

Савельева Н.Ю., Жерзгова А.Ю., Антипина Н.С., Гапон Л.И., Добрынина Л.А., Микова Е.В.

Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с вазоренальной гипертензией

«Тюменский кардиологический центр» - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» (филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»), г. Тюмень

Savelieva N. U., Zherzhova A. U., Antipina N. S., Gapon L. I., Dobrynina L. A., Micova E. V.

Features of ambulatory blood pressure monitoring in patients with secondary renovascular hypertension

Резюме

Целью исследования явилась оценка особенностей суточного профиля артериального давления у больных реноваскулярной гипертензией. Обследовано 16 пациентов с артериальной гипертензией на фоне одностороннего атеросклеротического стеноза почечной артерии в сравнении с пациентами с рефракторной эссенциальной артериальной гипертензией. Использовалась методика суточного мониторирования артериального давления на аппарате АВРМ- 02М, оценивались стандартные параметры суточного профиля. Выявлено, что особенностями суточного ритма артериального давления у пациентов с вазоренальной гипертензией являются уменьшение степени ночного снижения САД и ДАД (преобладание патологических циркадных ритмов «нон-диппер» и «найт-пикер»); повышение вариабельности систолического АД в ночные часы, тенденция к формированию высокой скорости утреннего подъема АД.

Ключевые слова: вазоренальная гипертензия, СМАД, резистентная гипертензия

Summary

The aim of the study was to evaluate the characteristics of the daily profile of blood pressure in patients with renovascular hypertension. We examined 16 patients with unilateral atherosclerotic renal artery stenosis compared with patients with refractory essential hypertension. The technique of ambulatory blood pressure monitoring was used. Standard parameters of monitoring were evaluated. We realized that the characteristics of circadian rhythm of blood pressure in patients with renovascular hypertension are to reduce the degree of nocturnal reduction of systolic and diastolic blood pressure (prevalence of abnormal circadian rhythms of 'non-dipper' and 'night-picker'); increased variability of systolic blood pressure at night, the tendency to form high rate of morning rise in blood pressure.

Keywords: renovascular hypertension, ABPM, resistant hypertension

Введение

На долю тяжелых, резистентных к гипотензивной терапии форм артериальной гипертензии (РАГ) приходится 7-15% по данным больших проспективных исследований ALLHAT, VALUE [1,2].

Основной причиной истинной резистентности АГ к гипотензивной терапии является наличие ее установленной причины (вторичный генез АГ). Вазоренальная гипертензия (ВРГ) представляет собой одну из самых распространенных вторичных нефрогенных АГ и в 30% является причиной РАГ [3], отличается относительно простым алгоритмом диагностики и предполагаемой высокой степенью «курабельности». Однако, проблема успешной и своевременной диагностики и лечения ВРГ остается важной и не всегда доступной успеху, задачей. Причинами этого являются скудность клинической симптоматики,

способствующая поздней диагностике с одной стороны и отсутствие надежных и воспроизводимых неинвазивных диагностических тестов ВРГ – с другой [4]. Спорным в настоящее время является и вопрос о возможности радикального хирургического лечения данного заболевания.

Метод суточного мониторирования артериального давления (СМ АД) является неотъемлемой частью верификации резистентности к гипотензивной терапии и, по ряду параметров, имеет высокую степень корреляции с частотой сердечно-сосудистых катастроф. В доступной литературе имеются немногочисленные ссылки на наличие отличительных особенностей показателей СМАД при этиологически различных формах АГ.

Цель исследования: выявление особенностей суточного профиля артериального давления у пациентов с вазоренальной гипертензией.

Материалы и методы

В исследование включены 16 пациентов с ВРГ (до проведения оперативного лечения) средний возраст $49,2 \pm 3,4$ лет, (мужчин 10; женщин 6); стаж АГ $16,3 \pm 2,4$ лет; индекс Кетле $27,4 \pm 1,6$; уровень «офисного» систолического АД (САД) $179 \pm 7,07$ мм.рт.ст., диастолического АД (ДАД) $-109 \pm 4,5$ мм.рт.ст. В группу сравнения включены 28 пациентов с рефрактерной эссенциальной АГ (11 мужчин и 17 женщин), средний возраст составил $45,21 \pm 1,8$ лет; стаж АГ $14,9 \pm 1,3$ лет; индекс Кетле $28,9 \pm 1,6$; уровень «офисного» САД $181,8 \pm 5,1$ мм.рт.ст., ДАД $115 \pm 5,2,5$ мм.рт.ст. (различия не имели статистической значимости).

