

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Черных Анна Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ
ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

14.01.04 - внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент А.Я. Кравченко.

Воронеж - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Социально-экономическая значимость артериальной гипертензии в РФ	13
1.2. Вариабельности артериального давления. Основные понятия, классификация и методы диагностики	15
1.3. Механизмы и факторы, определяющие ВАД	16
1.4. Основные методы оценки вариабельности АД	20
1.5. Поражение почек при АГ	21
1.6. Хроническая болезнь почек. Основные понятия, классификация и методы диагностики	25
1.7. Методы оценки функции почек	28
1.8. Изменения ВАД и хроническая болезнь почек	30
1.9. Краткосрочная ВАД и её значение для сердечно-сосудистого и почечного прогноза	31
1.10. Долгосрочная ВАД и её значение для сердечно-сосудистого и почечного прогноза	32
1.11. Тропонины и почечная патология	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Общая характеристика обследованных	37
2.2. Методы исследования	39
2.3. Лабораторные методы исследования	40
2.4. Определение функции почек	42
2.5. Измерение клинического АД	43
2.6. Суточное мониторирование артериального давления	44

2.7. Эхокардиографическое исследование сердца	46
2.8. Исследование уровня тревожности	48
2.9. Оценка качества жизни	51
2.10. Лечение пациентов, включенных в исследование	54
2.11. Статистическая обработка результатов исследования	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1. Исследование закономерностей при повторном измерении АД	56
3.2. Исследование закономерностей при повторном измерении АД и их связь с данными СМАД	59
3.3. Исследование взаимосвязи типов ВАД с функцией почек	61
3.4. Исследование взаимосвязи типов ВАД с уровнем тропонина Т	67
3.5. Исследование взаимосвязи типов ВАД с качеством жизни и психоэмоциональным статусом	68
3.6. Корреляция типов ВАД с другими лабораторными и инструментальными параметрами	71
3.7. Отдаленные результаты наблюдения за пациентами с АГ	76
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	80
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Δ3-1 – разница АД между 3-м и 1-м измерениями
- SF-36 – Study-Short Form
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- БСК - болезни системы кровообращения
- ВАД – вариабельность артериального давления
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИМ - инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- КДР – конечный диастолический размер
- КЖ – качество жизни
- Кр – креатинин
- КРС - кардиоренальный синдром
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛТ – личностная тревожность
- МАУ – микроальбуминурия
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОХС – общий холестерин
- ППТ - площадь поверхности тела
- САД – систолическое артериальное давление
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СКАД – домашнее мониторирование АД (самоконтроль АД)
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая система

СТ – ситуативная тревожность

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТнТ – тропонин Т

ТнI - тропонин I

ТСБП - терминальная стадия болезни почек

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ХС ЛППП – холестерин липопротеинов промежуточной плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным хроническим заболеванием в урбанизированных регионах мира, которое относится к наиболее важным факторам риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Данные результаты неоднократно подтверждались, как отечественными, так и зарубежными эпидемиологическими исследованиями [Чазова И.Е. и др., 2015; Whelton P.K. et al., 2017]. Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности, причем эти последствия связаны не только с абсолютными показателями АД, но и с его вариабельностью [Veloudi P et al., 2017]. Данный феномен изучается достаточно давно, при этом установлено, что влияние различных показателей вариабельности АД на сердечно-сосудистый риск неодинаково. К примеру, отмечено, что развитие, прогрессирование и тяжесть сердечной, сосудистой и почечной патологии в значительной степени связаны с краткосрочными колебаниями АД [Mancia G. et al., 2003; Tatasciore A et al., 2007; Кравченко А.Я. и др., 2017]

В последние годы к вариабельности АД привлечено большое внимание. В значительной мере это связано с результатами исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), согласно которым вариабельность АД влияет на риск инсульта и других осложнений АГ. На сегодняшний день немаловажным остается вопрос о связи вариабельности АД и функционального состояния почек. По современным взглядам, связь между почками и АГ представляет собой «порочный круг», в котором почки могут служить одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью ее влияния. Тем самым почечная дисфункция играет немаловажную роль в

течении АД, существенно затрудняет возможности контроля АД и профилактики кардиоваскулярных осложнений.

Таким образом, актуальность темы диссертации обусловлена необходимостью изучения связи вариабельности артериального давления с нарушением почечной функции, а также разработки методов лечения, направленных на снижение вариабельности АД и улучшения функции почек при артериальной гипертензии и недостаточной изученностью прогностического значения краткосрочной ВАД для развития нарушений функции почек.

Степень научной разработанности темы

При написании работы был привлечен достаточно широкий круг источников: научные статьи и монографии, патенты на изобретения, диссертации, методические рекомендации МЗ РФ и стран СНГ. Для полноты исследования и сравнения были использованы как отечественные, так и зарубежные научные материалы. В последние годы проявляется все большее внимание исследователей к изучению вариабельности АД. Однако анализ литературных источников по теме исследования показал, что в настоящее время уделено недостаточно внимания вопросам влияния вариабельности АД на функцию почек. В научных базах данных практически не упоминаются особенности и типы краткосрочной вариабельности АД у больных гипертонической болезнью. Не проводилась сравнительная оценка скорости клубочковой фильтрации у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью АД. Не были проанализированы факторы риска, способствующие нарушению функций почек у пациентов с вариабельностью АД.

Учитывая эти данные, существует необходимость более детальной проработки методических подходов к изучению рассматриваемых вопросов. Необходимость решения поставленных задач предопределила выбор темы исследования, ее цель и задачи.

Цель работы

Целью диссертационной работы является изучение влияния вариабельности АД на состояние функции почек у пациентов с АГ.

Задачи исследования:

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить особенности вариабельности АД у больных артериальной гипертензией и выделить её типы.
2. Оценить скорость клубочковой фильтрации у пациентов с низкой и высокой вариабельностью АД.
3. Оценить влияние повышенной вариабельности АД на качество жизни, выраженность тревожности и депрессии у больных артериальной гипертензией.
4. Изучить прогностическое значение повышенной вариабельности АД в прогрессировании ухудшения фильтрационной функции почек.
5. Изучить связь повышенной вариабельности АД и уровня тропонина Т как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Научная новизна исследования

В работе получены следующие основные результаты, характеризующиеся научной новизной:

1. Изучены особенности краткосрочной вариабельности АД у больных гипертонической болезнью и выделены ее типы.
2. Проведена сравнительная оценка скорости клубочковой фильтрации у пациентов с низкой и повышенной вариабельностью АД.
3. Проанализированы факторы риска, способствующие нарушению функций почек у пациентов с повышенной вариабельностью АД.
4. Установлена взаимосвязь повышенной краткосрочной вариабельности АД с увеличением уровня тропонина Т, влияющая на неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз.

5. Установлено негативное влияние повышенной вариабельности АД на качество жизни (КЖ), уровни тревожности и депрессии у пациентов с АГ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дополнены имеющиеся сведения о функциональном состоянии почек при вариабельности АД у пациентов с АГ. Уточнена распространенность у них кардиоренального синдрома. Полученные результаты показывают, что краткосрочная вариабельность АД является одним из важных критериев оценки сердечно-сосудистых осложнений при АГ. В ходе исследования был выделен прогностически неблагоприятный тип вариабельности АД, который характеризуется увеличением систолического АД более чем на 5 мм рт. ст. при 3-м измерении по отношению к 1-му. У пациентов этой группы выявлены наиболее низкие значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что свидетельствует о более выраженном поражении почек при АГ, и, как следствие, ухудшении прогноза. Установлена связь повышенной ВАД с повышением уровня тропонина Т, что является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Обоснована необходимость скрининга и мониторинга ренальной дисфункции у пациентов с повышенной вариабельностью АД.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленных задач было обследовано 120 пациентов. Всем им проведено комплексное обследование с оценкой клинического состояния, сбора анамнеза, проведением трехкратного измерения АД, суточного мониторирования АД (СМАД), эхокардиографических характеристик, функционального состояния почек, проведена оценка качества жизни и показателей психо-эмоциональный статуса.

Затем учитывая разнонаправленные колебания артериального давления, все пациенты были разделены на группы с учетом выделенных типов ВАД. У всех обследованных проводилось исследование концентрации сывороточного креатинина (Кр), расчет скорости клубочковой фильтрации

(СКФ), а также определение уровня тропонина Т в крови. Концентрация креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации у пациентов, включенных в проспективное исследование, оценивалась дважды: при первичном обследовании и через 12 месяца после первичного обследования.

Программы обследования строились с учетом Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC 2013), Национальных рекомендаций «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» (2012), рекомендаций ВНОК и Научного общества нефрологов России «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» (2008).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Колебания АД у пациентов с АГ при последовательных измерениях имеют различную направленность. В зависимости от реакции АД на повторные измерения были выделены три типа офисного ВАД, которые имеют различное влияние на функцию почек.

2. У пациентов с повышением АД при 3-м измерении по отношению к 1-му измерению выявлены наиболее низкие значения СКФ, что свидетельствует о более выраженном поражении почек при АГ, и, как следствие, ухудшении прогноза.

3. Больные с повышенной вариабельностью АД нуждаются в мониторинговании функционального состояния почек.

4. Повышение уровня тропонина Т у пациентов с нарастанием АД между 1-м и 3-м измерениями является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

5. У пациентов с повышением АД при 3-м измерении по отношению к 1-му наблюдается более низкое качество жизни и более выраженные депрессия и тревожность, чем при других типах ВАД, что необходимо учитывать при ведении данной категории больных.

Степень достоверности результатов

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждается представительностью выборки, достаточным количеством объектов наблюдения, системностью исследовательских методик, обширным первичным материалом, тщательным количественным и качественным анализом данных, применением современных методов исследования, а также, использованием современных принципов математической и статистической обработки данных.

Личный вклад автора

Автору принадлежит решающий вклад в разработку дизайна исследования и его реализацию. Им проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации, получены и оценены результаты исследования. Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, произведён набор больных, осуществлено клиническое наблюдение, создана база данных обследованных, произведена статистическая обработка клинических результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора не менее 90%.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области "Воронежская городская поликлиника № 7" (главный врач – к.м.н. А. В. Разворотнев), бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области "Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1" (главный врач – к.м.н. И. Н. Банин). Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А. В. Будневский).

Апробация результатов

Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на заседании кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (2017). Материалы и основные положения диссертации представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015 г), V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016), XII Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические проблемы развития современной науки» (Махачкала, 2016), X Юбилейной международной конференции «Профилактическая кардиология 2017» (Москва, 2017).

Публикации

Материалы диссертации отражены в 12 научных публикациях и материалах научно-практических конференций, 3 из которых в издании, рекомендованном ВАК Минобрнауки России, 1 статья опубликована в международном издании, входящем в базу Web of Science.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендации и библиографии. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 27 рисунками. Список литературы содержит 167 источников, из которых 55 отечественных и 112 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Социально-экономическая значимость артериальной гипертензии в РФ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающимся хроническим заболеванием среди населения экономически развитых стран, а заболеваемость АГ во всем мире сравнивают с пандемией. В 2008г. международным обществом по артериальной гипертензии был опубликован прогноз, где отмечалось, что к 2025 г. АГ станет главной причиной смерти, а также, ведущей причиной нетрудоспособности во всем мире, а не только в развитых странах [Lawes С.М. et al., 2008]. Проведенные исследования по эпидемиологии и контролю АГ в России наглядно продемонстрировали ее высокую распространенность (40,8%, т.е. более 42 млн человек в России) [Бойцов С.А., и др., 2014]. Принимают антигипертензивные препараты (АГП) 69,5% больных АГ, при этом контролируют свое артериальное давление (АД) на целевом уровне 23,2% пациентов [Efremova Yu.E., at al., 2017]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РФ лидирует по показателю сердечно-сосудистой смертности среди развитых стран. На 2015 г. в России, в структуре причин смерти первое место, по-прежнему, занимают болезни системы кровообращения (БСК) – 49,9 % или 653,7 случая на 100 тыс. населения [Демографический ежегодник России, 2015]. Среди умерших преобладали лица трудоспособного возраста, при этом смертность среди мужчин превышала смертность среди женщин в 4,7 раза, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) – в 7,1 раза, в том числе от инфаркта миокарда (ИМ) – в 9 раз, инсульта – 4 раза. По оценкам мировых экспертов, 9,4 млн. случаев смерти в мире ежегодно вызывают осложнения гипертензии [World Health Organization, 2012; Lim S. S. et al., 2012]. Однако, неконтролируемое АД, ИБС и цереброваскулярных заболеваний, может способствовать формированию хронической сердечной недостаточности, нарушению функции почек, заболеваниям периферических кровеносных сосудов и

сосудов сетчатки глаза [Levi F. et al., 2009; Danaei, G. et al., 2011; Прибылов С.А. и др., 2016].

По данным крупномасштабного исследования «Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE)» проводимого с 2007 по 2010 г.г, в котором были проанализированы результаты исследования 47443 взрослых в 6 странах со средними доходами (Китай, Гана, Индия, Мексика, Россия и Южная Африка) и установлена масштабная общераспространенность АГ в этих странах, а также, одновременно с этим, сниженный уровень диагностики данного заболевания, в особенности у мужчин, по сравнению с экономически развитыми странами [Basu S. et al, 2013].

Вместе с тем, большинство авторов отмечает весьма интересную общемировую тенденцию, характеризующуюся настойчивым снижением смертности от ССЗ заболеваний в экономически развитых странах мира [Kearney P.M. et al, 2004; Jaffe M.G. et al, 2013; WHO 2014]. Этот факт авторы объясняют целенаправленным лечебным и профилактическим вмешательством, в первую очередь, в отношении факторов риска (ФР) [Калинина А. М и др., 2011; Оганов Р. Г. и др., 2011; Petersen L. A. et al., 2013; Иванова А. Е. и др., 2014; Имаева Э.Б. и др., 2017]. В исследовании, проведенном С. А. Шальной с соавт. (2009, 2011), было продемонстрировано, что снижением смертности населения России только на 20% можно значительно повысить ожидаемую продолжительность жизни. Тем самым, наиболее существенное увеличение продолжительности жизни ожидается в трудоспособных возрастах, как мужчин, так и женщин. По мнению экспертов, чтобы уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения России трудоспособного возраста в 2025 году сравнялся со среднеевропейским, оптимальным прогнозом можно считать снижение летальности в России на 4-5% [Тимофеева Т. Н. и др., 2009; Шальная С.А. и др., 2011].

Таким образом, проанализировав данные литературы, можно заключить, что АГ является жизненно важной проблемой здравоохранения,

как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Что касается показателей эпидемиологического мониторинга АГ в РФ, то они демонстрируют соответствие эпидемиологической ситуации с общемировым тенденциям, характеризующиеся высокой распространенностью АГ, значительным увеличением осведомленности и лечения данного заболевания при низких показателях контроля АД в популяции. В 2001 году в нашей стране стартовала и успешно реализовала себя федеральная целевая программа: «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», которая наглядно демонстрирует нам прогресс в лечении АГ и профилактике ССЗ. 2015 год был объявлен Национальным годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее, сохраняются высокие цифры заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которые демонстрируют необходимость разработки дальнейших мероприятий по совершенствованию методов лечения и профилактики АГ в РФ.

1.2. Вариабельности артериального давления. Основные понятия, классификация и методы диагностики

За последние 30 лет в нескольких наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что неблагоприятные сердечно-сосудистые (СС) последствия артериальной гипертензии зависят не только от абсолютных значений артериального давления (АД), но и от вариабельности АД (ВАД). В одной из первых отечественных работ по суточному мониторингу АД (СМАД) дается определение ВАД, как «отклонения от кривой суточного ритма» [Рогоза А.Н. и др., 1997]. Однако, это определение хорошо описывает современные методы анализа 24-часовой ВАД, но не применимо к результатам традиционных измерений АД и самоконтроля АД (СКАД). Поэтому, в широком смысле, ВАД представляет собой изменение АД с течением времени, именно эта характеристика положена в основу ее классификации [Троицкая Е.А. и др., 2013; Беззубцева М. В. и др., 2015].

Исходя из этого, вариабельность АД может проявляться на протяжении различных возрастных промежутков, как длительных, так и не значительных по времени. Доказано, что краткосрочные колебания АД непосредственно влияют на развитие, прогрессирование и тяжесть сердечной, сосудистой и почечной патологии [Sander D. et al., 2000; Sega R. et al., 2002; Mancia G. et al., 2003; Tatasciore A et al., 2007], а также с риском сердечно-сосудистой смертности [Pringle E. et al., 2003; Kario K. et al., 2003; Kario K. et al., 2006; Matsubara M. et al., 2007; Stolarz-Skrzypek K. et al., 2010; Hansen T.W. et al., 2010; Михин В.П. и др. 2016].

1.3. Механизмы и факторы, определяющие ВАД

Так как вариабельность АД является многокомпонентным феноменом, зависящем от таких факторов как: активность человека, психоэмоциональное состояние, состояние нервной и гуморальной системы, ответа на адекватную антигипертензивную терапию, необходимо подробно остановиться на механизмах ее развития.

1. *Поведенческие факторы.* Доказано, что динамическая физическая нагрузка, также, как эмоциональный стресс, может повышать уровень АД и, тем самым, усугублять его колебания, в то время, как другие состояния (сон, пищеварение и прочее) приводят к его уменьшению. Немалую роль в развитии вариабельности играет так называемая гипертония «белого халата» [Иванов А.П. и др., 2015]. Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что прессорный ответ на измерение АД сфигмоманометром напрямую связан со сложными механизмами перестройки активности симпатической нервной системы [Троицкая Е.А. и др., 2013].

2. *Барорефлекторные механизмы.* Такие колебания АД чаще взаимосвязаны с вариабельностью дыхания, а также с ритмическими перестройками центральной вегетативной регуляции, основывающейся на барорефлекторных механизмах. В экспериментальных моделях наглядно

демонстрировалось, что рефлексы артериальных барорецепторов могут служить своего рода буфером для спонтанной variability АД [Троицкая Е.А. и др., 2013].

3. *Гуморальные механизмы.* В возникновении колебаний АД весомый вклад имеют такие гуморальные факторы, как ангиотензин, эндотелин, оксид азота, брадикинины, инсулин [Горбунов В.М. 2012].

