympus GIF-Q 150 (Япония)), фиброилеолоноскопии (аппарат Pentax 2992i (Япония)) и видеокапсульного исследования ЖКТ (система IntroMedic (Ю.Корея, г.Сеул)).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001-2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015". Отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993-2014).

Для анализа количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) применялись: средняя арифметическая (M), ошибка репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической (m), коэффициент вариации (C_{var}). При отклонении от нормального распределения применялись медиана (Me) и квартили (Q_1, Q_3).

Для анализа качественных признаков применялись абсолютные частоты встречаемости (при необходимости), показатели частоты на 100 обследованных, показатели распределения (%) и стандартная ошибка относительных долей (m).

Для выборочных процентных показателей, равных 0 или 100 %, а также при $n < 30$, использовалась поправка Ван дер Вардена.

При оценке статистической достоверности различий (p) использовались: для количественных признаков – сравнение средних (M) с помощью

параметрических критериев – двухвыборочный t-критерий (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их не равенстве); для качественных признаков – сравнение распределений и медиан (Me) с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат (χ^2). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции r . Определение зависимости между качественными признаками проводилось на основе таблиц сопряженности по критерию Хи-квадрат. Степень зависимости оценивалась с помощью коэффициента сопряженности (информативности) Пирсона (K_i). Величина K_i (степень зависимости). Для оценки корреляции между количественным и качественным признаками количественные признаки преобразовывались в качественные по принципу: все значения меньше Q_1 обозначались цифрой 1, значения в пределах $Me_{+Q_3}^{-Q_1} - 2$, значения больше $Q_3 - 3$.

Для изучения факторов риска и построения математических моделей применялся метод множественной регрессии. Для оценки степени совместного влияния факторов на результат вычислялся коэффициент множественной корреляции R_m . Статистическая достоверность регрессии оценивалась по критерию Фишера F при $p < 0,05$.

В ходе исследования было выявлено, что степень АГ обладает наибольшей предикторной ценностью в развитии патологии ЖКТ. Поэтому именно эта величина была положена в основу определения мощности исследования. Расчет мощности произведен в программе MedCalc® 15.8 Portable: при стандартном уровне ошибки I типа $\alpha = 0,05$ (альфа, значимость) и уровне ошибки II типа $\beta = 0,20$ (бета, 1–мощность); при выборочной доле мужчин в изучаемой группе больных с хронической абдоминальной болью не менее 40 % при нулевой гипотезе (доля мужчин и женщин одинакова) 50 % необходимый объем выборки должен составить 194 единицы наблюдения. Таким образом, взятый нами для I-го этапа объем выборки больных с хронической абдоминальной болью 205 человек обеспечивает необходимый уровень достоверности 95 %. Расчет мощности для III-го этапа: при стандартном уровне ошибки I типа $\alpha = 0,05$ и уровне ошибки II типа $\beta = 0,20$. Выборка 1 – больные ЖКТ без АГ средний возраст ≈ 49 лет, $\sigma \approx 9$; выборка 2 – больные ЖКТ + АГ средний возраст ≈ 48 лет, $\sigma \approx 11$. Расчетный минимальный объем для выборки 1 = 15 единиц, выборки 2 = 14 единиц наблюдения. Таким образом, взятые нами объемы выборки 1 = 21 чел. и выборки 2 = 19 чел. обеспечивают их репрезентативность (при уровне достоверности 95 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении СМАД в группе пациентов с сочетанной патологией (ЖКТ+АГ) были выявлены изменения показателей, подтверждающие наличие у них АГ (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей СМАД в группах пациентов ($M \pm 2m$)

Показатель мм рт.ст.	Пациенты с АГ (n = 20)	Пациенты ЖКТ+АГ (n = 21)	P
САД день	156,25 ± 2,83	153,57 ± 2,26	0,153
ДАД день	99,15 ± 3,19	97,43 ± 3,05	0,902
САД ночь	127,65 ± 5,03	130,67 ± 7,06	0,503
ДАД ночь	75,70 ± 2,92	83,14 ± 4,26	0,008
САД ср. сут.	137,50 ± 9,57	142,81 ± 6,39	0,367
ДАД ср. сут.	90,60 ± 2,91	95,38 ± 1,65	0,009
ПАД день	57,95 ± 4,31	65,19 ± 4,76	0,034
ПАД ночь	42,10 ± 3,10	40,38 ± 3,67	0,489