Все пациенты обследованы в условиях специализированного отделения артериальной гипертонии клиники Филлиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». Диагноз ВРГ верифицировался после проведения общепринятой схемы обследования, с включением ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) почечных артерий и брюшной контрастной ангиографии (БАГ) с селективной ангиографией почечных артерий. Критериями исключения были: наличие вторичной артериальной гипертонии другой этиологии, наличие сахарного диабета и ХПН, отсутствие рефрактерности к гипотензивной терапии (достижение целевого уровня АД через 3 месяца от начала приема комбинированной гипотензивной терапии, включающей 3-4 гипотензивных препарата, один из которых – диуретик).

Причинами ВРГ, по данным БАГ являлись: у 14 пациентов (87,5%) - гемодинамически значимый (более 75%) односторонний атеросклеротический стеноз почечной артерии; у одной пациентки выявлена окклюзия почечной артерии – стеноз более 90% просвета; у одного пациента (6,3%) – фибромускулярная дисплазия почечной артерии.

СМАД выполнялось на аппарате АВРМ-04 фирмы «Meditech» (Венгрия) с использованием осциллометрического метода регистрации АД в течение 24 часов. Работа монитора АВРМ-04 и анализ данных осуществлялись с помощью пакета программ АВРМ BASE Version 1,42 Russian. Всем пациентам на период проведения СМАД назначался клофелин в средней суточной дозе $0,225$ мг/сут.

При анализе результатов учитывались следующие показатели: усредненные показатели систолического, диастолического, пульсового АД и ЧСС за сутки, день, ночь; почасовые; максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за различные периоды суток; «нагрузка давлением» (индекс времени (ИВ) гипертензии, индекс площади (ИП)); вариабельность систолического, диастолического, пульсового АД и частоты сердечных сокращений; суточный индекс (степень ночного снижения АД); характеристики утреннего подъема АД (время, величина и скорость утреннего подъема АД); двойное произведение ($АД \times ЧСС/100$) за различные периоды суток. Средние значения АД, полученные при СМАД, рассчитывались как среднеарифметические; результаты интерпретировались в соответствии с европейскими рекомендациями [5].

Для статистической обработки данных применяли пакет статистических программ «SPSS 10.0 for Windows» (США) и « Statistica 6.0». Данные описательной статистики протяженных переменных представлены, как $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение). При проведении статистического анализа предварительно определялось соответствие выборок закону нормального распределения. При отсутствии такового – использовались непараметрические методы статистической обработки материала. Для признаков с нормальным распределением использовался критерий Dunnett. При ненормальном распределении – критерий X2, критерий Манна-Уитни, критерий Крускала – Уоллиса, точный метод Фишера.

Результаты и обсуждение

Принимая во внимание то, что исходно основная группа и группа сравнения были сопоставимы по офисному САД и ДАД, для более четкой клинико-гемодинамической характеристики больных АГ основной группы, была проведена рандомизация по среднесуточным показателям АД, т.е. статистически значимых отличий по этим показателям выявлено не было.

Нагрузка «гипертоническими величинами» - ИВ САД и ДАД и ИП САД и ДАД достоверно не отличалась в изучаемых группах. ИВ САД и ДАД приближались или были равны 100%, т.е. регистрировалась выраженная гипертоническая нагрузка в течение всего времени наблюдения в обеих группах пациентов.

При оценке суточного ритма пациенты обеих групп были разделены на подгруппы в зависимости от типа циркадного ритма АД. Как видно из диаграммы (рисунок 1), в группе больных ВРГ встречался тип суточного профиля САД «овер – диппер» (16,7%), у пациентов с ЭГ такой тип патологического суточного ритма не встречался. Чрезмерное снижение ночного АД в настоящее время расценивается как неблагоприятный фактор риска утренних ишемических коронарных и мозговых эпизодов; для такого типа циркадного ритма АД характерна наибольшая величина утреннего подъема АД [6].

В группе сравнения достоверно чаще встречались пациенты с нормальным суточным ритмом («дипперы») САД - 32,1%, чем в группе ВРГ (пациентов с нормальным суточным профилем САД в основной группе не было). Частота встречаемости циркадного ритма САД по типу «найт-пикер» не имела достоверных отличий от группы сравнения (17% и 11% соответственно). Таким образом, в группе больных ВРГ регистрировались лишь патологические типы суточного ритма САД («нон-диппер», «найт-пикер», «овер-диппер»), которые в сумме составили 100%, а в группе сравнения патологические циркадные ритмы САД («нон-диппер» и «найт-пикер») составили 68% ($p < 0,05$).