ВАД следует рассматривать как динамичное и сложное явление, включающее в себя краткосрочные и долгосрочные колебания, являющиеся следствием взаимодействия между поведенческими, экологическими, гуморальными и рефлекторными проявлениями, а также другими потенциально способствующими факторами. Значения ВАД могут быть получены с помощью различных методов: непрерывной регистрации ритмических колебаний АД («beat-to-beat»), исследования «офисного АД» (ОфАД), суточного амбулаторного мониторинга АД (СМАД) или мониторинга АД в домашних условиях. В зависимости от времени наблюдений, ВАД можно разделить на следующие виды:

I. Краткосрочная ВАД – изменения значений АД в течение короткого промежутка времени (минуты, часы). К ней относятся:

1. ВАД в рамках визита (within-visit variability) - изменчивость АД при сравнении 3-х (нескольких) последовательных измерений в ходе одного визита к врачу [Shin J. H. et al., 2013]. Существенное влияние на «внутривизитную» ВАД оказывает тревожная реакция на измерение. Данный феномен повышения АД при его амбулаторном измерении, более известный как синдром белого халата или "гипертония белого халата" ("white coat hypertension", ГБХ), который является одним из клинических вариантов стресс-индуцированной артериальной гипертонии (СиАГ). Основной причиной этого синдрома лежит чрезмерная реактивность системы регуляции АД при визите к врачу, поэтому у таких пациентов имеется достаточно высокий риск развития

истинной АГ и, соответственно, более высокий риск развития сердечно-сосудистой и почечной патологии [Дроздецкий С.И и др., 2006]. Помимо этого, для оценки краткосрочной вариабельности может быть использован другой метод, метод самоконтроля измерения АД пациентом (СКАД) [Чазова И.Е и др., 2015].

Суточная ВАД – изменения АД в течение суток (отдельно в периоды сна и бодрствования). Такой вид вариабельности АД можно определить с помощью СМАД. В качестве предельно допустимых нормативов вариабельности (SD) принято считать следующие параметры: для САД 15/15 мм рт.ст. (день/ночь), для ДАД 14/12 мм рт.ст. (день/ночь). Если, хотя бы один из четырех показателей превышен, пациента относят к группе высокого риска [Рогоза А.Н. и др., 1997]. В настоящее время наиболее актуальны два показателя суточной ВАД: рассчитанный с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов (SDdn), и средняя реальная ВАД (average real variability — ARV24). SDdn [Bilo G. et al., 2007], рассчитывается по формуле:

$$\frac{(SD_{\text{день}} \times \text{продолжительность «дня»} + SD_{\text{ночь}} \times \text{продолжительность «ночи»})}{\text{суммарная продолжительность «дня» и «ночи»}}$$

суммарная продолжительность «дня» и «ночи»

Также, для измерения вариабельности в течение дня (бодрствования) подходит метод СКАД.

II. Среднесрочная ВАД.

1. Вариабельность АД в различные дни (day-by-day variability). Данный вид вариабельности чаще оценивается на основании СКАД (обычно 5–7 последовательных дней), но также можно воспользоваться методом измерения АД по Короткову в условиях пребывания в стационаре. ВАД принято рассчитывать как SD отдельно как для утреннего, так и для вечернего периодов. Измерения, выполненные в течение каждой

«сессии» (по 3 утром или вечером) предварительно усредняются [Kikuya M., et al., 2008; Johansson J.K. et al., 2012]. Преимущества такого способа оценки ВАД связаны с общими принципами СКАД (доступность, повышение приверженности больных лечению).

2. Вариабельность АД в различные недели (weak-to-weak). Для оценки этого метода также подходит СКАД.

III. Долгосрочная вариабельность АД - колебания АД в течение длительного времени (недели, месяцы).

1. ВАД "от визита к визиту", или межвизитная ВАД: характеризуется различием по величине клинического ("плечевого") АД между визитами (visit-to-visit variability), которое рассчитывают на основании выполненных повторных измерений АД с интервалами в несколько недель или месяцев [Остроумова О.Д. 2012]. Для описания ВАД «от визита к визиту» был выведен более точный коэффициент VIM (variation independent of mean).
2. Межсезонная ВАД (зима-весна-лето-осень) [Чазова И.Е. и др., 2013]. Доказано, что у одного и того же пациента АД в разное время года неодинаковое. Так, например определяются в летнее время, наибольшие — в зимнее. Анализ сезонной ВАД должен сочетаться с изучением циркадного ритма АД в разные времена года [Rosenthal T. 2004; Cuspidi C. et al., 2012].

Исходя из этого, колебания АД, полученные в период различных промежутков времени, имеют разнообразные механизмы и определяющие факторы, которые влияют на каждый отдельный тип ВАД. Согласно этому, могут отличаться их клиническое значение, а также прогностические последствия. Колебания значений АД в «очень короткий» и в краткосрочный периоды могут проявляться за счет деятельности центральной и вегетативной нервной системы (т.е. за счет увеличения симпатической активности и снижения артериального и сердечно-легочного рефлекса) [Conway J. et al.,

1984; Mancia G. et al., 1986; Parati G. et al., 1995]; эластичных свойств артерий [Parati G. et al., 2006; Kotsis V. et al., 2011]; влияния гуморальной системы (инсулин, ангиотензин II, брадикинин, эндотелин-1, оксид азота), реологических свойств крови, эмоциональной деятельности (т.е. психологический стресс) и поведенческих факторов, в том числе эффектов, связанных с поструральными изменениями.

Альтернативный подход к оценке долгосрочной ВАД основывается на измерениях производимых больными на дому, с использованием домашнего мониторинга АД (СКАД). Это помогает получить данные АД «изо-дня-в-день» в течение достаточно короткого периода времени (несколько дней), в привычных условиях для пациента (схема лечения остается стабильной и значительные физиологические изменения относительно маловероятны) [Stergiou G.S. et al., 2011].

1.4. Основные методы оценки variability АД

Наиболее простым методом оценки параметров variability можно считать определение величины стандартного отклонения (standard deviation - SD) от средних измерений АД [Горбунов В.М., 2012; Остроумова О.Д., 2012]. Однако у этого метода есть недостаток - его прямая зависимость от среднего значения уровня АД за период, для которого рассчитывается variability. Более надежным, но в то же время и более сложным методом расчета variability является коэффициент вариации (coefficient of variation – CV) – отношение SD к среднему значению соответствующего показателя АД за определенный период:

$$CV = (SD/\text{среднее АД}) \times 100 (\%).$$

По сравнению с SD этот показатель несколько меньше зависит от среднего уровня АД [Горбунов В.М., 2012; Остроумова О.Д., 2012]. Однако, было проанализировано, что SD и CV, хотя и слабо, но достоверно

коррелируют с уровнем АД, поэтому необходим был коэффициент, который демонстрировал бы вариабельность АД, в не зависимости от его уровня [Rothwell P.M. et al., 2010]. Такими параметрами ВАД стали: «Вариабельность, независимая от средних значений, VIM - Variation independent of mean, и «истинная средняя вариабельность АД» (ARV).

VIM определяется по формуле:

$$\text{VIM} = \frac{\text{SD}}{(\text{среднее АД})^x}$$

где x – показатель, получаемый путем математического моделирования графика функции АД от времени. Так называемая «истинная средняя вариабельность АД» (ARV) рассчитывается как усреднение абсолютной разности уровней АД между последовательными измерениями с учетом последовательности, в которой выполнялись измерения, и, возможно, в связи с исключением из анализа наложения суточного ритма является наиболее точным способом характеристики вариабельности [Рогоза А.Н. и др., 1997; Mena L. et al., 2003; Parati G. et al., 2006; Pierdomenico S.D., et al., 2009; Dolan E. et al., 2010; Горбунов В.М. 2012].

1.5. Поражение почек при АГ

Поражение почек при АГ можно рассматривать как один из типичных вариантов поражения органов мишеней – таких, как сердце, сосуды и мозг. Среди ученых ведутся оживленные дискуссии на тему роли почек в патогенезе и развитии АГ, остроту которым придает наличие длительного периода латентно протекающей почечной дисфункции [Kovesdy С.Р. 2017]. Нарушение функции почек можно считать одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Результаты проведенных эпидемиологических исследований доказывают, что ранние субклинические нарушения функции почек служат независимым фактором

риска ССО и смерти [Кутырина И. М. и др., 2013]. Почки, являясь частью микроциркуляторной системы организма, непосредственно оказывают свое влияние на формирование и развитие артериальной гипертензии, особенно в совокупности с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью и другими заболеваниями [Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013; Арутюнов Г.П. и др., 2005; Шишкин А.Н. 2008]. Доказано, что ранними признаками поражения клубочкового аппарата почек (в том числе, в фазе функциональных изменений) являются развитие микроальбуминурии (МАУ) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые можно рассматривать в качестве маркеров неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, а также отражением распространенной, в последнее время, концепции кардиоренальных взаимоотношений [Мухин Н.А. и др., 2005; Мухин Н.А. и др., 2007; Rodrigues M. Уе al., 2016; Bader F.M et al., 2017]. Основным механизмом воздействия АГ на почки можно считать повышение уровня системного АД, которое приводит к возрастанию давления в капиллярах клубочков, что, в свою очередь, ведет к увеличению фильтрации белка через базальную мембрану, тем самым повреждает эндотелий и вызывает выброс цитокинов и других растворимых медиаторов, вызывая в конечном итоге замещение нормальной почечной ткани фиброзной [Есаян А. М., 2017; Стаценко М.Е. и др., 2017]. Ключевую роль при этом играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), основным эффекторным пептидом которой является ангиотензин II (А-II) — мощнейший прессорный фактор организма. В присутствии А-II усиливаются пролиферация мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, миграция макрофагов/моноцитов, воспалительные процессы, нарастают эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудов, что в конечном счете приводит к возникновению хронической болезни почек (ХБП), усугубляющей течение уже имеющейся гипертензии и являющейся одной из

основных причин резистентности больных к антигипертензивной терапии [KDIGO, 2013].

Многочисленные проспективные исследования продемонстрировали, что даже самое минимальное снижение функции почек может быть связано с повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти в независимости от других факторов риска [Мухин Н.А., и др., 2004; Нац. рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции, 2014; Стаценко М.Е. и др., 2016]. Было отмечено, что распространение сердечно-сосудистых заболеваний превышает 64% в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек, чем у лиц с сохранной функцией. По результатам исследований была доказана независимая обратная связь между снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и повышением риска смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации [Go A.S. et al., 2004; Нац. рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции, 2014].

В 2008 г. была выдвинута концепция кардиоренальных взаимоотношений, получившая свое определение, как кардиоренальный синдром (КРС) и обозначающая одновременное нарушение функции сердца и почек [Ronco C. et al., 2010]. Выделяют 5 типов синдрома:

1. Острый кардиоренальный синдром — острое нарушение функции сердца, ведущее к дисфункции почек, например, острый коронарный синдром, вызвавший острую сердечную недостаточность и, затем, дисфункцию почек.

2. Хронический кардиоренальный синдром — хроническое нарушение функции сердца, ведущее к дисфункции почек, например, хроническая (застойная) сердечная недостаточность, ведущая к повреждению и дисфункции почек.

3. Острый ренокардиальный синдром — острое нарушение функции почек, ведущее к дисфункции сердца, например, острая ишемия почек и острый гломерулонефрит, острая почечная недостаточность, ведущая к уремической кардиомиопатии.

4. Хронический ренокардиальный синдром — хроническое нарушение функции почек, ведущее к дисфункции сердца, например, хроническое поражение гломерул и интерстициальной ткани почек с вторично возникшей левожелудочковой гипертрофией и диастолической сердечной недостаточностью.

5. Вторичный кардиоренальный синдром — системные заболевания, влекущие дисфункцию сердца почек с вторично возникшими поражениями сердца и почек [Ronco C. et al., 2010].

Принимая во внимание, что патогенетические механизмы, происходящие при нарушении функции сердца и почек, отличаются достаточным разнообразием, разделение КРС на типы считается правомочным. В связи с достаточно высокой распространенностью и смертностью населения от сердечно-сосудистых заболеваний наиболее часто встречаются 1-й и 2-й тип кардиоренального синдрома [Takahama H. et al., 2017]. Известно, что при ССЗ, до поражения клубочкового аппарата почки, в патологический процесс вовлекается ее тубулоинтерстициальная ткань, в составе которой соединительная ткань, кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные волокна, окружающие нефроны и выводные каналы. У кардиологических больных в патогенезе поражения почек определяющее значение придается ишемии почки, полученной вследствие поражения перитубулярных капилляров, а также эндотелиальной дисфункции, сформированной за счет нарушения образования оксида азота. Определяющая роль тубулоинтерстициальной ткани в патогенезе многообразна — это и способность воздействовать на обмен между канальцами и паренхимой почек, стимуляция роста клеток и сосудов

паренхимы и выработка гормонов [Насыбуллина А.А. и др., 2015; L. Di Lullo et al., 2017]. У пациентов с первичным повреждением почек (как на функциональной, так и морфологической стадиях) патология тубулоинтерстиции предопределяет прогрессирование заболеваний почек [Арутюнов Г.П. и др., 2011]. Достаточно важным является прямое нефротоксическое действие протеинурии за счет ишемии нефрона, атрофии канальцев и фиброза интерстиции. Участниками механизма патогенеза нефросклероза могут служить воздействия свободных радикалов, факторов воспаления и фиброза, реакция оксидативного стресса [Кутырина И.М. и др., 2006].

Поэтому, несомненно, актуальность приобретает и вопрос раннего выявления поражения почек при АГ, так как выявление начальных признаков гипертензивной нефропатии позволяет сформулировать принципы своевременной, эффективной и безопасной терапии пациентов с кардиоренальной патологией и замедляет прогрессирование АГ.

1.6. Хроническая болезнь почек. Основные понятия, классификация и методы диагностики

На сегодняшний день хроническая болезнь почек занимает особое место среди хронических неинфекционных болезней. Это обусловлено широким распространением данного заболевания, которое ассоциируется с неуклонным ухудшением качества жизни, высокой летальностью, а в терминальной стадии требует применения высокочувствительных методов заместительной терапии - диализ, трансплантация почек. ХБП диагностируется на основании выявления анатомического или структурного повреждения почек и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м², которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от их характера и этиологии [KDIGO, 2013; Рабочая группа Научного общества нефрологов России. 2012]. Понятие ХБП является наднозологическим, которое отражает

общие факторы риска развития и прогрессирование нефропатии, механизмы формирования нефросклероза, способы профилактики и общий исход. При постановке диагноза следует учитывать, что понятие ХБП не определяет нозологический подход в диагностике заболевания, и в каждом конкретном случае необходимо идентифицировать причину поражения почек [Смирнов А.В. и др., 2006].

Согласно международным рекомендациям ХБП классифицируется с учетом категории СКФ и уровня альбуминурии, так как СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение (табл.1) .

Таблица 1.

Классификация ХБП по уровню СКФ [KDIGO, 2013; Рабочая группа
Научного общества нефрологов России. 2012]

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3б	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Примечание: * - в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; ** - если пациент получает заместительную почечную терапию следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).

Замечено, что функция почек при начальных проявлениях ХБП, в течение длительного периода времени, может оставаться сохранной, невзирая на выраженные признаки повреждения. Наличие таких признаков повреждения почек является обязательным условием для диагностики ХБП,

как для больных с начальным снижением СКФ ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²), так и для пациентов с нормальной или повышенной СКФ. Таким образом, не только снижение СКФ, но и ее повышение более 120 мл/мин/1,73 м² может рассматриваться, как отклонение от нормы. Такой диагностический критерий для лиц, имеющих в анамнезе сахарный диабет и страдающих ожирением, может отражать феномен гиперфльтрации, который включает в себя нарушение работы клубочков, вызванное повышенной их перфузией с развитием клубочковой гипертензии, которая, в свою очередь, вызывает их функциональную перегрузку, с последующим повреждением, приводящим к склерозированию. Отметим, что на сегодняшний день повышенная клубочковая фильтрация не входит в ряды самостоятельных диагностических критериев ХБП, а считается, исключительно, фактором риска ее развития.

Если СКФ рассчитывается в пределах 60-89 мл/мин/1,73 м² и нет признаков почечного повреждения, то такое проявление считается как «начальное снижение СКФ» и, соответственно, диагноз ХБП не устанавливается, но рекомендуют контроль за состоянием почек с периодичностью 1 раза в год с активной профилактикой ХБП. А для лиц старше 65 лет СКФ в пределах 60-89 мл/мин/1,73 м² считают как вариант возрастной нормы [Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР. 2008].

Современные международные рекомендации предлагают выделять 5 стадий ХБП в зависимости от уровня СКФ. Отмечено, что наиболее часто в популяции встречаются больные с 3 стадией ХБП, проявляющие неоднородность по риску сердечно-сосудистых осложнений, который усиливается по мере снижения СКФ. Поэтому, было предложено, разделить 3 стадию ХБП на две подстадии – А и Б. Так, у лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, а у пациентов с уровнем СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² риск развития терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) оказывается выше, чем риск летальных сердечно-

сосудистых осложнений [KDIGO, 2013; Рабочая группа Научного общества нефрологов России. 2012].

Многочисленные проспективные исследования успешно продемонстрировали, что даже незначительное снижение функции почек, может сопровождаться увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По результатам Фремингемского исследования, распространенность ССЗ на 64% выше в популяции больных со сниженной функцией почек, чем у лиц с сохранной функцией [National Kidney Foundation. K/DOQI 2002; Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации 2012]. Установлена независимая обратная связь между снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота развития новых сердечно-сосудистых осложнений у больных со 2 стадией ХБП составила 4,8%, а у пациентов с 3—4 стадией - увеличилась почти вдвое. Также, в десятки раз увеличился риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата, чем в общей популяции. Более половины всех смертей при ТХПН связаны с ССЗ [National Kidney Foundation. K/DOQI 2002; Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации 2012; European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 2012].

1.7. Методы оценки функции почек

Оценка функционального состояния почек играет важное значение не только для диагностики и определения стадии ХБП, но и мониторинга прогноза, выбора тактики ведения и лечения пациента, а также решения вопроса о начале заместительной терапии. На сегодняшний день нет единого метода исследования СКФ, отвечающего таким требованиям, как

доступность и удобство в использование. «Золотым стандартом» определения СКФ остаются методы оценки функции почек по клиренсу экзогенных веществ: инулина, ^{51}Cr -ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), $^{99\text{mTc}}$ ДТПА (диэтилентриамин пентауксусная кислота), $^{125\text{I}}$ -йоталамата или йогексола, которые вводятся в кровь. Такая оценка СКФ более удобна и доступна, но менее точна. Согласно последним современным рекомендациям диагностика и классификация ХБП нуждается в определении СКФ, расчет которой может быть произведен при помощи специальных формул по концентрации в сыворотке крови креатинина или других веществ, которые выводятся из организма путем клубочковой фильтрации [Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. 2012; National Kidney Foundation. K/DOQI. 2002]. Одной из первой формул, получившей широкое применение в нефрологии, клинической фармакологии и других областях медицины, считается формула Кокрофта-Голта (Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976), однако в процесс применения ее потребовалось стандартизировать на поверхность тела пациента, что значительно усложняет расчеты. Группа американских экспертов на основании данных исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), в 90-е годы разработала более точную формулу, не требующую стандартизации на поверхность тела [Wu AH et al., 1999]. Однако, у уравнения MDRD, также были обнаружены отрицательные стороны, которые заключались в некорректном определении уровня СКФ у представителей монголоидной расы и ряда этнических групп, что актуально для многонационального населения России. Так, в 2009-2011 гг. той же группой исследователей была проведена работа по разработке и внедрению наиболее универсального и точного метода расчета СКФ, работающего на любой стадии ХБП и у представителей всех трех рас. Это уравнение СКD-EPI [Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации, 2012; National Kidney Foundation. K/DOQI. 2002; Moe S. et al., 2006] в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. С

помощью данной формулы можно обнаружить легкую степень нарушения функции почек, в то время когда показатели креатинина все еще остаются в пределах нормы [Moe S. et al., 2006]. Кроме того, результаты исследований, выполненных в Научно-исследовательском институте нефрологии, показали, что стратификация стадий ХБП на основе СКД-ЕРІ метода оценки СКФ очень близко совпадает с данными, полученными с помощью референтного метода с плазматическим клиренсом ^{99m}Tc -ДТРА [Levey A.S. et al., 2009].