Анализируя данные показатели можно отметить, что в группе с сочетанной патологией среднесуточные значения АД достоверно различаются по ДАД ночь и ДАД ср. сут., а также ПАД день, что обусловлено утяжелением состояния пациента в связи с дополнительной патологией ЖКТ, так как у пациентов с АГ присоединяются симптомы как желудочной, так и кишечной диспепсии.

При проведении сравнительного анализа средних значений суточных величин АД с рядом клинических характеристик пациентов с сочетанной патологией (АГ+ЖКТ) выявлены некоторые отличия от группы с изолированной АГ: более выраженная зависимость величин САД день и ДАД день от возраста пациента: чем старше возраст, тем выше САД и ДАД днем; тенденция к повышению ДАД у пациентов с большей степенью АГ; достоверная корреляция между показателями САД день и стажем АГ и ИМТ пациентов; тенденция в более высоких показателях офисного САД и ДАД в группе с АГ офисное САД составило ($142,80 \pm 2,47$) мм рт. ст., а офисное ДАД ($93,20 \pm 2,69$) мм рт. ст., против $144,57 \pm 2,40$ мм рт.ст. ($p = 0,319$) и $93,38 \pm 2,12$ мм рт.ст. ($p = 0,917$).

Анализируя хронобиологические показатели АД в основной группе можно заметить, что показатели утреннего подъема (УП) АД и скорость УП (СКУП) были несколько выше, по сравнению с группой изолированной АГ. Однако максимальные показатели САД и ДАД были выше в группе изолированной АГ. При этом были выявлены достоверные различия в величине СК УП ДАД, которая была большей в группе с сочетанным поражением (ЖКТ+АГ), чем в группе с изолированной АГ: $27,4 \pm 0,8$ и $29,3 \pm 1,3$ мм. рт. ст., соответственно ($t = 2,517$; $p = 0,017$), и СК УП АД: $7,8 \pm 0,3$ и $8,7 \pm 0,7$ мм. рт. ст., соответственно ($t = 2,31$; $p = 0,028$). При оценке вариабельности АД у лиц с сочетанной патологией (АГ+ЖКТ) была преимущественно «ночная»

повышенная вариабельность для ДАД ночь ($t = 2,737$; $p = 0,009$), а также для САД²⁴ ($t = 2,073$; $p = 0,045$).

Выявлена статистически значимая корреляция между степенью систолического АД и показателем ИВ САД²⁴,%, причем связь получилась прямо пропорциональной, что не противоречит литературным данным. Между показателем ИВ ДАД^{сон}, % и степенью систолического АД также выявлена корреляция, но она не была достоверной.

Дополнительно была выявлена взаимосвязь между ИМТ и ИП ДАД бодр ($R = 0,520$; $p = 0,016$). Достоверных различий между гемодинамическими показателями СМАД и стажем АГ выявлено не было, однако отмечена тенденция к увеличению гемодинамических показателей при увеличении стажа АГ.

Результаты корреляционного анализа между биохимическими показателями и гемодинамическими показателями СМАД представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика гемодинамических показателей СМАД у пациентов в группе АГ+ЖКТ с некоторыми биохимическими показателями

БхАК (ммоль/л) СМАД	Кальций		Натрий		Хлор		ТГ	
	R	p	R	p	R	p	R	p
СК УП АДД, мм рт. ст.	-0,441	0,045	0,427	0,053	0,115	0,169	0,235	0,306
ИВ ДАД ²⁴ , %	0,218	0,344	0,101	0,664	0,458	0,037	0,155	0,503
ИП САД ²⁴ , мм рт ст ×мин	-0,107	0,644	0,620	0,003	0,355	0,114	0,063	0,786
ИВ САД ^{сон} , %	0,155	0,503	0,458	0,037	0,007	0,977	0,477	0,029
ИП САД ^{сон} , мм рт ст ×мин	-0,193	0,403	0,131	0,571	0,438	0,047	0,343	0,128