В анализируемой группе «дипперы» ДАД встречались существенно реже, чем в группе сравнения (16,7% и 53,6% соответственно, $p < 0,05$). Частота встречаемости других циркадных ритмов ДАД («нон-диппер», «найт-пикер», «овер-диппер») не имела достоверных отличий. Таким образом, в группе пациентов с ВРГ, регистрировалась недостаточное ночное снижение ДАД.

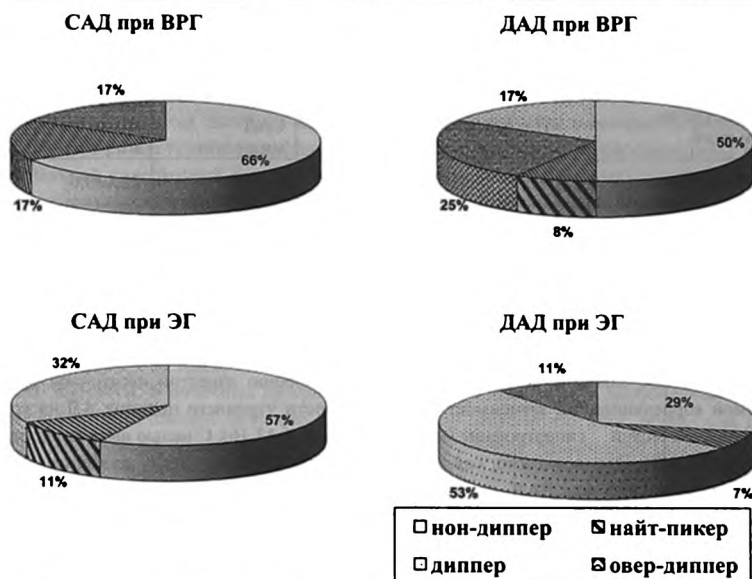


Рисунок 1. Циркадные ритмы систолического и диастолического артериального давления при вазоренальной и рефрактерной эссенциальной артериальной гипертензии

Примечание: ВРГ- вазоренальная гипертензия; ЭГ- эссенциальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД- диастолическое артериальное давление.

Указанные выше данные соответствуют литературным, где указывается, что суточный профиль АД с отсутствием или недостаточным снижением АД в ночные часы характерен для некоторых видов симптоматической артериальной гипертензии, в том числе, реноваскулярной, а наличие недостаточного снижения артериального давления в ночное время расценивается как один из дифференциально-диагностических критериев между симптоматической и эссенциальной АГ [7, 8].

Для выяснения механизмов влияния повышенных цифр АД на выраженность органических изменений, проанализированы корреляционные связи показателей СМАД с клинико-лабораторными данными в основной и контрольной группе.

По данным литературы, степень ночного снижения артериального давления и клиренс эндогенного креатинина плазмы крови находятся в обратной корреляционной связи, как при эссенциальной, так и при вторичной АГ. Нами такой связи выявлено не было. При нарушении функции почек ночное снижение как систолического, так и диастолического АД постепенно утрачивается. В литературе также есть указания на отрицательную корреляционную связь нарушенного суточного ритма АД с базальной концентрацией ренина плазмы крови и альдостерона, т.е. чем больше уровень гормонов плазмы крови, тем меньше ночное снижение артериального давления. Предполагается, что отсутствие ночного снижения артериального давления при вторичной АГ почечного генеза, скорее всего, является результатом аномально повышенной секреции вазоактивных гормонов. Вероятно, имеются и другие причины, оказывающие влияние на данные показатели, которые до сих пор не изучены [9].

«Монотонный» суточный профиль АД с наличием ночной гипертензии свойствен не только различным вариантам симптоматической гипертензии, но и некоторым больным эссенциальной гипертензией. Эта группа больных выделяется в настоящее время в группу повышенного риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка, инсульта (24% против 3% у лиц с нормальным ночным снижением АД), инфаркта миокарда [10]. Некоторые авторы предполагают связь устойчивого недостаточного снижения АД с наличием нарушений липидного обмена у обследованных больных. У больных с устойчивым недостаточным снижением АД в ночное время и ночной гипертензией установлено наличие достоверно более высокого индекса массы миокарда левого желудочка, по сравнению с пациентами с неустойчивым суточным ритмом и устойчивым нормальным снижением АД во время сна [11].

Установлена позитивная связь между ночной гипертензией и частотой и выраженностью микроальбуминурии - наиболее ранним маркером поражения почек [12].