В последние годы, для оценки функционального состояния почек, было предложено использовать цистатин С – цистеиновый ингибитор протеаз с молекулярной массой 13400 Да, который синтезируется всеми содержащими ядра клетками организма, в качестве альтернативы креатинину. Цистатин С боле чем на 99% выводится почками. Уровень цистатина С в крови обратно пропорционален СКФ. Для его диагностики разработан ряд формул, помогающий более точно оценивать СКФ по уровню цистатина С в крови, чем по уровню креатинина. Однако, его широкое применение на сегодняшний день, ограничивается его высокой стоимостью, отсутствием общепринятой методики, относительной редкостью ситуаций, в которых данный метод имеет заметное преимущество перед расчетом СКФ по формулам на основе уровня сывороточного креатинина.

1.8. Изменения ВАД и хроническая болезнь почек

АГ и колебания ВАД имеют широкое распространение у пациентов с ХБП и играют серьезную роль в прогрессирование ТХПН, а также увеличивают без того высокий риск ССЗ, связанных с этим состоянием. У больных с ХБП и ярко выраженной ВАД отмечается снижение или даже инверсия циркадных колебаний АД [Timio M. et al., 1993]. Основными механизмами изменения ВАД у больных ХБП можно считать увеличение активности симпатической нервной системы, вызванной поражением почек [Andersen K.F. et al., 2008], а также снижение барорефлексов с дуги аорты и синокаротидной зоны, связанные с повышенной кальцификацией и

жесткостью артерий [Covic A. et al., 1999]. У пациентов, достигших терминальной стадии болезни почек (ТСБП), отмечаются повышенная вариабельность АД и изменения циркадного ритма АД. В большинстве проведенных исследований было отмечено, что ВАД, независимо от уровня АД, имеет доказанную ценность для развития и прогрессирования повреждения почек [Ruilope L.M. et al., 2001; De Leeuw P.W. et al., 2002; Segura J. et al., 2004; Rahman M. et al., 2006]. С недавнего времени, учеными было получено представление о том, что влияние избыточной ВАД на снижение СКФ наряду с повышением экскреции альбумина с мочой у пациента с АГ является мощным предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений и даже смерти [Ruilope L.M. et al., 2001; De Leeuw P.W. et al., 2002; Segura J. et al., 2004; Rahman M. et al., 2006]. Таким образом, в настоящее время нарушение функционального состояния почек считается маркером очень высокого риска СС осложнений независимо от категории клинического уровня АД [Mancia G. et al., 2007].

1.9. Краткосрочная ВАД и её значение для сердечно-сосудистого и почечного прогноза

Для наиболее точной оценки краткосрочной вариабельности АД в течение 24 ч требуется постоянный мониторинг с применением СМАД. С применением этого метода можно рассчитать стандартное отклонение (SD) систолического АД (САД), диастолического (ДАД), а также провести оценку колебаний АД, как в дневной, так и в ночной периоды [Mancia G. et al., 1993]. На примере проведенных исследований, можно убедиться, что повышение краткосрочной ВАД считается наиболее важным предиктором повреждения почек, чем средний уровень АД [Miao C.Y. et al., 2006]. Проведенные поперечные исследования у нелеченых больных с эссенциальной гипертензией продемонстрировали, что кратковременное повышение ВАД имеет положительную корреляцию с нарушением функционального состояния почек при оценке как по уровню микроальбуминурии (МАУ)

[Tatasciore A. et al., 2007], так и по СКФ [Manios E. et al., 2009], даже после корректировки с учетом исходных характеристик и параметров СМАД.

1.10. Долгосрочная ВАД и её значение для сердечно-сосудистого и почечного прогноза

Не так давно, в исследованиях прогностической значимости ВАД, учеными было сделано заключение о том, что повышение ВАД «изо-дня-в-день», полученное в домашних условиях, может предсказывать риск осложнений со стороны органов-мишеней не чуть не уступая таким показателям, как краткосрочные изменения АД, оцененные с помощью 24-часового СМАД [Parati G. et al., 2008]. Исследование The Ohasama study продемонстрировало, что увеличение домашней вариабельности САД «изо-дня-в-день» определенным образом связано с повышенным риском развития сердечной смертности и смертность от инсульта [Kikuya M. et al., 2008]. Однако, при детальном разборе, «домашняя» изменчивость АД в значительной степени остается предиктором летального исхода от инсульта, а не от сердечных осложнений. Недавний анализ в популяции нелеченных больных АГ, доказал наличие связей повышенной изменчивости ВАД «изо-дня-в-день» с тяжестью поражения сердца (увеличением индекса массы миокарда левого желудочка), магистральных артерий (возрастанием толщины комплекса «интима-медия» сонных артерий) и микрососудов (изменением соотношения экскреции альбумин/креатинин) [Matsui Y. et al., 2011]. Также несколько исследований показали, что увеличение ВАД «изо-дня-в-день» является одним из важных фактором риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии [Tamura K. et al., 2011]. Увеличение «межвизитной» ВАД в значительной степени было связано с МАУ [Kawai T. et al., 2012], демонстрирующей тяжесть ХБП, оцененной по экскреции альбумина с мочой [Okada H. et al., 2012], что, вне зависимости от среднего уровня АД, оказывает прямое влияние на риск развития и прогрессирования нефропатии. Необходимо отметить, что выявление

сниженной функциональной способности почек у пациентов с АГ может считаться очень мощным и часто встречающимся предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений вплоть до летального исхода [Ruilope L.M. et al., 2001; Zanchetti A. et al., 2001; De Leeuw P.W. et al., 2002; Segura J. et al., 2004; De Leeuw P.W. et al., 2004; Rahman M. et al., 2006]. Именно поэтому расчет СКФ и определение микроальбуминурии рекомендуется проводить всем больным АГ.

1.11. Тропонины и почечная патология

В последнее время, для более точной диагностики повреждения миокарда все чаще используют высокочувствительные тропонины. Контрактивный аппарат кардиомиоцитов, компонентом которого являются тропонины, входящие в состав тропонин-тропомиозинового комплекса, связанные с актином, оказались наиболее специфичными для миокарда [Shyu K.G. et al., 1996]. Тропонины представляют собой белковые молекулы, образующие комплекс состоящий из трех субъединиц, который располагается на актиновых филаментах в поперечно-полосатой и сердечной мышечной ткани. Данный комплекс принимает активное участие в процессе сокращения и расслабления миокарда [Baumwart R. et al., 2007]. Тропонин С — Ca^{2+} -связанный протеин регулирует деятельность актиновых филаментов. Тропонин I ингибирует процесс сокращения мышечных волокон при нарушении связи тропонина С с ионами кальция. За обеспечение взаимодействия всего тропонинового комплекса с тропомиозином и филаментами актина отвечает тропонин Т [Baumwart R. et al., 2007]. Выделяют три основные изоформы тропонина Т (ТнТ) и тропонина I (ТнI), две из которых базируются в скелетных мышцах, одна — в кардиомиоцитах, причем кардиальная форма значительно отличается от мышечных изоформ, что делает их специфичными для сердечной мышцы [Бокерия Л.А. и др., 2002]. Многочисленные исследования доказали, что при ОИМ ТнI быстро высвобождается из миокарда и циркулирует: а) как свободный ТнI, б) как

бинарный комплекс ТнI-ТнС и в) как тройной комплекс ТнI-ТнС-ТнТ. Более того, в крови присутствуют продукты: N-терминальной деградации ТнI, а также фосфорилированные и окисленные производные как свободного ТнI, так и его двойных и тройных комплексов [Katrukha A.G. et al., 1997; Labugger R. et al., 2000; Gaze D.C. et al., 2008]

В ряде исследований было отмечено, что стабильное повышение ТнТ особенно распространено среди пациентов со сниженной функцией почек, которое доказывает возможность очищения ТнТ через почки [deFilippi C. et al., 2012; Hasegawa M. et al., 2013; Вjурман С. et al., 2015]. Наличие у пациентов кардиоренального синдрома с преобладанием сниженной функции почек также характеризуется стойким повышением уровня ТнТ [Palazzuoli A. et al., 2014]. Характерной особенностью ТнТ является его молекулярная масса, равная 37 кДа, что указывает на низкую скорость фильтрации через мембрану клубочка [Norden A.G. et al., 2001] .

Исходя из вышеизложенного, определение тропонинов, в частности ТнТ, имеет свою прогностическую значимость и в диагностики внекардиальных проявлений. Ни для кого не секрет, что традиционные факторы сердечно-сосудистого риска часто присутствуют у пациентов с ХБП. Так, например, сахарный диабет остается ведущей причиной развития ХБП в мире [USRDS 2013; Go A.S. et al., 2004]. Как показано в ряде исследований, пациенты, страдающие ХБП, в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек имеют более высокие показатели артериальной гипертензии, дислипидемии, периферических васкулопатий, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, причем все эти показатели увеличиваются прямо пропорционально с тяжестью заболевания почек [Go A.S. et al., 2004; Cheung A.K. et al., 2004; Foley R.N. et al., 2005]. В 2002 г. National Kidney Foundation и American College of Cardiology/American Heart Association в 2004 рекомендовали рассматривать проявления ХБП как ранний

фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [National Kidney Foundation. K/DOQI. 2002; Antman E.M. et al., 2004].

Принято считать, что у пациентов со снижением функциональной способности почек (от умеренного снижения до диализа и терминальных стадий) повышение тропонина не связано со снижением ренального клиренса [Kanderian A.S. et al., 2006; Wang A.Y. et al., 2005]. В рекомендациях по диагностике и терапии заболеваний почек опубликованных в 2012 г. [Смирнов А. В. и др., 2012], отмечается, что повышение при ХБП уровня тропонинов в значительной степени обусловлены сердечной недостаточностью, повышением массы левого желудочка (ЛЖ), дисфункцией левого желудочка, увеличением уровня NT-proBNP, чем проявлением атеросклероза или ишемией [KDIGO, 2013]. Это подтверждено недавно проведенным исследованием, в котором было показано, что повышение уровня ТнТ связано с нарастанием признаков сердечной недостаточности. Даже незначительное повышение уровня ТнТ может считаться негативным знаком для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений на субклиническом уровне [Stephen L. et al., 2017]. Также было замечено, что у пациентов на начальных стадиях АГ повышение уровня ТнТ является прогностически неблагоприятным фактором [John W. et al., 2015]. В рекомендациях, разработанных Национальной академией клинической биохимии США для пациентов с ХБП (независимо от ее тяжести), рекомендовано проводить измерение тропонина при наличии ишемических симптомов на ЭКГ [Wu A.H. et al., 1999]. При поступлении пациентов с ТСБП, для диагностики ОИМ, рекомендуется определять концентрацию ТнТ через 6-9 ч после поступления, при этом диагностически значимым считается повышение ТнТ $\geq 20\%$. Для стратификации риска неблагоприятных исходов следует также проводить исследование хронически повышенных уровней тропонинов при ТСБП, которое может оказаться полезным. Так, при острых клинических проявления эти уровни могут стать исходными для отслеживания динамики тропонинов [Newby L.K. et al., 2012]. В недавно

проведенных исследованиях было отмечено, что среди биомаркеров ишемии миокарда тропонин Т является одним из наиболее полезных прогностических параметров для пациентов с ХБП на любой стадии [Quiroga В. 2016; Kim Н. et al., 2017; Iwasaki М. et al., 2017]. Уровни тропонина Т могут служить прогностическим фактором заболевания сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП, которые могут быть стратифицированы в соответствии с его уровнем [Quiroga В. 2016; Kim Н. et al., 2017; Iwasaki М. et al., 2017]. Доказано, что повышение уровней тропонинов ассоциируется с прогнозом неблагоприятных исходов вне зависимости от их причины [Newby L.K. et al., 2012; Thygesen К. et al., 2012].

Проведенный анализ литературных источников показал, что повышение ВАД взаимосвязано с развитием, прогрессированием и утяжелением не только сердечно-сосудистой, но и почечной патологии, а также с повышенным риском смертности независимо от среднего уровня АД. Бесспорно, на сегодняшний день, появилась потребность проведения клинических исследований, позволяющих изучить прогностическую роль краткосрочной вариабельностью АД в развитии нарушения функции почек. Независимо от приведенных данных подтверждающих клиническую значимость ВАД для сердечно-сосудистых и почечных исходов, пока не разработаны рекомендации для снижения ВАД в повседневной клинической практике. Наряду с этим, немаловажным на сегодняшний день остается вопрос о значимости повышения уровня тропонина Т у больных артериальной гипертензией, связанного не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с почечной дисфункцией.

Учитывая вышеизложенное, очевидна необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение вклада избыточной ВАД и повышение уровня тропонина Т в прогрессирование поражения почек как органа-мишени при АГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика обследованных

Данное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол №4 от 24 октября 2017г., и проводилось на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» (главный врач – к.м.н. И.Н. Банин), и кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Будневский А. В.) в период с 2014 по 2017 год.

В исследование приняли участие 120 пациентов. **Критериями включения послужили:** возраст от 22 до 73 лет (средний возраст составил $58,7 \pm 15$ лет), из них женщин и мужчин было приблизительно поровну (рис. 1); госпитализация в стационар по поводу гипертонической болезни I-II стадии.

Критериями не включения послужили: возраст пациентов старше 75 лет, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, ХСН III – IV ФК. Также в исследование не включались лица с острым коронарным синдром в течение последних 2 месяцев перед обследованием, с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, с мочекаменной болезнью, острым или хроническим пиелонефритом, острым или хроническим гломерулонефритом, с эндокринной, аутоиммунной, онкологической патологией, с другими острыми воспалительными заболеваниями и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения.

Исследуемые пациенты, которые удовлетворяли критериям отбора, были ознакомлены со структурой работы, целью, задачами, проинформированы о необходимости проведения диагностических и

лечебных манипуляций, что подтверждено подписанными ими письменными информированными согласиями на участие в исследовании. Исследование проводилось согласно стандартам «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice) в соответствии с принципами Хельсинской Декларации Всемирной ассоциации врачей, утверждёнными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19 июня 2003 года.

Исследование проводилось после купирования гипертонического криза и стабилизации АД.

Всем пациентам, которые приняли участие в исследовании, проводили физикальный осмотр, клинико-инструментальные и лабораторные исследования исходно, а также через 12 месяцев.

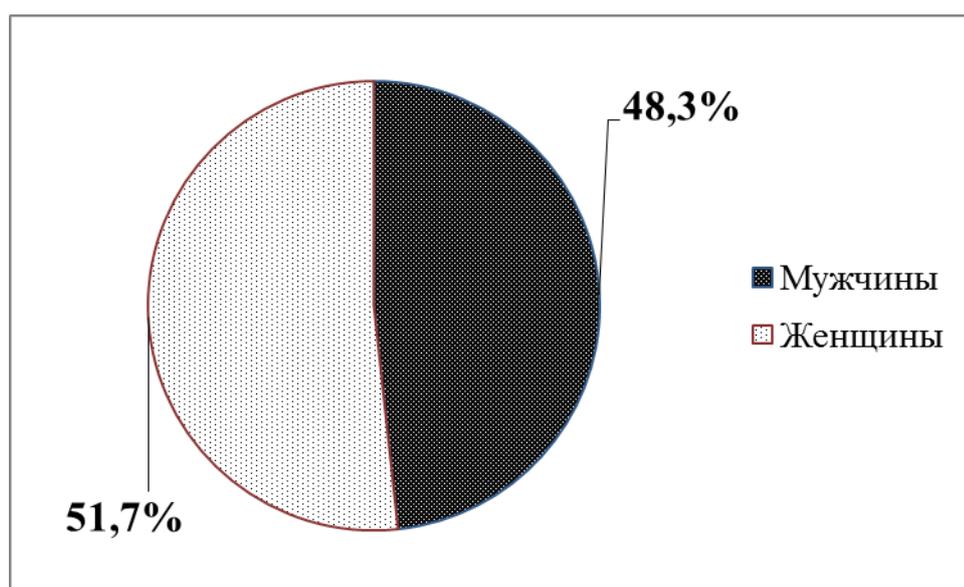


Рис 1. Процентное соотношение мужчин и женщин среди пациентов принявших участие в исследовании (n=120).

У всех пациентов был собран подробный анамнез жизни и заболевания. В таблице 2 отображены сведения об уровне образования обследованных.

Также представляла интерес информация о наличии факторов риска. Курящими были 20 человек (16,67%), некурящими - 92 (76,67%) и 8 человек (6,67%), утверждали, что бросили курить более 1 года назад. Сахарный

диабет 2 типа имели 32 пациента (26,67%). Диагноз ХСН был установлен в соответствии с национальными Рекомендациями Всероссийского Научного Общества Кардиологов и общества специалистов по диагностике и лечению сердечной недостаточности (ВНОК 2013). Так, ХСН I ФК отмечалась у 91 (75,84%) пациента, а II ФК - у 15 (12,5%). Сведения о наличии сопутствующей патологии представлены в таблице 3.

Таблица 2.

Уровень образования пациентов

Уровень образования	Число обследованных пациентов	
	Абс.	%
Среднее	5	4,17
Среднее специальное	31	25,84
Высшее	84	70,0

Таблица 3.

Сопутствующая патология у обследуемых больных

Заболевание по анамнезу	Число пациентов	
	Абс.	%
Хронический гастрит	12	10,0
Язвенная болезнь желудка и ДПК	7	5,84
Хронический панкреатит	12	10,0
Хронический холецистит и ЖКБ	8	6,67
Остеохондроз	21	17,5

2.2. Методы исследования

Всем 120 больным было выполнено клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, антропометрию, исследование основных показателей

крови, мочи, биохимический анализ крови, с обязательным исследованием уровня креатинина, количественный анализ тропонина Т, измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД), запись электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), исследование функции почек, оценку качества жизни, выраженности тревожности и депрессии.