Так была установлена прямо пропорциональная зависимость ряда гемодинамических показателей с ТГ и уровнем хлора, натрия, ТГ в крови, а также обратно пропорциональная зависимость с уровнем кальция сыворотки крови, то есть чем выше уровень кальция в крови, тем ниже АД, и наоборот, чем выше уровень натрия, хлора и ТГ, тем выше АД.

Суточный профиль АД в группе с поражением ЖКТ+АГ был представлен двухфазной периодичностью колебаний АД. При этом недостаточное снижение АД «Non-dippers» было выявлено у 42,86% (9 человек), тип «Dippers» – у 33,33% (7 человек), тип «Over-dippers» – у 14,29% (5 человек).

При проведении ЭхоКГ в группе пациентов с сочетанной патологией (ЖКТ+АГ) было отмечено, что показатели гипертрофии ЛЖ, такие как ЗСЛЖ и ММЛЖ, более выражены у лиц с АГ ($p<0,05$). При этом в группе с сочетанной патологией (АГ+ЖКТ) выявлена лишь тенденция в уменьшении показателей КДР, КДО, КСО, по сравнению с группой АГ ($p<0,05$).

У больных с сочетанной патологией были обнаружены все варианты ремоделирования ЛЖ: КР ЛЖ – 10 человек (47,63%), НГ ЛЖ – 7 человека (33,33 %) и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (ЭГЛЖ) выявлена у 2 человек (9,52 %), а также у 2 человек (9,52%) выявлена концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (КГЛЖ). В тоже время, в зависимости от степени АД получены следующие результаты. У большинства пациентов с 1 степенью АГ обнаружена НГ ЛЖ (9 человек – 60,00 %). В 33,33 % случаев (5 человека) – регистрировалось КР ЛЖ и 1 пациент имел тип ремоделирования ЛЖ как ЭГ (6,67%). В тоже время у лиц со 2 степенью АГ доминировали КР – 2 человека (33,33%) и НГ ЛЖ – 2 человека (33,33%), и в меньшей степени встречались эксцентрическая и концентрическая гипертрофия – по 1 человеку (16,67%).

Оценка состояния системы пищеварения у лиц с различным уровнем АД показала, что в группе с сочетанным поражением (ЖКТ+АГ) абдоминальный болевой синдром был выявлен у 85,71 % (18 пациентов). Жалобы на желудочную диспепсию (нарушение аппетита, отрыжка, изжога, тошнота, рвота) предъявляли 19 человек (90,48 %), на изжогу - 9 человек (42,86 %), на отрыжку - 8 человек (38,09 %), на рвоту - 2 человека (9,52 %), нарушение аппетита отмечали 12 человек (57,14 %), симптомы кишечной диспепсии (метеоризм, нарушение стула) наблюдались у 20 человек (95,24 %). При этом степень выраженности клинических симптомов была выше в группе с сочетанной патологией (рис.2, рис.3, рис.4).