Нами было выявлено наличие положительной корреляционной связи между недостаточным снижением и отсутствием ночного снижения САД и ДАД и выраженностью микроальбуминурии ($r=0,674$, $p<0,02$). Кроме того, были выявлены корреляционные взаимосвязи циркадного ритма АД с показателями геометрии левого желудочка, внутривисцеральной гемодинамики и уровня мочевой кислоты плазмы крови. Недостаточное ночное снижение САД и ДАД в группе больных ВРГ обратно коррелировало с повышением индекса общего периферического сопротивления в стволе почечных артерий

Таблица 1. Показатели суточного профиля артериального давления у больных вазоренальной гипертензией и рефрактерной эссенциальной артериальной гипертензией

Групп-пы	В САД ночн., мм.рт.ст.	Т УП САД, ч	Вел САД, мм.рт.ст	УП ВУП САД мм.рт.ст/ч	ВелУП ДАД, мм.рт.ст	УП ВУП ДАД, мм.рт.ст/ч
ВРГ (n=16)	12,86±1,95*	2,75±0,5*	21,0±3,2	9,1±1,7	22,1±3,0	7,9±1,2
ЭГ (n=28)	8,04±0,9	4,58±0,5	35,0±3,1	12,5±1,7	26,8±1,4	11,3±1,7

Примечание: * $p < 0,05$. ВРГ - вазоренальная гипертензия; ЭГ-эссенциальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД- диастолическое артериальное давление; В ночн. –ночная вариабельность артериального давления; Т – время; V – скорость; Вел – величина; УП- утренний подъем артериального давления.

($r = -0,645$, $p = 0,024$). Степень ночного снижения ДАД находилась в прямой корреляционной зависимости от выраженности концентрической гипертрофии левого желудочка ($r = 0,583$, $p = 0,047$). Это, возможно, связано с тем, что чрезмерное ночное снижение ДАД определяет максимальную скорость подъема АД в ранние утренние часы, а, следовательно, и большую нагрузку на органы - мишени АГ, в частности, миокард левого желудочка. Обратная связь уровня мочевой кислоты и нарушенного циркадного ритма АД ($r = -0,578$, $p = 0,022$) указывает на то, что эти факторы являются компонентами метаболического синдрома, а также, в комплексе с повышением общего периферического сопротивления почечных артерий, возможно, отражают степень нарушения почечной гемодинамики [13].

Определение вариабельности артериального давления при СМАД также является важным клиническим показателем, особенно для оценки прогноза заболевания. Сопоставление циркадных ритмов АД и содержания некоторых биологически активных веществ в плазме крови позволило выявить корреляционную связь между уровнем АД, активностью ренина плазмы, уровнем норадреналина и ангиотензина II. Установлено, что изменение содержания этих веществ повторяет колебания АД: в ночное время их содержание падает, а к утру начинает повышаться. Исследования по изучению роли вариабельности АД показали, что повышенная вариабельность АД тесно связана с ранним повреждением органов - мишеней, в частности, с аномальной геометрией левого желудочка и наличием ретинопатии [14]. Таким образом, имеются основания рассматривать высокую вариабельность АД как независимый фактор риска поражения органов - мишеней.

Хорошо известно негативное влияние увеличения скорости утреннего подъема АД на состояние органов-мишеней АГ [6]. С целью выявления отличий в суточном профиле артериального давления между анализируемыми группами, нами были сопоставлены одинаковые циркадные ритмы АД в обеих группах. Так, сравнивая суточные ритмы ДАД в подгруппах «нон-диппер», мы обнаружили более высокую вариабельность САД в ночное время в группе больных ВРГ, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (таблица 1).

Нами также было отмечено достоверно ($p < 0,05$) более короткое время утреннего подъема САД, что, в совокупности с высокой величиной утреннего подъема САД, обуславливает, соответственно, более высокую скорость утреннего повышения САД. Анализируя другие компоненты утреннего подъема, как САД, так и ДАД, мы не выявили статистически достоверных отличий. В группе сравнения наблюдались недостоверно большие величина и скорость утреннего подъема ДАД, что, возможно, связано с преобладанием в этой группе пациентов с нормальным суточным профилем («дипперов»), в отличие от анализируемой группы, где большинство пациентов имели недостаточное снижение ночного ДАД, а, следовательно, имела место меньшая величина утреннего подъема ДАД (таблица 1).

Таким образом, у больных ВРГ с циркадным ритмом «нон-диппер» выявлены достоверно большая вариабельность САД в ночное время и достоверно более короткое время утреннего подъема САД, что неблагоприятно сказывается на формировании такой величины, как скорость утреннего подъема САД [6].