Антропометрические данные включали в себя измерение роста и окружности талии. По результатам измерения роста и веса рассчитывался ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), согласно которому среднее значение составило $30,16 \pm 4,81 \text{ кг}/\text{м}^2$. Почти у половины пациентов отмечалась избыточная масса тела, у каждого 4 - ожирение I степени. Одинаковой оказалась встречаемость пациентов с ожирением II степени и нормальным весом. Ожирение III степень было у 5 пациентов (рис. 2).

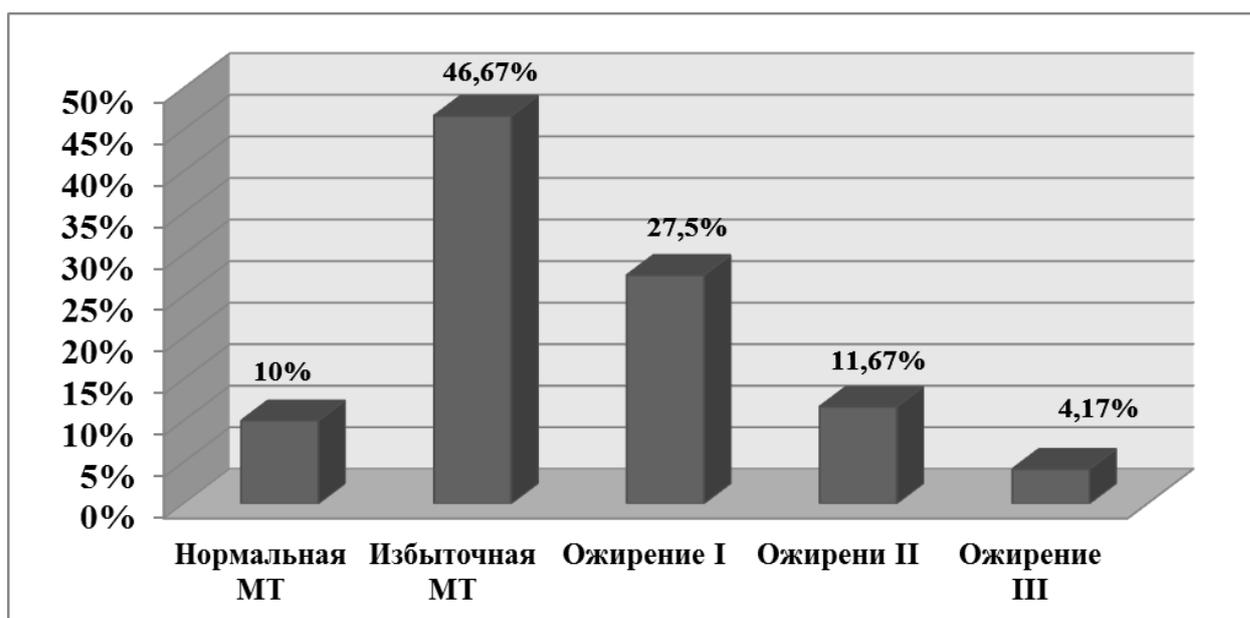


Рис.2. Распределение пациентов в соответствии с показателями ИМТ.

2.3. Лабораторные методы исследования

Взятие образцов крови осуществлялось всем пациентам в течение 12–24 ч от момента поступления в стационар. Забор крови производился из локтевой вены утром, не ранее чем через 6 часов после последнего приема пищи. Всем больным выполнялось исследование общеклинических и

биохимических показателей крови, включавшее определение уровня креатинина, показателей липидного (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), и углеводного (глюкоза) обмена, а также концентрации электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}). Для проведения исследования использовался биохимический анализатор Biolyzer 600 (Германия) и тест-систем Randox (Япония).

Концентрацию тропонина измеряли тест-системой ElecsysRTroponinT Stat на автоматическом анализаторе «Elecsys 2010» (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Минимально детектируемый уровень для ТнТ составляет 0,01 нг/мл. Для расшифровки полученных результатов исследования тропонина («норма или патология») использовался клинически значимый пороговый уровень в 0,1 нг/мл. Принятый пороговый уровень считается верхним референсным пределом (в.р.п.), принимающим в расчет аналитическую погрешность, сопоставимую в различных лабораториях. Средний нормальный уровень для ТнТ составлял $0,07 \pm 0,003$ нг/мл, диапазон 0,06–0,08 нг/мл. Средний патологический уровень, соответствующий острому ИМ составляет в среднем $2,17 \pm 0,04$ нг/мл (в диапазоне 2,09–2,25 нг/мл). В современных рекомендациях, составленных профессиональными кардиологическими сообществами [Alpert J.S., et al. 2000; Thygesen K., et al. 2007], диагностическим критерием острого ИМ считается уровень ТнТ, в 3 раза превышающий в.р.п., т.е. 0,3 нг/мл, вне зависимости от этиологии повреждения. Данные, полученные с помощью лабораторных методов исследования, представлены в таблице 4.

Результаты лабораторных методов исследования (n=120)

Показатель	Значение (M±CO)
Гемоглобин, г/л	129,74±13,56
Эритроциты *10 ¹² /л	4,29±0,46
Лейкоциты *10 ⁹ /л	6,34±1,97
Тромбоциты *10 ⁹ /л	318,65±53,55
СОЭ, мм/час	12,07±7,43
Глюкоза, ммоль/л	4,7±2,13
ОХС, ммоль/л	5,53±1,35
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,78±0,73
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,49±0,32
ТГ, ммоль/л	1,73±0,91
Na, ммоль/л	128,64±3,86
K, ммоль/л	4,79±0,53
Mg, ммоль/л	1,27±0,27
Ca, ммоль/л	2,61±0,12
Креатинин, мкмоль/л	99,38±24,33
Тропонин Т, нг/мл	0,11±0,006

2.4 Определение функции почек

Скорость клубочковой фильтрации у всех пациентов рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ (в модификации 2011):

$$\text{СКФ} = a \times (\text{креатинин крови (мг/дл)/b}) c \times (0.993)^{\text{возраст}}$$

Переменная **a** имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: чернокожие: женщины = 166; мужчины = 164; белые/представители других рас: женщины = 144; мужчины = 141

- Переменная **b** имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: женщины = 0.7; мужчины = 0.9
- Переменная **c** имеет следующие значения в зависимости от расы и измерения креатинина:
 - женщины: креатинин в крови ≤ 0.7 мг/дл = -0.329; креатинин в крови > 0.7 мг/дл = -1.209
 - мужчины: креатинин в крови ≤ 0.7 мг/дл = -0.411; креатинин в крови > 0.7 мг/дл = -1.209

Нужный вариант выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента.

2.5. Измерение клинического АД

Измерение АД проводилось согласно требованиям и критериям ESH/ESC 2013, после 5-мин отдыха в положении сидя с опорой для спины, трехкратно с интервалом в 2 минуты, на левой руке. Для измерения АД использовался валидированный полностью автоматический осциллометрический прибор для измерения АД на плече — UA 787 (AND, Япония), с памятью на 60 измерений и встроенным алгоритмом расчета среднего значения систолического и диастолического АД предыдущих измерений. Манжета подбиралась индивидуально: для пациентов с окружностью плеча более 32 см использовалась большая манжета. Все измерения проводились в одно и то же время с 9:00 до 10:00.

По результатам трехкратного измерения, на фоне проводимой антигипертензивной терапии, средние значения АД у 26 из 120 обследованных пациентов соответствовали критериям оптимального АД, у 17 пациентов было нормальное АД, у 12 было зарегистрировано высокое нормальное АД, у 39- АГ I степени, у 16 – АГ II степени и у 10 человек – АГ III степени (рис. 3).

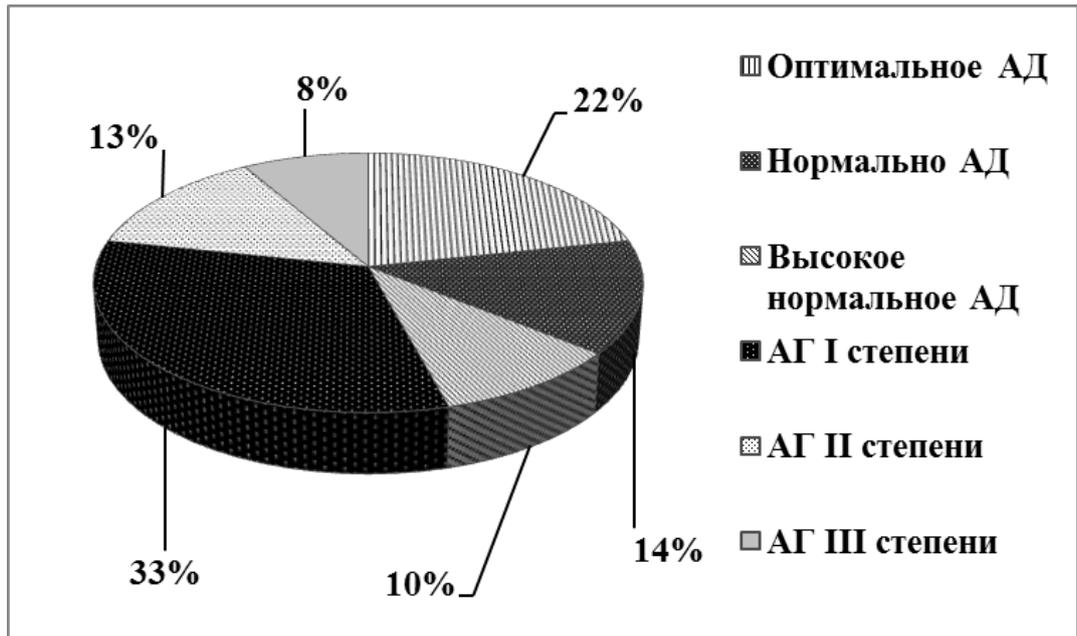


Рис. 3. Частота встречаемости различных степеней АГ у пациентов (n=120).

2.6. Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось всем пациентам в начале исследования с применением аппарата ИАД-01-1 «Валента» (Россия, Санкт-Петербург). Для достижения цели применяли стандартную методику регистрации АД, при которой автоматическая регистрация АД осуществлялась с интервалом 15 минут днем (с 7 до 23 часов) и 30 минут ночью (с 23 до 7 часов). Автоматически воздух нагнетался в манжетку до уровня, превышающего значение предыдущего измерения САД на 30 мм рт.ст., декомпрессия проводилась со скоростью 2 мм рт.ст. в секунду. Мониторирование начиналось у всех пациентов в строго

фиксированное время, с 8-10 часов утра. Продолжалось исследование занимала от 23 до 25 часов. Манжета подбиралась с учетом окружности плеча пациента индивидуально. Накладывалась на обнаженное плечо недоминирующей руки пациента на 2 см выше локтевой ямки. Плотность наложения манжеты подбиралась так, чтобы она не передавливала руки, и, в тоже время, не позволяла соскальзывать. Всем пациентам был проведен инструктаж и даны рекомендации о том, что во время проведения процедуры СМАД необходимо вести привычный образ жизни, избегая чрезмерных физических нагрузок и не производя резких движений рукой в процессе измерения АД. Одним из условий для пациентов, было ведение дневника, в котором они самостоятельно должны были отражать физическую активность за день, время приема пищи, курения, отхода ко сну, пробуждения, приема лекарств, а также возможные жалобы и симптомы плохого самочувствия с указанием времени их появления.

После завершения мониторинга данные анализировались с помощью пакета фирменных программ «Валента - Веб АД», в случае не менее 85% достоверных измерений. При расшифровке полученных данных оценивались такие показатели, как среднее суточное, среднее дневное и среднее ночное САД, ДАД и ЧСС, вариабельность дневного, ночного и суточного САД, ДАД и ЧСС и суточный индекс САД и ДАД.

Также, у всех пациентов была проведена оценка суточного (циркадианного) ритма колебаний артериального давления с помощью расчета суточного индекса (СИ) АД для систолического и диастолического АД по формуле:

$$\text{СИ} = 100\% \times (\text{АД д} - \text{АД н}) / \text{АД д}$$

где АД д – среднее АД в период бодрствования, АД н – среднее АД в период сна.

При анализе СИ учитывалось реальное время бодрствования и сна пациента, качество сна (по записям в дневнике мониторинга), времени дневного сна и отдыха.

Суточный профиль пациентов представлен на рисунке 4. Чаще других встречался «Dipper»- у половины пациентов, несколько реже - «Non-dipper». Самым редким оказался - «Over-dipper» (Рис.4).

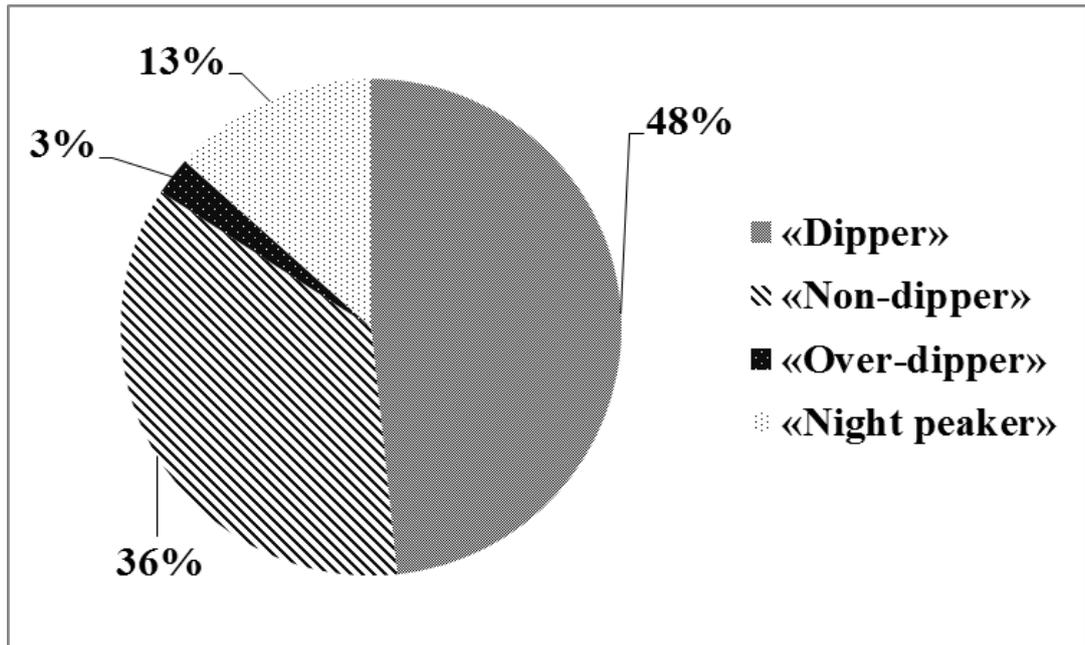


Рис. 4. Распределение пациентов согласно степени ночного снижения АД.

2.7. Эхокардиографическое исследование сердца

Эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) выполнялось на аппарате «Siemens Sonoline J-50» (Германия), с применением датчика с частотой 3,5 МГц. Данное исследование проводилось согласно Рекомендациям Американского общества ЭхоКГ 1996 г. С помощью эхокардиографии определялись следующие структурно-функциональные показатели: КСР, КДР, КДО, КСО, УО, ФВ ЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ.

На основании полученных результатов был произведен расчёт индекса массы миокарда левого желудочка по формуле:

$$MI = M/S$$

где MI – индекс массы миокарда левого желудочка, M – масса миокарда левого желудочка, S – площадь поверхности тела.

В свою очередь, площадь поверхности тела (ППТ) вычислялась с помощью формулы:

$$ППТ (m^2) = \sqrt{(\text{вес (кг)} * \text{рост (см)} / 3600)}$$

Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле, рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом (Lang R. M., 2006):

$$ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСЛЖд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Из 120 обследованных только у 16 (13,34%) человек ИММЛЖ соответствовал пределам нормы, в то время как у 104 (86,67%) человек - превышал нормальные значения.

В таблице 5 представлены результаты эхокардиографического исследования сердца.

Таблица 5.

Результаты ЭхоКГ

Показатель	Значение (M±CO)
ФВ, %	54,7±9,5
КДР, см	5,0±0,6
КСР, см	3,9±3,3
ТМЖП, см	1,2±0,2
ТЗСЛЖ, см	1,1±0,2
ММЛЖ, см	266,4±70,7
ИММЛЖ, см	150,4±139,4

2.8. Исследование уровня тревожности

Для оценки психологического статуса было выбраны методики определения уровня тревожности по шкале Спилбергера-Ханина [Ханин Ю.Л., 1976] и уровня депрессии по шкале Цунге [Zung W. W., 1965].

Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) является информативной методикой оценки как уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность, как состояние), так и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Тест разработан Чарльзом Спилбергером (Charles Spielberger) в 1966-1973 гг. Русскоязычная адаптация сделана Ю. Л. Ханиным [Ханин Ю.Л., 1976]. По этой методике, для оценки каждого вида тревожности разработана отдельная шкала, включающая 20 отдельных утверждений. Уровень ситуативной тревожности, определяется путем предложения выбора обследуемому одного из наиболее подходящего на момент исследования ответа: «нет, это не так», «пожалуй, так», «верно», «совершенно верно». Для определения личностной тревожности, пациенту предлагается выбрать из четырех альтернатив: «никогда», «иногда», «часто» или «почти всегда». По результатам, за каждый ответ начисляются баллы от 1 до 4. Ответ «1» на высокотревожные вопросы означает отсутствие либо лёгкую степень тревожности, а отметка «4» — высокую тревожность. При обработке результатов балльные оценки в этих вопросах имеют обратную направленность. Итоговый результат для каждой шкалы рассчитывается как сумма баллов за «прямые» и «обратные» вопросы. Обработка результатов проводится по специально выведенным формулам.

Ключ для расчета ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ:

$$\text{ЛТ} = \text{Сумма баллов за прямые вопросы} - \text{Сумма баллов за обратные вопросы} + 35.$$

Ключ для СИТУАТИВНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ:

**СТ=Сумма баллов за прямые вопросы – Сумма баллов за обратные
вопросы+50.**

Интерпретация полученных результатов:

Уровень тревожности до 30 баллов считается низким, от 30 до 45 баллов - умеренным, от 46 баллов и выше - высоким. Минимальная оценка по каждой шкале - 20 баллов, максимальная - 80 баллов.

На рисунке 5 представлена структура распределения значений уровня личностной тревожности у пациентов участвующих, в исследовании. Так, у 18 из 120 наблюдался низкий уровень тревожности, у 49 – умеренный и у 53-высокий.