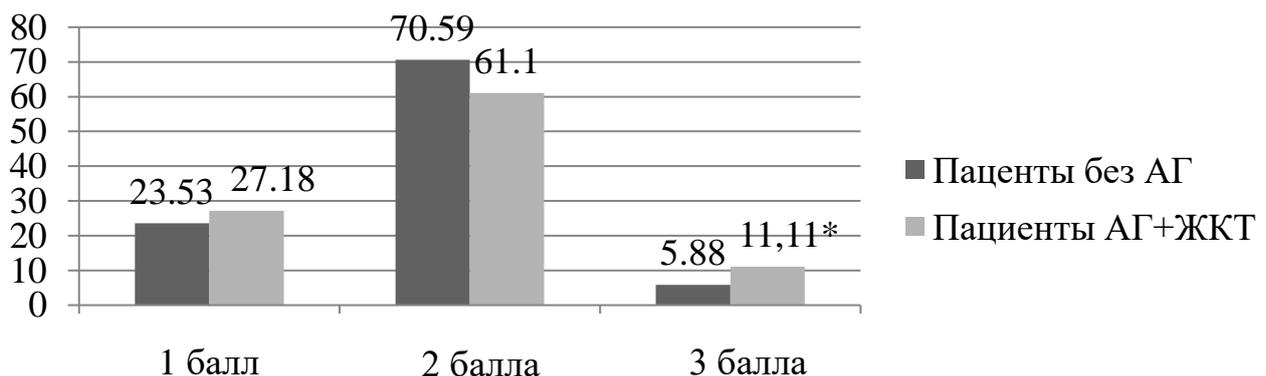


Рисунок 2 – Степень выраженности хронического абдоминального болевого синдрома в группах сравнения (%), * – достоверность различий

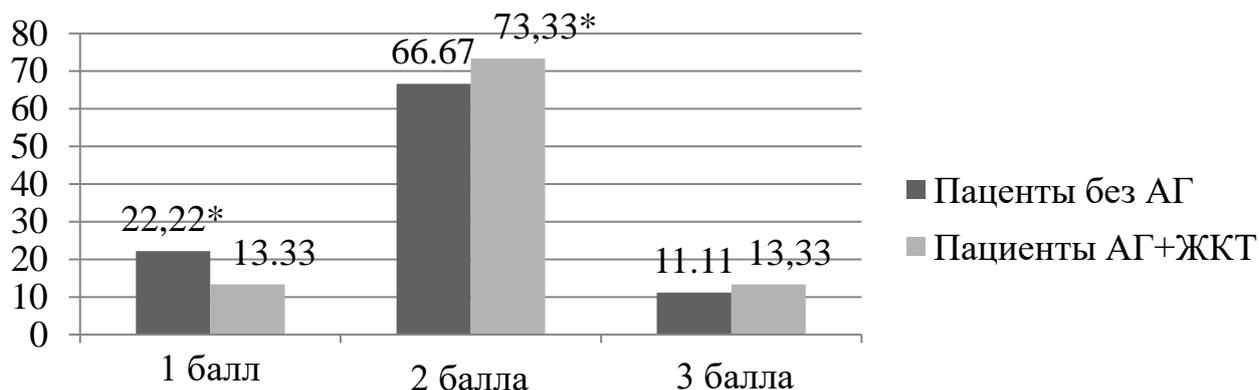


Рисунок 3 – Степень выраженности желудочной диспепсии (тошнота) в группах сравнения (%), * – достоверность различий

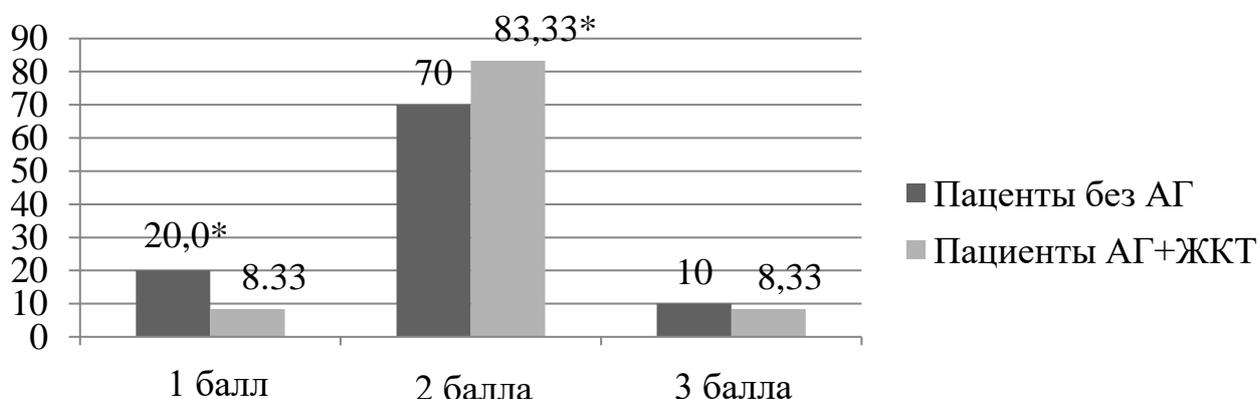


Рисунок 4 – Степень выраженности кишечной диспепсии (метеоризм) в группах сравнения (%), * – достоверность различий