В группе больных ВРГ нами выявлены достоверные прямые взаимосвязи между показателями СМАД и пури-

Таблица 2. Взаимосвязь показателей суточного профиля артериального давления с уровнем мочевой кислоты плазмы крови и клиренсом эндогенного креатинина у больных вазоренальной гипертензией

Показатели		r	p
Уровень мочевой кислоты плазмы крови	САД ср.сут.	0,669	0,017
	ДАД ср.ночн.	0,658	0,02
	ИП САД ночн.	0,665	0,003
Клиренс эндогенного креатинина	Двпр.ср.ночн.	-0,610	0,035
	В САД день	-0,628	0,029

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД- диастолическое артериальное давление; ср.сут. – среднесуточное, ночн. – средненочное; Двпр.ср.ночн. – двойное произведение средненочное; В – вариабельность.

нового обмена; обратные связи - между двойным производением САД в ночное время, вариабельностью систолического АД днем и клиренсом эндогенного креатинина (таблица 2), что также подтверждается данными литературы и отражает связь нарушений суточного профиля АД у пациентов вазоренальной гипертонией с отдельными составляющими кардиоренального синдрома [4, 15].

Заключение

Таким образом, анализ суточного профиля АД у больных реноваскулярной гипертонией позволяет выделить некоторые особенности характеристики синдрома артериальной гипертонии и предположить связь атеросклеротического процесса в почечных артериях с особенностями течения АГ при стенозе почечной артерии. Таковыми являются: уменьшение степени ночного снижения САД и ДАД (преобладание патологических циркадных ритмов «нон-диппер» и «найт-пикер»); повышение вариабельности систолического АД в ночные часы, тенденция к формированию высокой скорости утреннего подъема АД. Анализ корреляционных взаимодействий проанализированных показателей выявил их тесную связь с характером и степенью поражения органов-мишеней АГ (микроальбуминурией, концентрическим типом гипертрофии миокарда левого желудочка, уровнем мочевой кислоты плазмы крови, повышением общего периферического сопротивления в стволе почечной артерии).

Полученные данные позволяют понять некоторые механизмы взаимосвязи патологического суточного профиля АД и характер поражения органов-мишеней, определяющие, в конечном итоге прогноз заболевания. ■

Литература:

1. McAdam-Marx C., Ye X., Sung J.C. et al. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting // *Clin Ther.* -2009.-Vol. 31.- P. 1116-1123
2. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet.* -2004.- Vol. 363.- P. 2022-2031
3. Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Антипина Н.С., Гапон Л.И. Особенности клинического течения и поражения органов-мишеней у пациентов с вазоренальной гипертонией // *Медицинский альманах.* - 2011.- №3 (16).- сс. 96-98
4. Vasbinder G.B., Nelemans P.J., Kessels A.G. et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med.*-2004.-Vol. 141.- P. 674-682
5. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al.; on behalf of the European Society of Hypertension Working group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // *J. Hypertens.*- 2003.- Vol. 21.- P. 821-848
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма // *Кардиология.*-1999.- №6.- сс. 23-25
7. Baumgart P. 24-hour blood pressure in primary and secondary hypertension // *Herz.* -1989.- Vol. 14(4).- P.246-250
8. Schrader J., Schoel G., Kandt M., Warneke G. et al. Importance of 24- hour blood pressure monitoring in secondary hypertension // *Z. Kardiol.* -1991.- Vol. 80.- P.21-27
9. Jensen L.W., Pedersen E.B. Nocturnal blood pressure and relation to vasoactive hormones and renal function in hypertension and chronic renal failure // *Blood Pressure.* -1997.- №6 (6).- P. 332-342
10. Eguchi K., Hoshida S., Ishikawa J., et al. Nocturnal non-dipping of heart rate predicts cardiovascular events in hypertensive patients // *J. Hypertens.* -2009.- №27.- P. 2265-2270
11. O'Brien, Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers // *Lancet.* -1998.- Vol. 2.- P. 397
12. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Altered circadian blood pressure profile and renal damage // *Blood Pressure Monit.* -1997.- Vol.2.- P. 239-245
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В. и соавт. Мочевая кислота - маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений? // *Клини-*

- ческая фармакология и терапия. -2002.- ц 11(3).- сс. 32-39
14. Parati G., Pompidossi O., Albini E. et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability and severity of target-organ damage in hypertension // *Journal Hypertens.* -1987. -ц5. - сс. 93-98
15. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // *Клиническая фармакология и терапия.*- 2002. -ц3.- сс. 38-42