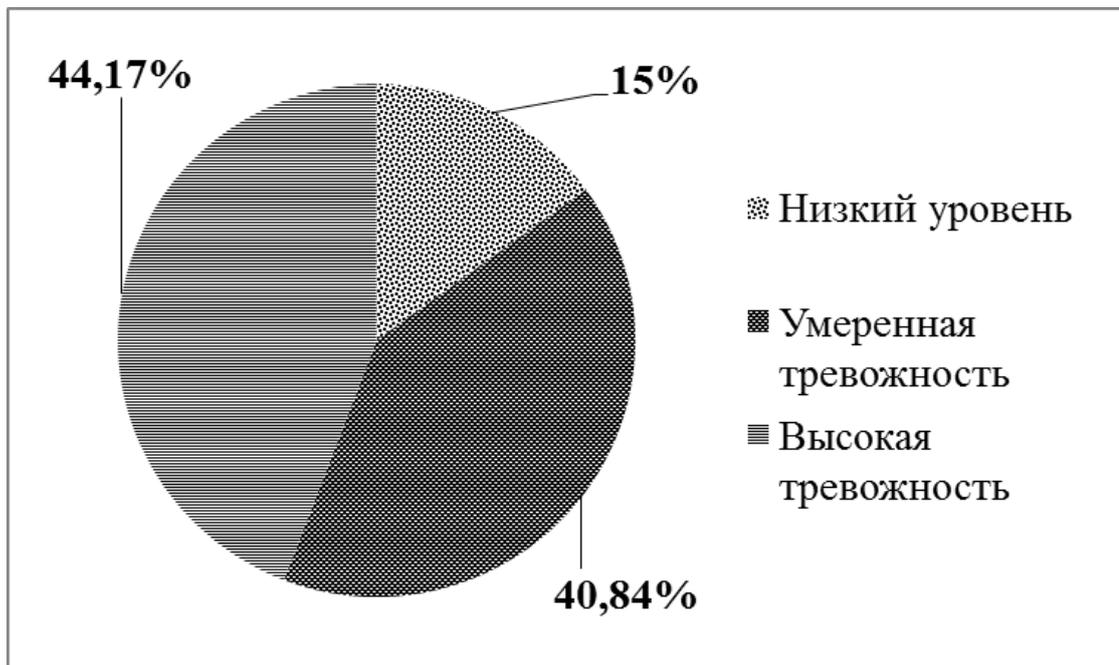


Рис.5 Встречаемость различных уровней личностной тревожности среди пациентов (n=120).

Уровень ситуационной тревожности был низким у 20 пациентов, у 61-умеренным и у 39-высоким, что отражено на рисунке 6.

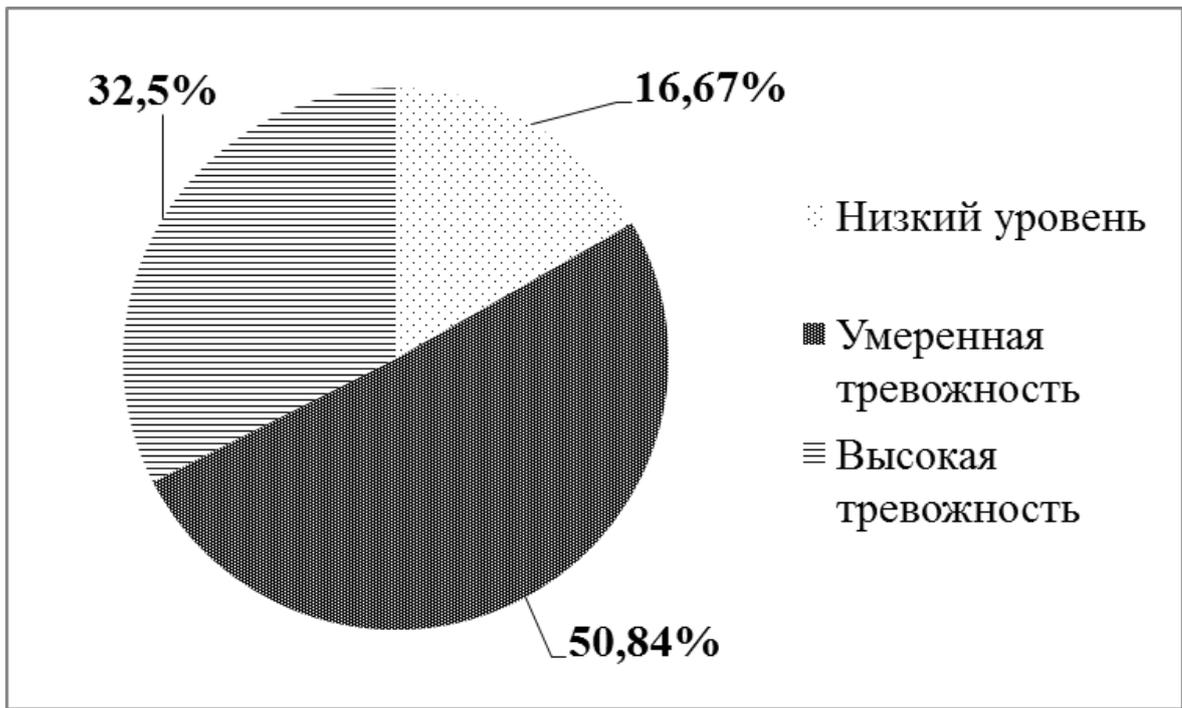


Рис.6 Встречаемость различных уровней ситуационной тревожности среди пациентов (n=120).

Уровень депрессии у пациентов определялся с применением шкалы Цунге. Данный тест помогает провести оценку уровня депрессии пациентов и определить степень депрессивного расстройства. В тестировании учитывается 20 факторов, которые определяют четыре уровня депрессии. В тесте используются десять позитивно сформулированных и десять негативно сформулированных вопросов, на каждый из которых предлагается выбрать ответ из 4 возможных вариантов: «никогда», «иногда», «часто», «постоянно». Каждый вопрос оценивается по шкале от 1 до 4 баллов. Итоговый результат получается при суммировании баллов за «прямые» и «обратные» вопросы. В результате диапазон баллов распределяется от 20 до 80. Если сумма баллов менее 50, то диагностируется отсутствие депрессии, лёгкая депрессия ситуативного или невротического генеза – при сумме баллов 50 – 59, субдепрессивное состояние или маскированная депрессия – при сумме баллов 60 – 79, истинная депрессия – при сумме баллов 70 и более.

По данным проведенного тестирования, отсутствие депрессии наблюдалось у 32 пациентов из 120, лёгкая депрессия была зарегистрирована

– у 44, маскированная – у 34 и истинная депрессия наблюдалась – у 10 (рис.7).



Рис.7 Встречаемость различных депрессивных состояний среди пациентов (n=120).

2.9. Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни пациентов, нами был использован опросника Medical Outcomes Study-Short Form (SF-36), состоящий из 36 пунктов сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Каждая отдельная шкала имеет показатели от 0 до 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие [Ware J.E, 1994]. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. **Физическое функционирование** (Physical Functioning - **PF**), характеризуется физическим состоянием, при котором ограничивается

выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Снижение показатели по этой шкале свидетельствует о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. **Ролевое функционирование**, обусловленное физическим состоянием (Role Physical Functioning - **RP**) – воздействие физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале говорит о том, что повседневная деятельность существенно ограничена физическим состоянием пациента.

3. **Интенсивность боли** (Bodily pain - **BP**) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели демонстрируют, что боль существенно ограничивает активную деятельность пациента.

4. **Общее состояние здоровья** (General Health - **GH**) – самостоятельная оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Снижение бала по этой шкале свидетельствует о низкой оценки состояния здоровья самим пациентом.

5. **Жизненная активность** (Vitality - **VT**) отражает субъективные ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы говорят о снижении жизненной активности.

6. **Социальное функционирование** (Social Functioning - **SF**), отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Снижение баллов по данной шкале отражает значительное ограничение социальных контактов, вплоть до уменьшения уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. **Ролевое функционирование**, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional- **RE**) оценивает степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или повседневной деятельности. Снижение показателей говорит об ограничении в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. **Психическое здоровье** (Mental Health - **МН**), отражает настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Снижение данного критерия свидетельствует о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии [Недошивин А.О., 2000].

Таблица 6.

Результаты исследования качества жизни (n=120).

Показатель	Значение (M±CO)
Физическое функционирование (PF)	74,72±23,37
Ролевое физическое функционирование (RP)	47,28±22,37
Выраженность боли (BP)	51,19±25,12
Общее здоровье (GH)	49,26±27,15
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	54,39±35,62
Жизненная активность (VT)	51,74±24,66
Психическое здоровье (MH)	67,33±21,07
Социальная активность (SF)	53,22±14,06

2.10. Лечение пациентов, включенных в исследование

Лечение пациентов проводилось на базе профильного отделения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1», согласно международным стандартам ведения пациентов с АГ. В исследование пациенты принимали участие, после купирования гипертонического криза. Терапия включала прием таких препаратов, как амлодипин 5-10 mg, эналаприл 5-10 mg, метопролол 25-100 mg, индапамид 2,5 mg. Дозировка и комбинации препаратов подбирались индивидуально, в зависимости от характера и течения заболевания.

2.11. Статистическая обработка результатов исследования

База данных обследованных пациентов создана с применением таблиц Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере. Статистическая обработка данных, полученных в процессе диссертационного исследования, проводилась в соответствии с принципами современной доказательной медицины. Для статистического анализа полученных данных применялся пакет прикладных статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики.

Первичные количественные данные были подготовлены в виде таблиц в пакете MS Excel 2010 и проанализированы с применением модуля "Описательная статистика" пакета STATISTICA. За пороговый уровень статистической значимости было взято значение 0,05. Данные приведены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Статистическую значимость различий количественных параметров в несвязанных выборках с распределением, отличающимся от нормального, оценивали с помощью непараметрического метода Mann-Whitney, в то время как, с нормальным распределением между независимыми группами оценивали с помощью t-критерия Student. Для сравнения зависимых переменных использовали критерий Вилкоксона. С помощью параметрического метода корреляционного анализа Pearson и

непараметрического метода корреляционного анализа Spearman оценивалась теснота связи между количественными признаками. При значении коэффициента r более 0,7 связь между признаками считалась тесной, умеренной связь считалась при значении r 0,4 – 0,69 и лёгкой (незначительной) – при r менее 0,4. Для изучения взаимосвязи между признаками применялся метод парной линейной регрессии. Для организации полученных данных в наглядные структуры применялся кластерный анализ.

В тексте и таблицах количественные данные представлены в виде стандартного отклонения для признаков с нормальным распределением и медианы и межквартильного интервала – для признаков с распределением, отличающимся от нормального.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Исследование закономерностей при повторном измерении АД

За внутривизитную вариабельность АД была принята абсолютная разница между последовательными измерениями. В клинических рекомендациях ВНОК от 2009 года достоверным считается значение разницы между первым и вторым измерениям более 5 мм рт.ст. Количество обследуемых с разницей САД между 1-м и 2-м измерениями более 5 мм рт. ст. составило 78 пациентов (65%). Между 2-м и 3-м измерениями разница также наблюдалась у 78 человек (65%) и между 1-м и 3-м измерениям - у 90 человек (75%) (рис.8).

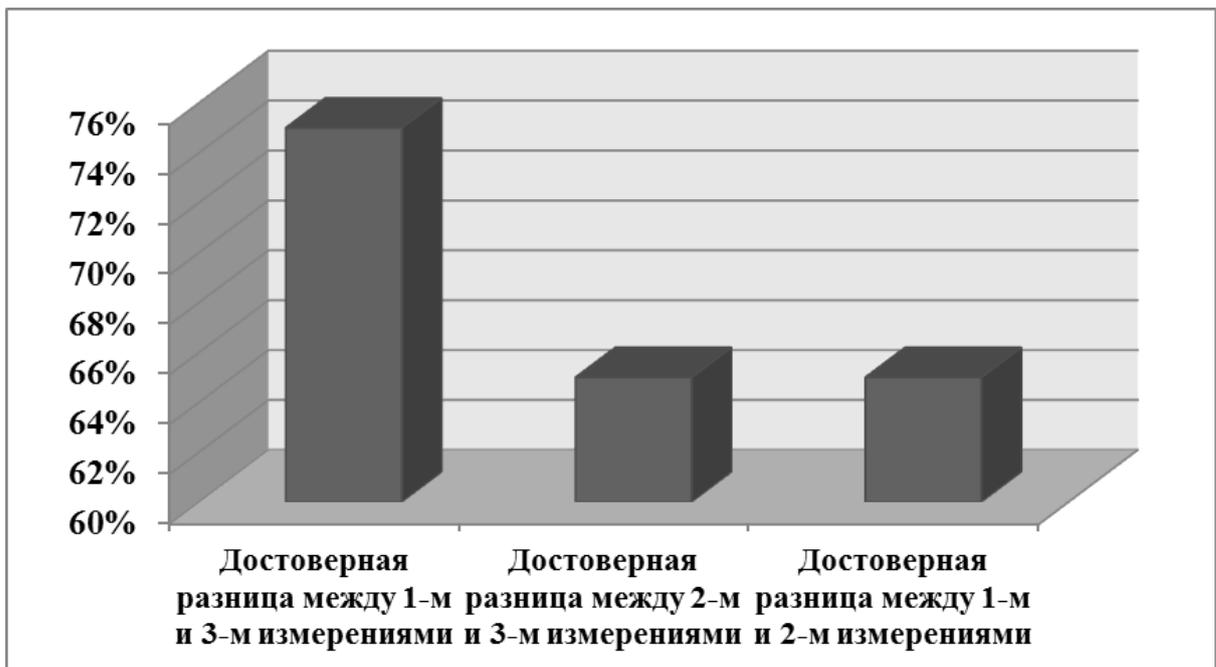
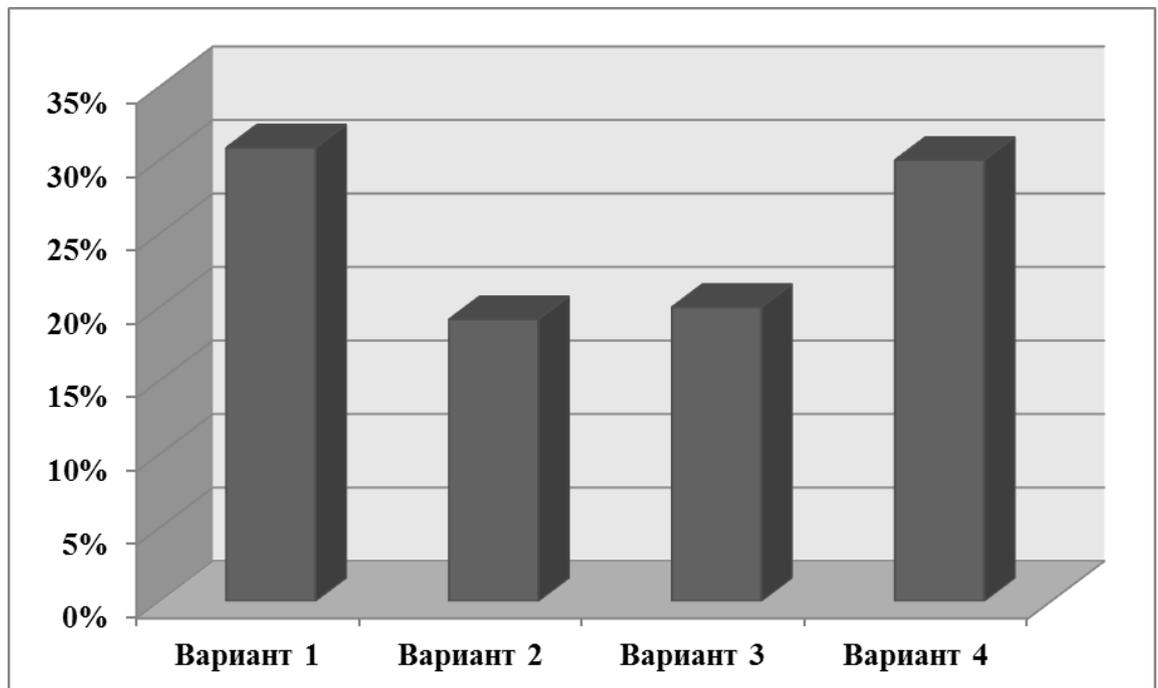


Рис.8. Частота выявления достоверной разницы между последовательными измерениями САД.

Принимая во внимание вышеизложенные данные, можно говорить о том, что ВАД в рамках визита характерна для большей части пациентов и, следовательно, одно измерение при визите у врача не будет отражать истинные значения АД.

В ходе проведенного исследования было отмечено, что колебания АД при последовательных измерениях имели различную направленность. Нами было выделено 4 варианта изменений АД при повторных измерениях. Последовательное повышение САД при 2-м и 3-м измерениях наблюдалось у 37 пациентов (30,84% случаев). Снижение АД при повторных измерениях более 5 мм рт. ст. отмечалось у 23 (19,17%) пациентов. Частота случаев отсутствия разницы более 5 мм рт. ст. между измерениями наблюдалось у 24 пациентов, что составило 20%. У 36 пациентов (30% случаев) были отмечены разнонаправленные колебания АД между измерениями (рис. 9), такие, как повышение при 2-м и снижение при 3-м измерениях САД – в 5% случаев (у 6 пациентов); снижение при 2-м и повышение при 3-м -19,17% случаев (у 23 пациентов). Отсутствие изменения САД при 2-м и снижение при 3-м измерениях - в 4,16% случаев и повышение значения САД при 2-м измерении и отсутствие изменения в 3-м измерении - в 1,67% случаев (рис.10).



Примечание: Вариант 1- последовательное повышение АД во 2-м и 3-м измерениях; Вариант 2 - последовательное снижение АД во 2-м и 3-м измерениях; Вариант 3 - отсутствие достоверной разницы между измерениями; Вариант 4 – разнонаправленные колебания АД.

Рис. 9. Частота различных типов вариабельности систолического АД в ходе трехкратного измерения.