Достоверных различий по показателям трофологического состояния (толщина кожной складки над трицепсом, окружность мышц плеча) в группах сравнения выявлено не было. Однако, у пациентов с патологией (ЖКТ+АГ) были выявлены статистически значимые различия по уровню ЛПНП, ЛПОНП и ТГ, что соответствует фенотипу IIb (по Фредриксону). При этом при построении таблиц сопряженности, в группе с сочетанной патологией (ЖКТ+АГ), достоверно установлена взаимосвязь между концентрацией ТГ и развитием эрозивного гастрита и дуоденита ($K_i = 0,925$; $\chi^2 = 15,0$; $p = 0,001$), а также между ТГ и развитием хронического колита ($K_i = 0,707$; $\chi^2 = 6,667$; $p = 0,036$). Была выявлена тенденция к более низким показателям сывороточного белка и повышению глюкозы в основной группе ($p > 0,05$).

У пациентов с сочетанным поражением (ЖКТ+АГ) установлена взаимосвязь между уровнем глюкозы натощак и патологией на уровне тонкой кишки. Так, при построении таблиц сопряженности с использованием метода Пирсона (критерий χ^2) достоверно установлено влияние концентрации глюкозы на возникновение эрозий и язв в тонкой кишке ($K_i = 0,710$; $\chi^2 = 7,074$;

$p = 0,029$). В результате, установлено, чем выше уровень глюкозы, тем чаще наблюдаются эрозивные поражения системы пищеварения и их характер может быть множественным.

При проведении корреляционного анализа в группе с сочетанной патологией (АГ+ЖКТ) выявлена отрицательная достоверная взаимосвязь между уровнем натрия ($R = - 0,447$; $p = 0,042$) и калия крови ($R = - 0,454$; $p = 0,039$) и эрозивно-язвенными поражениями толстой и тонкой кишки, что характеризуется развитием у пациентов болевого синдрома, желудочной и кишечной диспепсии.

По данным копрологического исследования, более выраженные нарушения полостного пищеварения выявлены у гипертензивных лиц с патологией ЖКТ ($p < 0,05$).

Визуальная оценка состояния слизистой ЖКТ в группах сравнения проводилась при использовании методик: ЭФГДС, ФКС, RRS и ВКЭ. При этом структура поражений ЖКТ достоверно отличалась у лиц с различным уровнем АД. Патология тонкой кишки встречалась в 1,8 раз чаще в группе с сочетанной патологией (42,86 %), по сравнению с группой без АГ (26,32 %). В тоже время как патология гастродуоденальной зоны встречалась в 2, 3 раза чаще в группе без АГ (47,37 %) по сравнению с группой с сочетанной патологией (ЖКТ +АГ) (23,8 %). Кроме того, у лиц с полиморбидностью преобладал катарально-эрозивный характер поражения пищеварительной трубки, в том числе это положение распространяется и на тонкую кишку. Заслуживает особого внимания и тот факт, что при оценке линейной корреляции Пирсона была выявлена сильная связь между повреждением тонкой кишки и стажем АГ ($K_i = 0,707$; $p = 0,030$), ММЛЖ ($K_i = 0,702$; $p = 0,032$), уровнем ХС ($K_i = 0,604$; $p = 0,031$) и СРП ($K_i = 0,583$; $p = 0,038$).

Данная категория пациентов, с применением видеокапсульного метода исследования была, обследована впервые и сведений в современной литературе в настоящее время, до проведения диссертационного исследования, не представлено.