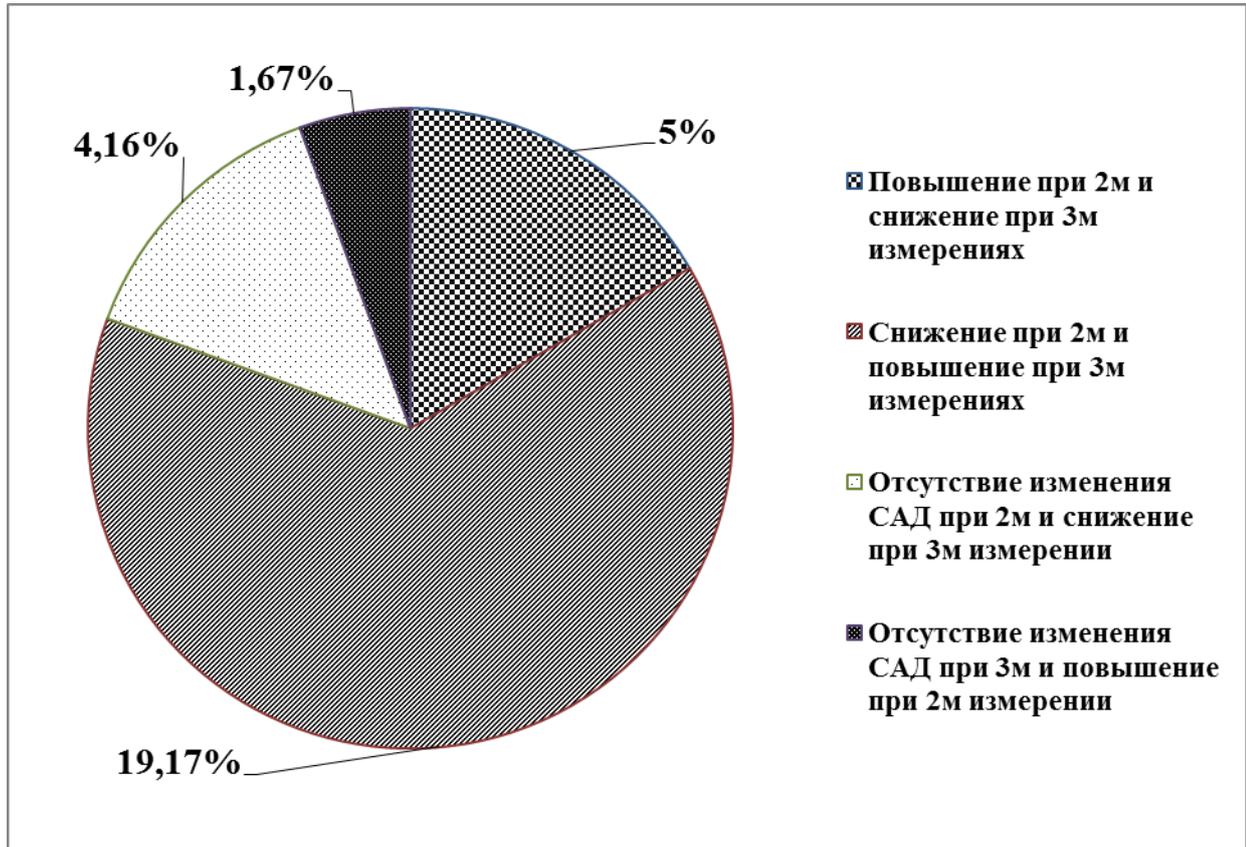


Рис.10 Частота и характер разнонаправленных колебаний АД (n=36).

В зависимости от реакции АД на повторные измерения нами были выделены три типа ВАД. Для типа 1 характерным было повышение САД в 3-м измерении по сравнению со значением САД в 1-м. Частота встречаемости данного типа была 50% от всех случаев (у 60 пациентов). При 2-м типе значение САД в 1-м измерении было больше, чем при 3-м. К 3-му типу отнесены различия САД при повторных измерениях, не достигавшие 5 мм рт. ст. Частота встречаемости данных типов составила по 25% (рис.11).

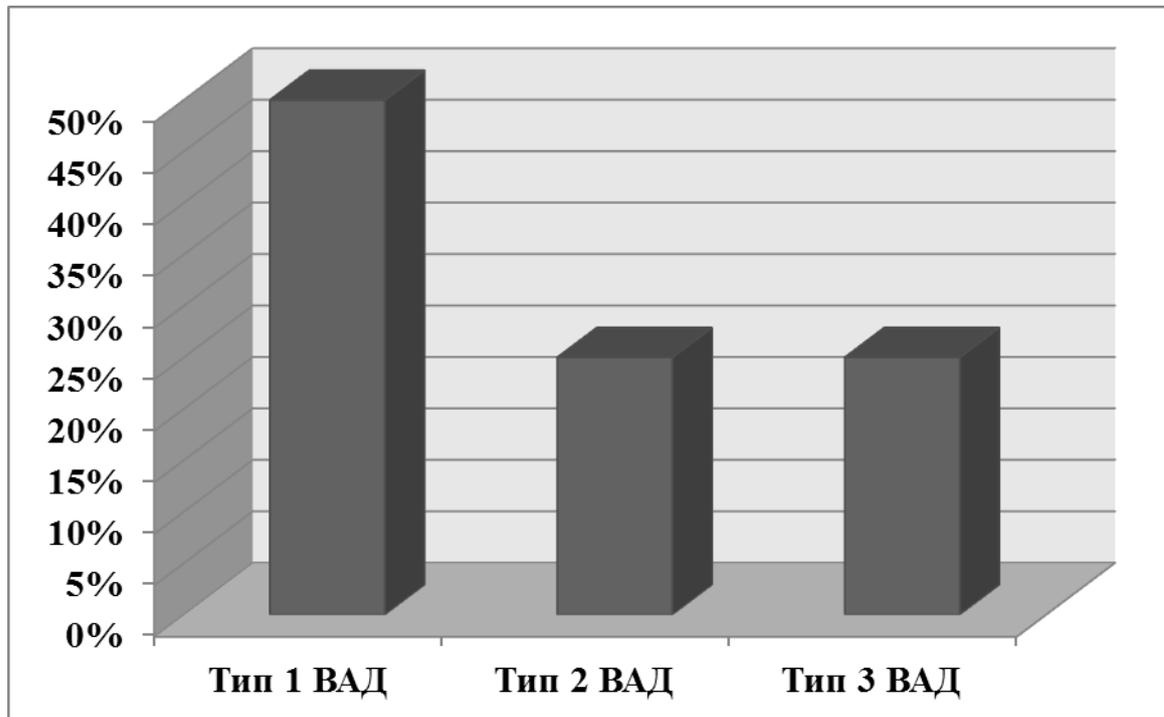


Рис. 11 Частота распределения типов ВАД.

Разделение пациентов в зависимости от типов ВАД позволило нам лучше проанализировать реакцию организма на повторные измерения и провести оценку взаимосвязи с другими показателями.

3.2. Исследование закономерностей при повторном измерении АД и их связь с данными СМАД

По результатам, полученным при суточном мониторинге артериального давления (СМАД) в когорте больных АГ (n=120) установлено, что среднесуточный уровень систолического артериального давления (САД) составил 147 ± 17 мм рт.ст., среднесуточный уровень диастолического артериального давления (ДАД) – 85 ± 11 мм рт.ст., среднесуточный уровень среднего АД – 117 ± 8 мм рт. ст., среднесуточное пульсовое артериальное давление (ПАД) – 59 ± 6 мм рт. ст.

Далее мы провели поиск корреляционных взаимосвязей между показателями СМАД и выделенными нами типами ВАД, результаты которого представлены в таблица 7.

Таблица 7.

Результаты исследования корреляционной взаимосвязи некоторых показателей СМАД и выделенных типов ВАД.

Показатели СМАД	СрСАД за дневной период		Вариабельность САД за день		Среднесуточное САД		Вариабельность САД 24ч	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Показатели АД								
САД ₁ *	0,66	<0,001	-	-	0,64	<0,001	-	-
САД ₃ *	0,69	<0,001	-	-	0,66	<0,001	-	-
Тип 1 ВАД	-	-	0,71	<0,001	-	-	0,68	<0,001
САД ₁ **	0,41	0,003	-	-	0,48	0,002	-	-
САД ₃ **	0,52	0,002	-	-	0,56	0,001	-	-
Тип 2 ВАД	-	-	0,44	0,003	-	-	0,37	0,003
САД ₁ ***	0,47	0,002	-	-	0,64	<0,001	-	-
САД ₃ ***	0,57	0,001	-	-	0,66	<0,001	-	-
Тип 3 ВАД	-	-	0,42	0,003	-	-	0,51	0,002

Примечание: Полужирным шрифтом выделены статистически значимые величины. СрСАД- Средний САД; САД- Систолическое АД. Тип 1 ВАД: САД₃ – САД₁ >5 мм рт.ст. Тип 2 ВАД: САД₁ – САД₃ >5 мм рт.ст. Тип 3 ВАД: САД₃-САД₁ <5. САД₁ – Показатель систолического АД за 1 измерение. САД₂- Показатель систолического АД за 2 измерение. САД₃- Показатель систолического АД за 3 измерение.
 *-Показатель САД у пациентов с типом 1 ВАД.
 ** - Показатель САД у пациентов с типом 2 ВАД.
 *** - Показатель САД у пациентов с типом 3 ВАД.

При оценке взаимосвязи показателей АД и данных СМАД у больных АГ была выявлена умеренная прямая корреляция среднего САД за дневной период, среднесуточного САД и вариабельности САД, как за дневной период, так и за 24 ч. с типом 1 ВАД (R=0,66, R=0,69; R= 0,64, R=0,66; R=0,71, R=0,68 соответственно, p<0,001 во всех случаях). Корреляция среднесуточного АД, среднего САД за дневной период и вариабельности САД с другими типами ВАД является прямой слабой.

Таким образом, выделенные нами типы ВАД находят подтверждение при проведении общепринятой методике СМАД.

Проанализировав взаимосвязь типов ВАД с типами циркадных ритмов АД, мы установили, что у пациентов с типом 1 ВАД суточный профиль, определяемый как «Dipper» выявлен у 28 пациентов, «Non-dipper» – у 19, «Over-dipper»- у 2 и «Night-picker» – у 11. В группе с типом 2 ВАД 16 человек являлись «Dipper», 11 – «Non-dipper», «Over-dipper»- 1 и 2 – «Night-picker». Распределение различных видов циркадных ритмов у

пациентов с типом 3 ВАД было следующим образом: у 14 пациентов - «Dipper», «Non-dipper» – у 13 и «Night-picker» – у 3. На рисунке 12 показано соотношение типов циркадных ритмов с типами ВАД.

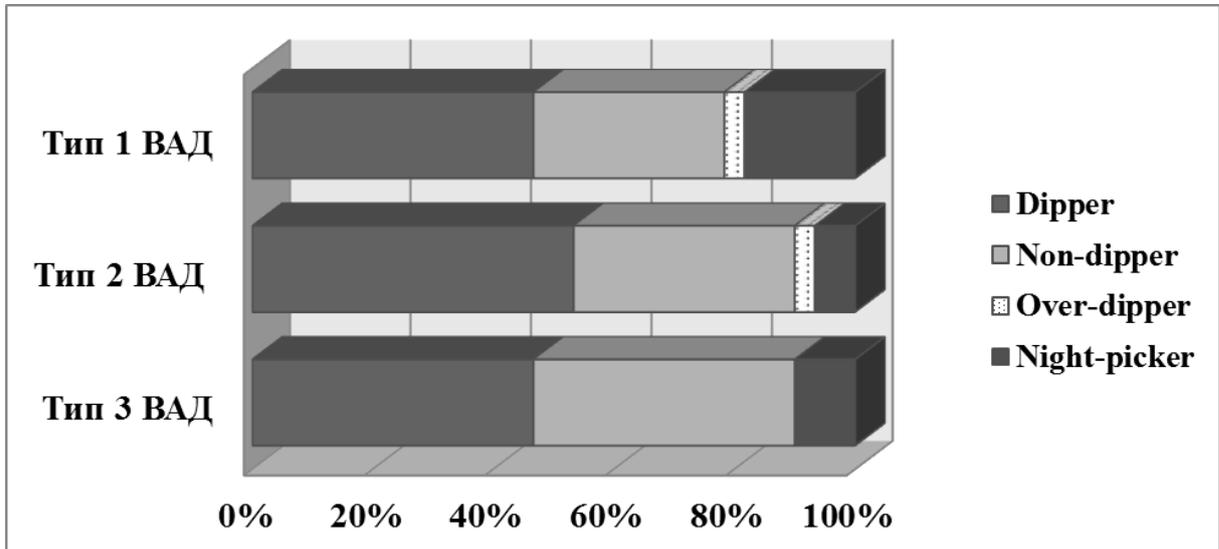


Рис. 12. Соотношение типов циркадных ритмов с типами ВАД.

В исследуемых группах доля распределения различных типов суточных профилей достоверно не различалась ($p > 0,05$). Так, среди пациентов с типом 1 ВАД больше «Dipper» ($p = 0,067$) и несколько меньше «Over-dipper» ($p = 0,07$). Тип 2 и тип 3 ВАД характеризовались практически одинаковым распределением типов суточных профилей и достоверной разницы между показателями обнаружено не было.

3.3. Исследование взаимосвязи типов ВАД с функцией почек

По результатам анализа проведенного лабораторного исследования у обследованных больных с АГ и, согласно стратификации факторов сердечно-сосудистого риска (Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC 2013), легкое повышение концентрации сывороточного креатинина (в пределах 116-132 мкмоль/л у мужчин и 98-123 мкмоль/л у женщин) было выявлено у 24 пациентов (20%), значительное повышение концентрации креатинина (у мужчин >132 мкмоль/л, у женщин >123 мкмоль/л) - у 14 (11,6%) (рис.13).

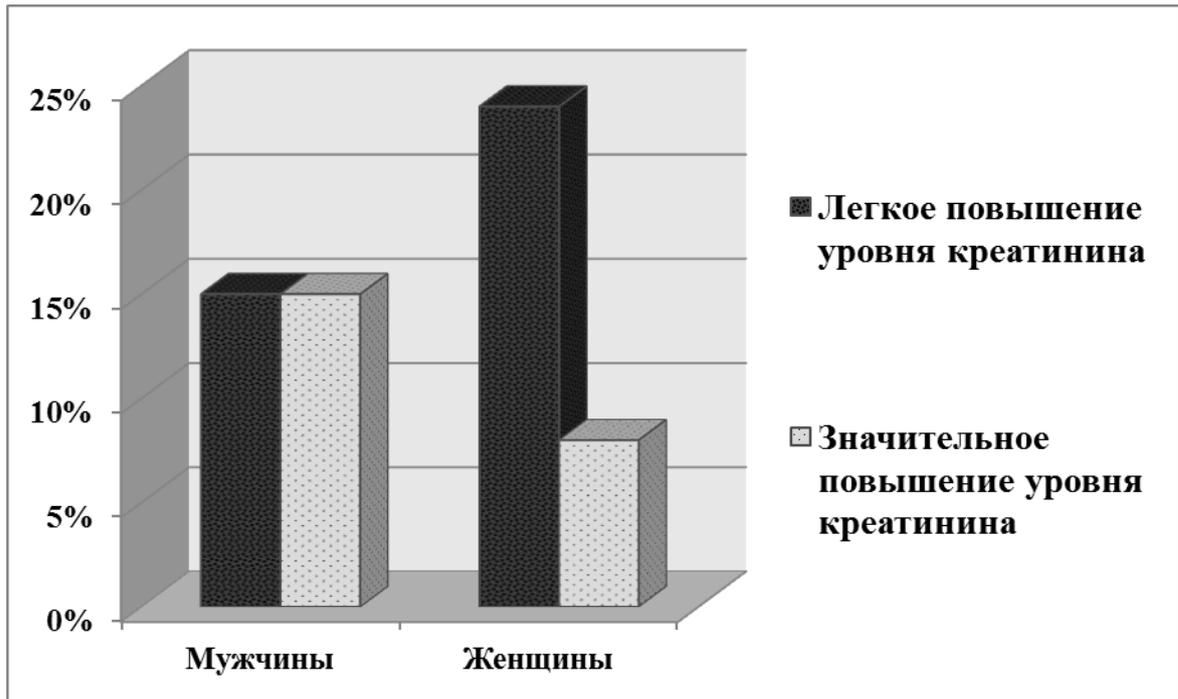
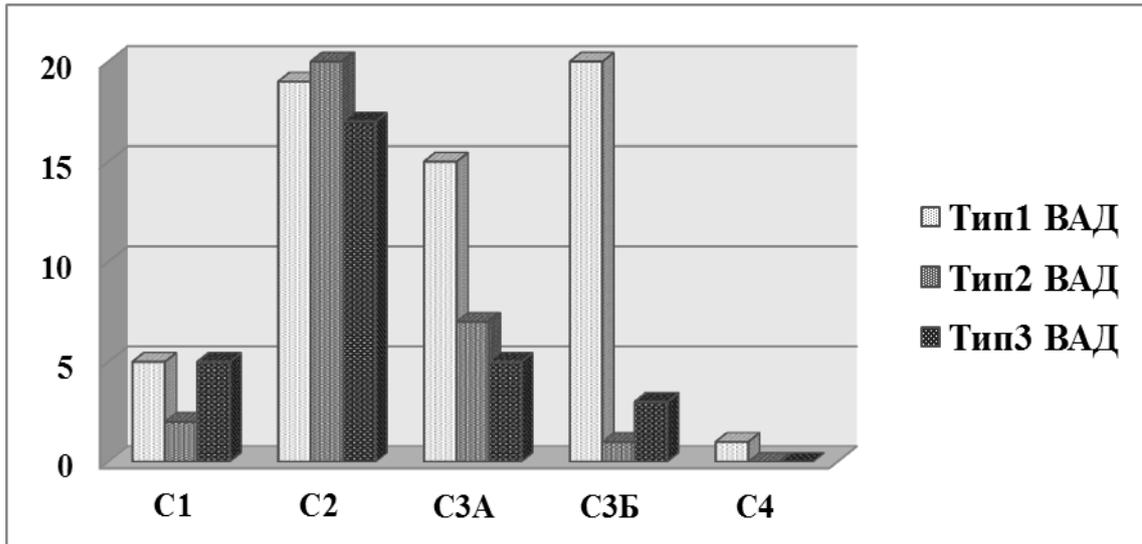


Рис.13 Частота выявления повышенного уровня сывороточного креатинина у больных АГ.

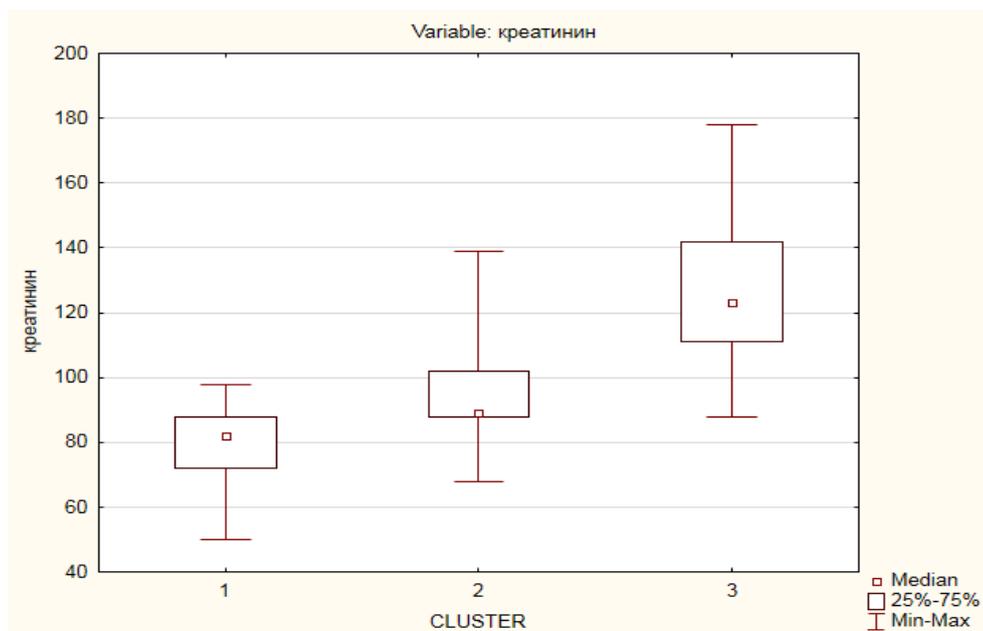
Легкое снижение СКФ (89-60 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$) было обнаружено у 56 (46,67%) пациентов, умеренное снижение СКФ (59-30 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$) – у 51 (42,5%) пациента. Проведя расчет СКФ у наших пациентов с АГ, мы определили у них стадии ХБП (рис.14). Чаще всего (почти в половине случаев) отмечалась стадия С2, несколько реже – стадия С3А и С3Б (в 22,5% и 20% случаев соответственно). Стадия С1 была у 1 из 10 обследованных (8,34%), а С4 определялась менее чем в 1% случаев. Также была проанализирована частота встречаемости стадий ХБП в зависимости от типа ВАД. Стадии С3А и С3Б чаще встречались у пациентов с типом 1 ВАД – в 25% и 33,34% случаев соответственно, чем у пациентов с другими типами ВАД ($p < 0,001$). Практически одинаковая частота распределения по типам была при стадии С2. Частота стадии С1 не превышала 5 случаев в каждом типе и лишь у одного пациента с типом 1 ВАД была зарегистрирована стадия С4.