Кроме того, с помощью метода множественной регрессии была получена формула для расчета возможного поражения ЖКТ у лиц с АГ, диагностическая точность модели оказалась весьма высокой (чувствительность и специфичность модели 95,2 % и 100 %, соответственно).

Оценка правильности результатов была проведена с помощью построения ROC – кривых по выше перечисленным показателям, а именно, стаж АГ, уровень ХС, СРП и показатель ММЛЖ. Данные представлены на рисунке 5.

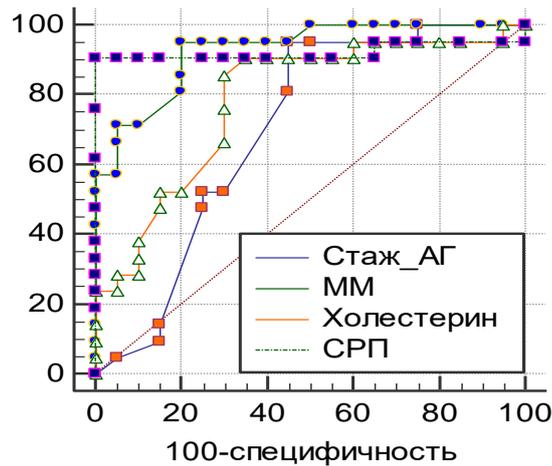


Рисунок 5 – Кумулятивная кривая достоверных показателей в группах сравнения

Следует отметить, что разработанная нами модель была получена на относительно небольшом количестве наблюдений. К сожалению, разработать модель поражения пищеварительной трубки на определенном этаже, то есть верхний этаж – патология эзофагогастродуоденальной зоны, средний этаж – патология тонкой кишки, нижний этаж – патология толстой кишки, нам не удалось. Поэтому улучшить диагностическую точность, а также выявить конкретный этаж повреждения пищеварительной трубки, можно будет за счет обследования большей группы пациентов, а также добавления новых независимых переменных.

ВЫВОДЫ

1. По данным скринингового исследования методом случайной выборки частота встречаемости артериальной гипертензии среди пациентов с хроническим болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами составила 29,77 %.
2. В 42,86 % случаев у больных с сочетанной патологией наблюдается недостаточная степень ночного снижения АД, а также повышенная вариабельность АД в период сна и более высокие показатели утреннего подъема, в отличие от группы с изолированной артериальной гипертензией.
3. Наиболее распространенным типом ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и патологией пищеварительного тракта является концентрическое ремоделирование, как наиболее благоприятный тип геометрии ЛЖ.
4. Хронобиологические характеристики АД и функциональное состояние миокарда в случае полиморбидности взаимосвязаны с основными обменно-метаболическими показателями пациента, а также степенью выраженности болевого абдоминального и диспепсического синдрома.

5. Наличие артериальной гипертензии усугубляет степень и распространенность поражения слизистой пищеварительного тракта, особенно в отношении тонкой кишки (в 1,8 раз чаще), что выражается в преимущественно катаральном и эрозивном характере повреждения.
6. У пациентов с сочетанной патологией наблюдается большая степень нарушений полостного пищеварения и обменно-метаболических показателей, что способствует не только развитию у них более выраженных симптомов диспепсии, но и степени органического поражения ЖКТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно проведение расширенного комплекса обследования пациентов с артериальной гипертензией и хроническим болевым и диспепсическим синдромами, включая видеокапсульное исследование как для верификации причины гастроинтестинальной патологии, так и для оценки характера течения кардиоваскулярной патологии.
2. В случае выявления эрозивного характера поражения пищеварительной трубки требуется своевременная и адекватная терапия гастроэнтерологической патологии, так как она может быть причиной декомпенсации хронобиологического профиля АД и развития функциональных расстройств миокарда.
3. Используя уравнение множественной регрессии можно спрогнозировать патологию пищеварительного тракта у лиц с АГ.

$$Y = -0,6089 + 0,0146 \cdot X_1 + 0,0057 \cdot X_2 - 0,0473 \cdot X_3 + 0,0783 \cdot X_4$$