Примечание: Тип 1 ВАД: САД₃ – САД₁ >5 мм рт.ст. Тип 2 ВАД: САД₁ –САД₃ >5 мм рт.ст. Тип 3 ВАД: САД₃-САД₁< 5.

Рис. 14 Частота встречаемости стадий ХБП у пациентов с различными типами ВАД.

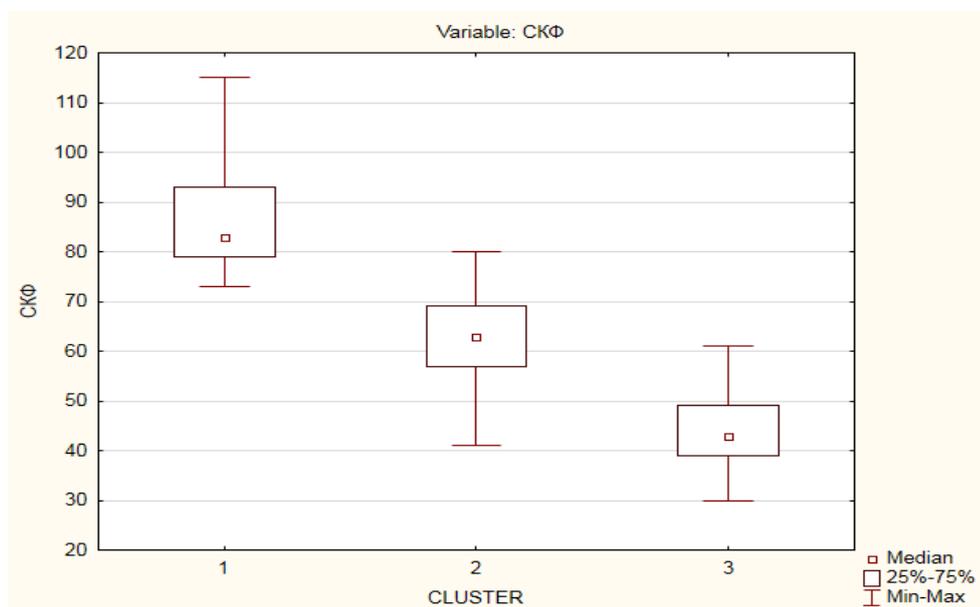
Проанализировав полученные данные, можно сказать, что у пациентов с ростом САД в 3-м измерении по сравнению с 1-м наблюдается наиболее значительное повышение креатинина крови и, как следствие, наиболее низкая СКФ (для всех показателей $p < 0,001$). Данный тип ассоциируется со снижением фильтрационной функции почек - вплоть до стадии С3Б. На рис.15 представлены значения уровня креатинина (мкмоль/л) у обследованных пациентов с различными типами ВАД.



Примечание: Код 1- Тип 1 ВАД; Код 2- Тип 2 ВАД; Код 3- Тип 3 ВАД.

Рис.15 Уровень креатинина (мкмоль/л) у пациентов с АГ в зависимости от типов ВАД.

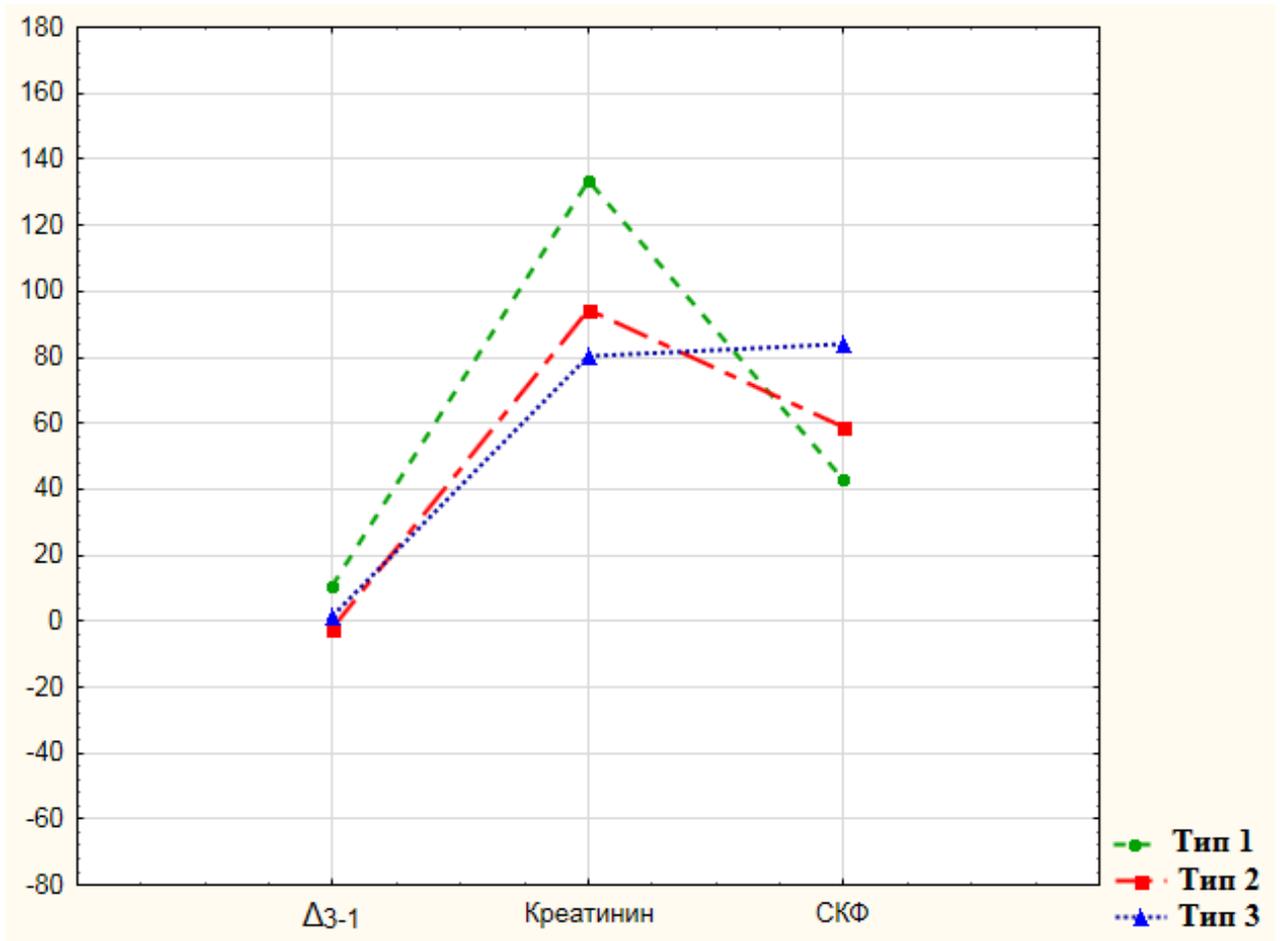
Показатели уровня СКФ в зависимости от типов ВАД представлены на рис.16.



Примечание: Код 1- Тип 1 ВАД; Код 2- Тип 2 ВАД; Код 3- Тип 3 ВАД.

Рис.16 Значение СКФ (мл/мин) у пациентов с АГ в зависимости от типов ВАД.

Распределение показателей уровня креатинина крови и СКФ в зависимости от выделенных типов ВАД представлены графически на рис. 17 и рис.18.

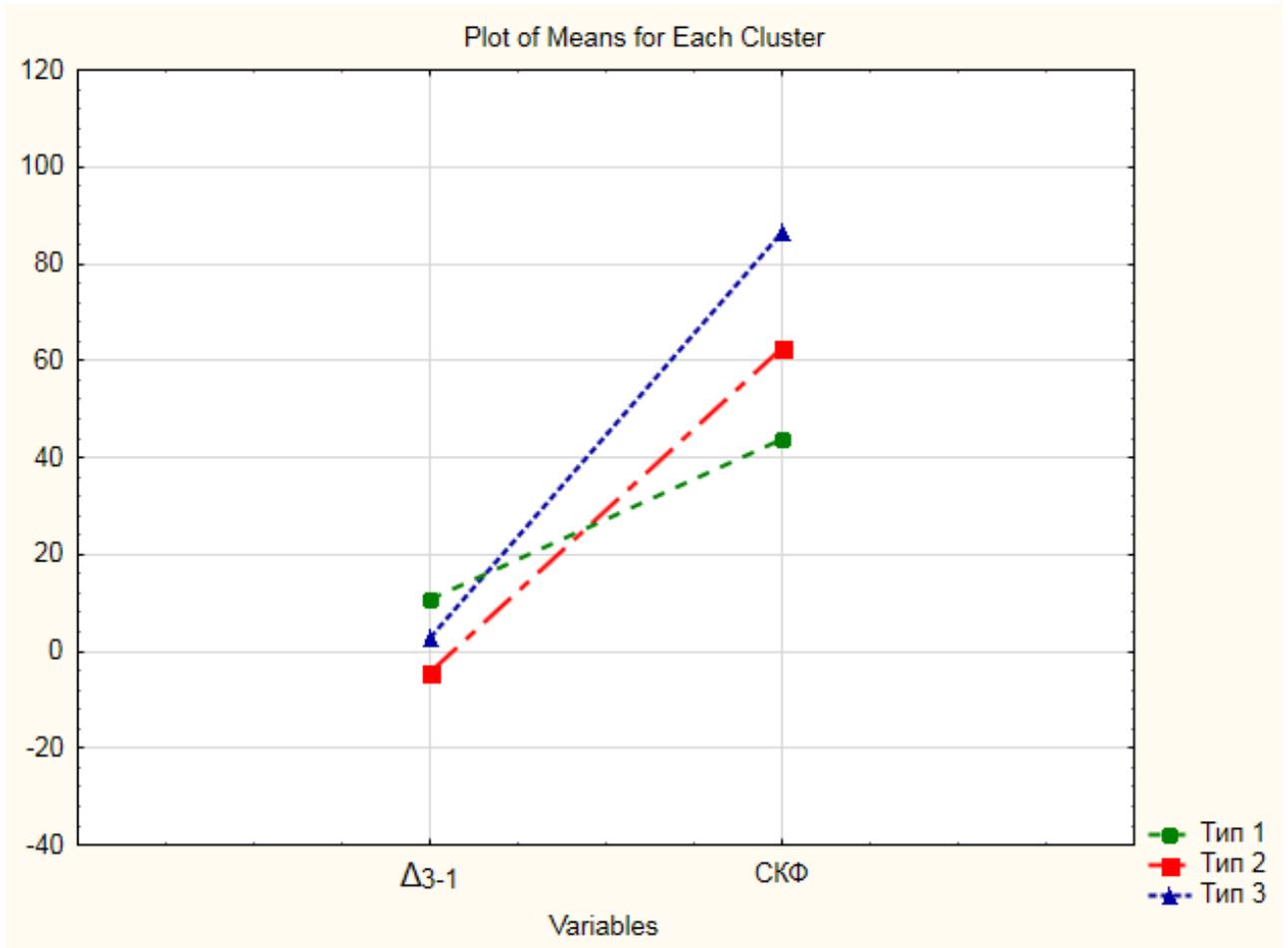


Примечание: Δ_{3-1} - разница АД между 3-м и 1-м измерениями. Тип 1 ВАД: $САД_3 - САД_1 > 5$ мм рт.ст. Тип 2 ВАД: $САД_1 - САД_3 > 5$ мм рт.ст. Тип 3 ВАД: $САД_3 - САД_1 < 5$.

Рис.17 График взаимосвязи типов ВАД с показателями креатинина крови и СКФ.

На рисунке 17 продемонстрированы результаты кластерного анализа свидетельствующие, что у пациентов с типом 1 ВАД отмечается значительное повышение уровня креатинина крови, что существенно влияет на СКФ, а именно снижает ее. При типе 2 и типе 3 ВАД не отмечается достоверного увеличения уровня креатинина крови, и как следствие, значительного уменьшения СКФ. Данные показатели существенно не превышают допустимых границ нормы. Рисунок 18

наглядно демонстрирует взаимосвязь 3-х типов ВАД с уровнем СКФ, на котором видно, как повышенная достоверной разницы между 3-м и 1-м измерением влияет на снижение СКФ.



Примечание: Δ_{3-1} - разница АД между 3-м и 1-м измерениями. Тип 1 ВАД: $САД_3 - САД_1 > 5$ мм рт.ст. Тип 2 ВАД: $САД_1 - САД_3 > 5$ мм рт.ст. Тип 3 ВАД: $САД_3 - САД_1 < 5$.

Рис.18 График взаимосвязи типов ВАД с показателями СКФ.

Проведя корреляционный анализ, мы выявили умеренную прямую взаимосвязь типа 1 ВАД с уровнем креатинина крови ($R=0,62$) и умеренную отрицательную взаимосвязь типа 1 ВАД с СКФ ($R=-0,58$). Типы 2 и 3 ВАД показали слабую взаимосвязь, как с уровнем креатинина крови, так и с СКФ (таб.8).

Таблица 8.

Результаты корреляционного анализа различных типов ВАД с характеристиками функционального состояния почек, полом и возрастом обследованных больных с АГ.

Показатели Показатели трехкратного измерения АД	Пол		Возраст		Креатинин крови		СКФ	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Тип 1	-0,015	0,32	-0,09	0,21	0,62	<0,001	-0,58	<0,001
Тип 2	-0,019	0,21	-0,078	0,31	0,22	0,012	-0,19	0,021
Тип 3	-0,024	0,28	-0,1	0,18	0,2	0,025	-0,14	0,023

3.4. Исследование взаимосвязи типов ВАД с уровнем тропонина Т

При измерении уровня ТнТ в сыворотке крови было обнаружено, что у пациентов в группе с 1-м типом ВАД, уровень ТнТ колебался в диапазоне от 0,1–0,3 нг/мл ($0,23 \pm 0,07$) в то время, как у пациентов с другими типами ВАД уровень ТнТ не превышал верхний референсный предел. Корреляция типов ВАД с показателями ТнТ представлена в таблице 9.

Таблица 9.

Корреляция типов ВАД и показателей тропонина Т у больных АГ (n=120).

Типы ВАД	тропонин Т	
	R	p
Тип 1 ВАД	0,48	0,0021
Тип 2 ВАД	0,09	0,4102
Тип 3 ВАД	0,11	0,2301

Из данных таблицы 8 видно, что корреляция типа 1 ВАД и уровня ТнТ является прямой слабой ($R=0,48$), в то время как взаимосвязь между типами 2 и 3 ВАД с уровнем ТнТ практически не была выявлена.

Также был проведен корреляционный анализ уровня ТнТ с показателями функционального состояния почек, данные которого представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Корреляция уровня тропонина Т с показателями креатинина крови и СКФ (n=120).

Параметры	тропонин Т	
	R	p
Креатинин, мкмоль/мл	0,61	0,0018
СКФ, мл/мин	-0,58	0,002

Данные, представленные в таблице 10, свидетельствуют об умеренной прямой взаимосвязи ТнТ с уровнем креатинина крови ($R=0,61$) и умеренной отрицательной связи с СКФ ($R=-0,58$). Наиболее высокие показатели ТнТ соответствовали стадии С3А и С3Б ХБП. Данный факт указывает не только на более значительное поражение миокарда у пациентов с АГ с 1-м типом ВАД, но и характеризует взаимосвязь с поражением органов-мишеней (ПОМ). А это, в свою очередь, свидетельствует о более неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе у пациентов с повышенной ВАД.

3.5. Исследование взаимосвязи типов ВАД с качеством жизни и психоэмоциональным статусом

В таблице 11 представлена корреляция типов ВАД и значений шкал опросника качества жизни SF-36. Результаты корреляционного анализа позволили установить наличие умеренной отрицательной связи типа 1 ВАД с уровнем физического функционирования, с уровнем ролевого

физического функционирования, выраженности боли, общего здоровья, жизненной активности и слабой обратной корреляции с уровнем ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья. С уровнем социальной активности тип 1 ВАД не коррелировал.

Таблица 11.

Корреляция типов ВАД и показателей качества жизни у пациентов с АГ (n=120).

Параметр	Тип 1 ВАД		Тип 2 ВАД		Тип 3 ВАД	
	R	p	R	p	R	p
Физическое функционирование (PF)	-0,56	<0,001	-0,5	<0,001	-0,37	<0,001
Ролевое физическое функционирование (RP)	-0,48	<0,001	-0,52	<0,001	-0,4	<0,001
Выраженность боли (BP)	-0,59	<0,001	-0,42	<0,001	-0,35	<0,001
Общее здоровье (GH)	-0,58	<0,001	-0,46	<0,001	-0,36	<0,001
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	-0,43	<0,001	-0,55	<0,001	-0,39	<0,001
Жизненная активность (VT)	-0,52	<0,001	-0,36	<0,001	-0,41	<0,001
Психическое здоровье (MH)	-0,41	<0,001	-0,38	<0,001	-0,42	<0,001
Социальная активность (SF)	-0,09	0,438	-0,07	0,537	-0,08	0,481

Анализ взаимосвязи Типа 2 ВАД показал наличие умеренной отрицательной корреляции также с уровнем физического функционирования, с уровнем ролевого физического функционирования и ролевого эмоционального функционирования, а также наличие слабой обратной корреляции с уровнем и психического здоровья, выраженности боли, общего здоровья и жизненной активности. Тип 2 ВАД с уровнем социальной активности не коррелировал. Тип 3 ВАД продемонстрировал

слабую отрицательную взаимосвязь с показателями: с уровнем физического функционирования, с уровнем ролевого физического функционирования, выраженности боли, общего здоровья, жизненной активности, с уровнем ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья. Уровень социальной активности с типом 3 ВАД, также как и с другими типами ВАД, не коррелирует.