где Y (округлённое до целого) – прогнозируемое значение наличия заболеваний ЖКТ (0 – нет, 1 – есть),

–0,6089 – константа;

0,0146, 0,0057, 0,0473, 0,0783 – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии,

X_1 – стаж АГ (годы),

X_2 – величина ММЛЖ (г),

X_3 – уровень холестерина крови (ммоль/л),

X_4 – величина СРП крови (мг/л)

Модель является эффективной (коэффициент множественной корреляции $R = 0,853$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 72,8 \%$), статистически значимой (критерий Фишера $F = 24,036$; $p < 0,0001$), обладает хорошими показателями адекватности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является изучение структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных АГ, ассоциированной с патологией кишечника, включая аутоиммунные его поражения, врожденные и приобретенные энзимопатии, а также состояния

оперированного кишечника у лиц с морбидным ожирением. Полученные сведения позволят проводить оптимизацию как антигипертензивной терапии с учетом данной полиморбидности, так и коррекцию пищеварения с целью улучшения гемодинамических, нутритивных и структурных параметров сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

*Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК
Министерства образования и науки РФ*

1. **Иванюк Е.С.**, Ложкина Н.В., Иванюк А.С., Хлынова О.В., Туев А.В. Возможности изучения состояния тонкой кишки у больных с артериальной гипертензией // Пермский медицинский журнал. – 2015.–Т.32, № 6. – С.84-95.
2. **Иванюк Е.С.**, Хлынова О.В., Ложкина Н.В. Применение капсульного метода исследования в Пермском крае у пациентов с артериальной гипертензией, болевым и диспепсическим синдромами // Здоровье и образование в 21 веке. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 1-5.
3. **Иванюк Е.С.** Результаты капсульного метода исследования у лиц с артериальной гипертензией для обследования желудочно-кишечного тракта // Пермский медицинский журнал. – 2017.– Т.34, № 3. – С.42-46.

Работы, опубликованные в других изданиях

1. **Иванюк Е.С.**, Хлынова О.В., Ложкина Н.В. Структура заболеваний органов системы пищеварения у лиц с артериальной гипертензией и симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 3 (127). – С. 60.
2. **Иванюк Е.С.**, Хлынова О.В., Туев А.В., Ложкина Н.В. Оценка состояния тонкого кишечника у больных с артериальной гипертензией, болевым и диспепсическим синдромами с помощью видеокапсульного метода // 11 Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов. Москва, 23 – 25 ноября 2016 года. – С.57.
3. **Иванюк Е.С.**, Хлынова О.В., Ложкина Н.В. Новые возможности диагностики болезней тонкой кишки у больных с диспепсией и абдоминальными болями в Пермском крае // Здоровье семьи – 21 век: материалы 20 Международной научной конференции 27 апреля – 3 мая 2016. – С. 46-50.
4. **Ivanjuk E.S.**, Khlynova O.V., Lozhkina N.V. Assessment of small intestine in patients with hypertension, pain and dyspeptic syndromes using the video capsule method // Book of abstracts. September 20, 2016. – С. 9.

5. **Ivanyuk E.S.**, Khlynova O.V., Lozhkina N.V. Associated symptoms of hypertension and lesions of the digestive system // Book of abstracts. April 6, 2015. – С. 8.
6. Хлынова О.В., **Иванюк Е.С.**, Ложкина Н.В. Новые возможности обследования желудочно-кишечного тракта у лиц с артериальной гипертензией // Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – 2017. – № 1. – С. 55-58.

Список наиболее часто встречающихся в работе сокращений:

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ
ИМТ – индекс массы тела
КГЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ
КРЛЖ – концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ
ЛЖ – левый желудочек
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ
НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ
САД – систолическое артериальное давление
СК УП АД – скорость утреннего подъема
СМАД – суточное мониторирование АД
СО – слизистая оболочка
СРП – С-реактивный белок
ТГ – триглицериды
УП АД – утренний подъем АД
ФГДС – фиброгастроэноскопия
ФКС – фиброколоноскопия
ХС – холестерин
ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ
ЭхоКГ – Эхокардиография