Результаты корреляционного анализа различных типов ВАД с уровнем ситуативной, личностной тревожности и депрессии представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Корреляция типов ВАД с уровнями тревожности и депрессии у пациентов с АГ (n=120).

Параметр	Тип 1 ВАД		Тип 2 ВАД		Тип 3 ВАД	
	R	p	R	p	R	p
Реактивная тревожность	0,7	<0,001	0,58	<0,001	0,33	0,027
Личностная тревожность	0,69	<0,001	0,62	<0,001	0,4	0,028
Уровень депрессии по шкале Цунге	0,71	<0,001	0,57	<0,001	0,56	<0,001

При оценке корреляционных связей типов ВАД и психо-эмоционального фона выявлена тесная прямая корреляция типа 1 ВАД с уровнем реактивной ($R=0,7$, $p<0,001$), личностной тревожности ($R=0,69$, $p<0,001$) и депрессии ($R=0,71$, $p<0,001$). Тип 2 ВАД имеет умеренную прямую корреляцию с уровнем реактивной ($R=0,58$, $p<0,001$), личностной ($R=0,62$, $p<0,001$) тревожности и депрессии ($R=0,57$, $p<0,001$). Для Типа 3 ВАД была отмечена слабая прямая корреляция с уровнем реактивной ($R=0,33$, $p=0,027$), личностной ($R=0,4$, $p=0,028$) и слабая прямая корреляция для депрессии ($R=0,56$, $p<0,001$).

Эти результаты дают основание предполагать, что симптомы тревоги различной степени выраженности и повышенная вариабельность АД и

могут утяжелять течение АГ, способствуя более высоким подъемам уровня, как систолического, так и диастолического АД.

3.6. Корреляция типов ВАД с другими лабораторными и инструментальными параметрами

Помимо описанных ранее взаимосвязей типов ВАД с различными показателями, представляет интерес изучение корреляционных связей с показателями общего анализа крови, липидного, углеводного обмена, показателями инструментальных методов исследования.

В таблице 13 представлены результаты анализа корреляции показателей типов ВАД с показателями общего анализа крови.

Таблица 13.

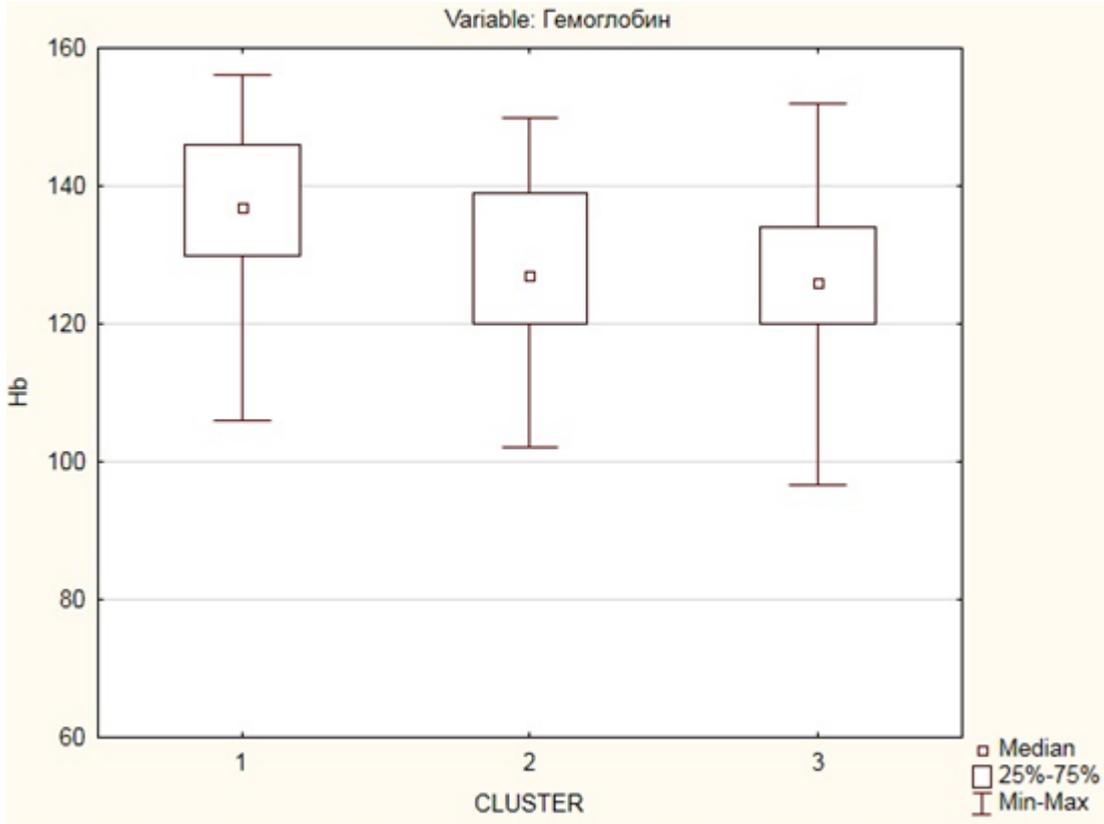
Корреляция типов ВАД с показателями общего анализа крови у пациентов с АГ (n=120).

Параметр	Тип 1 ВАД		Тип 2 ВАД		Тип 3 ВАД	
	R	p	R	p	R	p
Гемоглобин, г/л	0,09	0,451	0,09	0,564	0,34	0,001
Эритроциты *10 ¹² /л	0,14	0,567	0,1	0,581	0,36	0,001
Лейкоциты *10 ⁹ /л	0,23	0,627	0,03	0,632	0,13	0,672
Тромбоциты *10 ⁹ /л	-0,03	0,541	-0,06	0,521	0,24	0,761
СОЭ, мм/час	-0,24	0,327	0,09	0,723	-0,15	0,653

Представленные в таблице 13 данные свидетельствуют об отсутствии корреляционной связи уровня гемоглобина крови с типом 1 ВАД и типом 2 ВАД. В то же время, тип 3 ВАД имеет слабую прямую корреляционную связь с показателем гемоглобина (R=0,34, p=0,001). Показатели уровня эритроцитов в крови также имеют слабую прямую корреляционную связь с типом 3 ВАД (R=0,36, p=0,001). Между остальными показателями общего анализа крови и типами ВАД корреляционные связи отсутствовали. Так, исходя из полученных данных,

можно сделать вывод, что у пациентов с типом 3 ВАД чаще отмечались пониженные цифры гемоглобина и снижение уровня эритроцитов.

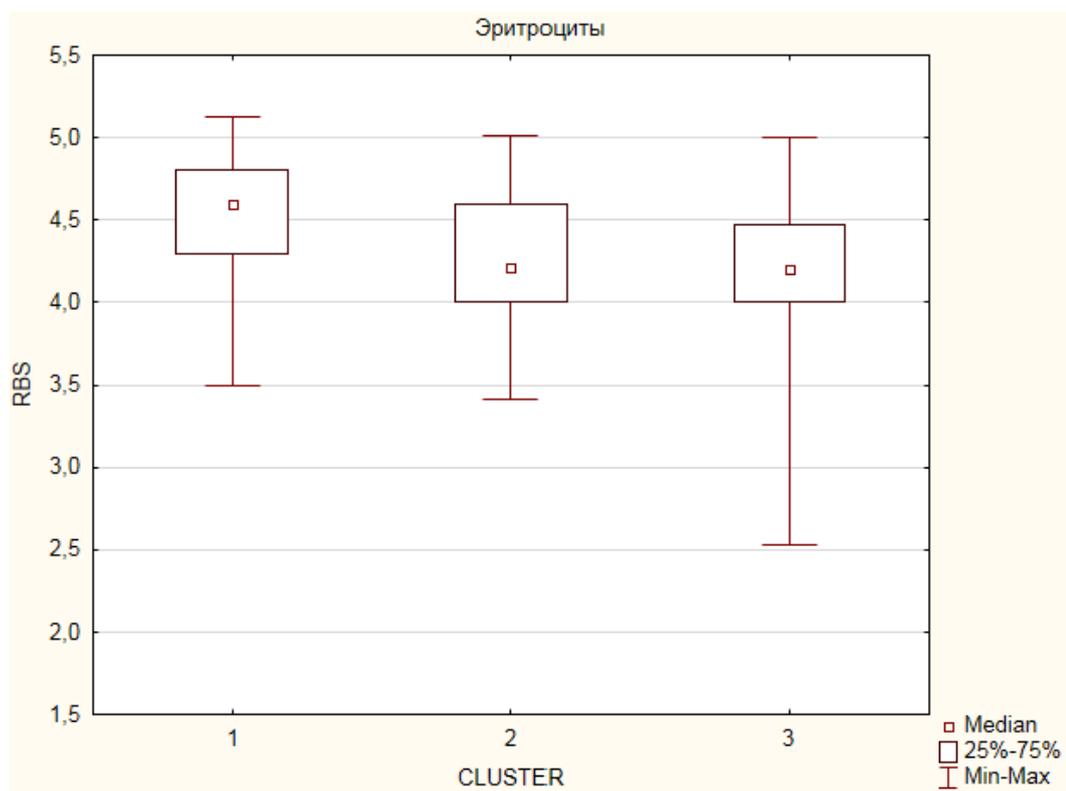
На рисунке 19 представлены показатели уровня гемоглобина в зависимости от типа ВАД.



Примечание: Код 1- Тип 1 ВАД; Код 2- Тип 2 ВАД; Код 3- Тип 3 ВАД.

Рис.19 Уровень гемоглобина (г/л) у пациентов с АГ в зависимости от типов ВАД (n=120).

Показатели уровня эритроцитов в зависимости от типов ВАД представлены на рисунке 20.



Примечание: Код 1- Тип 1 ВАД; Код 2- Тип 2 ВАД; Код 3- Тип 3 ВАД.

Рис.20 Уровень эритроцитов ($\cdot 10^{12}/л$) у пациентов с АГ в зависимости от типов ВАД (n=120).

В таблице 14 представлены результаты анализа корреляции показателей типов ВАД и параметров липидного обмена.

Таблица 14.

Корреляция показателей типов ВАД и параметров липидного обмена у пациентов с АГ (n=120).

Параметр	Тип 1 ВАД		Тип 2 ВАД		Тип 3 ВАД	
	R	p	R	p	R	p
ХС, ммоль/л	0,084	0,34	-0,194	0,019	0,093	0,041
ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,21	0,018	-0,182	0,21	-0,34	0,037
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,251	0,001	0,275	0,001	0,163	0,041
ТГ, ммоль/л	-0,31	0,001	-0,094	0,032	-0,087	0,028

Представленные в таблице 14 данные свидетельствуют об отсутствии корреляционных связи типов ВАД с показателями: ХС и тип 1 ВАД, ХС и тип 2 ВАД, тип 3 ВАД и ХС; ХС ЛПНП и тип 1 ВАД (, ХС ЛПНП и тип 2 ВАД и ХС ЛПНП и тип 3 ВАД. Тип 1 ВАД и тип 2 ВАД показали умеренную прямую корреляционную связь с ХС ЛПВП, при отсутствии связи типа 3 ВАД с ХС ЛПВП. Между ТГ и типом 1 ВАД также прослеживалась умеренная обратная корреляционная связь, при отсутствии достоверной связи с типом 2 ВАД и типом 3 ВАД.

На рисунке 21 представлен уровень ХС ЛПВП у пациентов с различными типами ВАД отражающий умеренную прямую корреляционную связь типа 1 и типа 2 ВАД с ХС ЛПВП ($R= 0,251$ и $R= 0,275$ соответственно, при $p=0,001$).

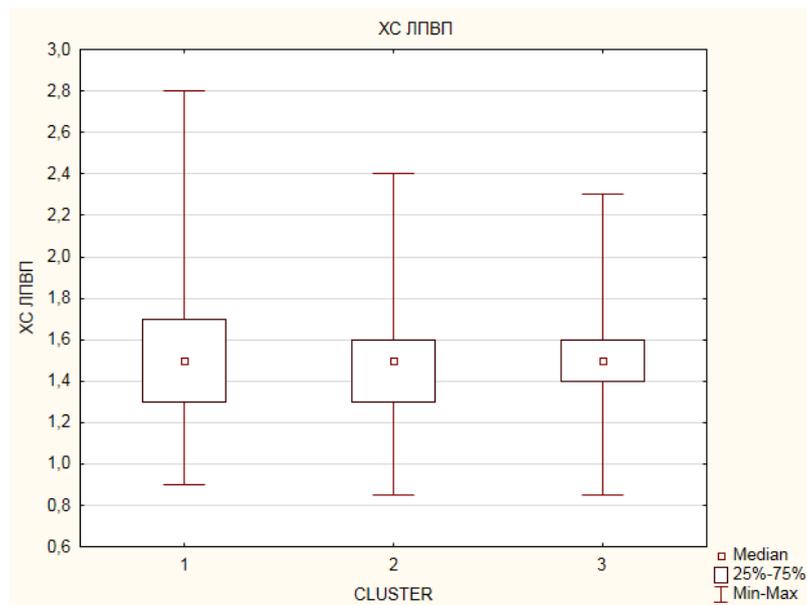


Рис. 21 Уровень ХС ЛПВП (ммоль/л) у пациентов в зависимости от типа ВАД (n=120).

Значения показателей ТГ у пациентов в зависимости от типов ВАД представлены на рисунке 22, отражающие умеренную обратную корреляционную связь с типом 1 ВАД ($R= -0,31$, $p=0,001$), при отсутствии достоверной связи с типом 2 ВАД ($R= -0,094$, $p=0,032$) и типом 3 ВАД ($R= -0,087$, $p=0,028$).

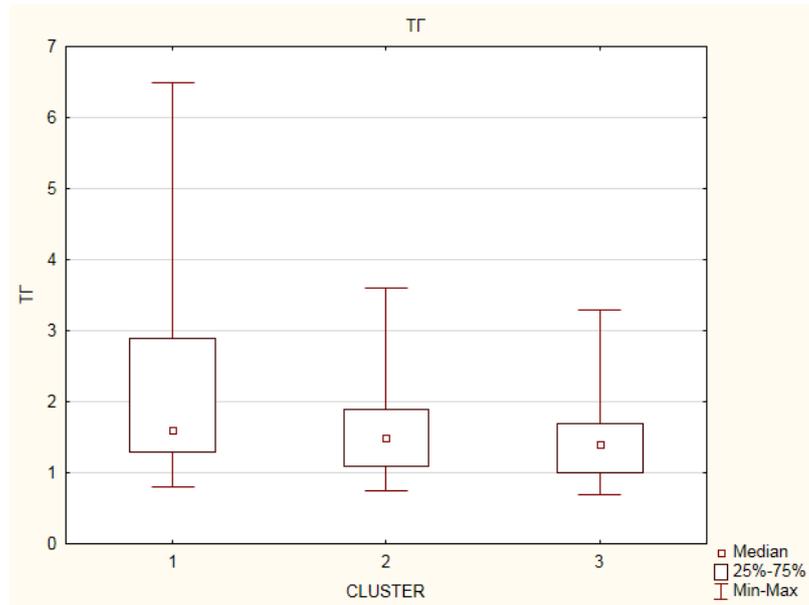


Рис. 22 Уровень ТГ (ммоль/л) у пациентов в зависимости от типа ВАД (n=120).

Корреляционные связи типов ВАД с показателями инструментальных методов исследования представлены в таблице 15.

Таблица 15.

Корреляция показателей типов ВАД с параметрами ЭхоКГ у пациентов с АГ (n=120).

Параметр	Тип 1 ВАД		Тип 2 ВАД		Тип 3 ВАД	
	R	p	R	p	R	p
ФВ, %	0,367	0,001	0,168	0,089	0,058	0,321
КДР, см	0,052	0,067	0,105	0,191	0,134	0,098
КСР, см	0,31	0,001	0,066	0,067	0,333	0,14
ТМЖП, см	0,003	0,27	0,165	0,054	0,039	0,221
ТЗСЛЖ, см	0,094	0,172	0,181	0,32	0,223	0,31
ИММЛЖ, г/м ²	0,043	0,31	0,012	0,154	0,228	0,115

Тип 1 ВАД с показателем ФВ имел умеренную корреляцию, в то время как ни тип 2, ни тип 3 ВАД с показателем ФВ корреляционных связей не продемонстрировали. КСР имеет умеренную прямую связь с

типом 1 ВАД и не имеет с типом 2 ВАД и типом 3. Что касается других показателей, таких, как КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИММЛЖ, то ни один из них не показал корреляционных связей с типами ВАД.

3.7. Отдаленные результаты наблюдения за пациентами с АГ

Используя подходы активного амбулаторного наблюдения, мы изучили отдаленные результаты функционального состояния почек и прогноз сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с различными типами ВАД через 12 месяцев после выписки из стационара. Исследование включало: сбор анамнеза, направленный на выявление частоты госпитализаций, связанных с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии, выявление почечной патологии, повторное определение СКФ.

Из 120 пациентов, прошедших исследование на I этапе, 4 пациента (3,34%) скоропостижно скончались от разных причин: у 2 пациентов было выявлено онкологическое заболевание, у 1 пациента причиной смерти послужил кардиогенный шок, вызванный инфарктом миокарда, и 1 пациент скончался от ОНМК.

Во II этапе исследования приняли участие 116 пациентов. В ходе сбора анамнеза было выяснено, что у 9 пациентов (7,76%) за прошедшие 12 месяцев, в разные сроки, произошел инфаркт миокарда. У 25 пациентов (21,55%), за тот же период, наблюдались симптомы впервые возникшей стенокардии напряжения, по поводу которой они обращались за медицинской помощью и проходили лечение в стационаре. 56 пациентов (48,27%) из 116, также обращались за медицинской помощью в различные ЛПУ по поводу неконтролируемой артериальной гипертензии и коррекции её лечения.

Оценив полученные данные и сравнив их с имеющимися представлениями о типах ВАД, нами было отмечено, что в группе с типом 1 ВАД 8 (6,9%) пациентов перенесли инфаркт миокарда, у 16 пациентов (13,8% случаев) была в анамнезе госпитализация по поводу впервые возникшей стенокардии. Также, 24 пациента (20,67 %) с типом 1 ВАД,

отметили ухудшение течения АГ, которое потребовало коррекции лечения и перехода с монотерапии на применение схемы лечения состоящей из 2-х и более препаратов. У пациентов с типом 2 ВАД в анамнезе был отмечен 1 случай госпитализации по поводу инфаркта миокарда (0,86%), 7 случаев госпитализации по поводу впервые возникшей стенокардии (6,03%) и 21 случай обращения за помощью по поводу ухудшение течения АГ и коррекции терапии. Пациенты с типом 3 ВАД обращались за медицинской помощью в стационар по поводу впервые возникшей стенокардии напряжения 2 раза (1,73%), а также отмечено 13 случаев (11,21%) ухудшение течения АГ (рис. 23).

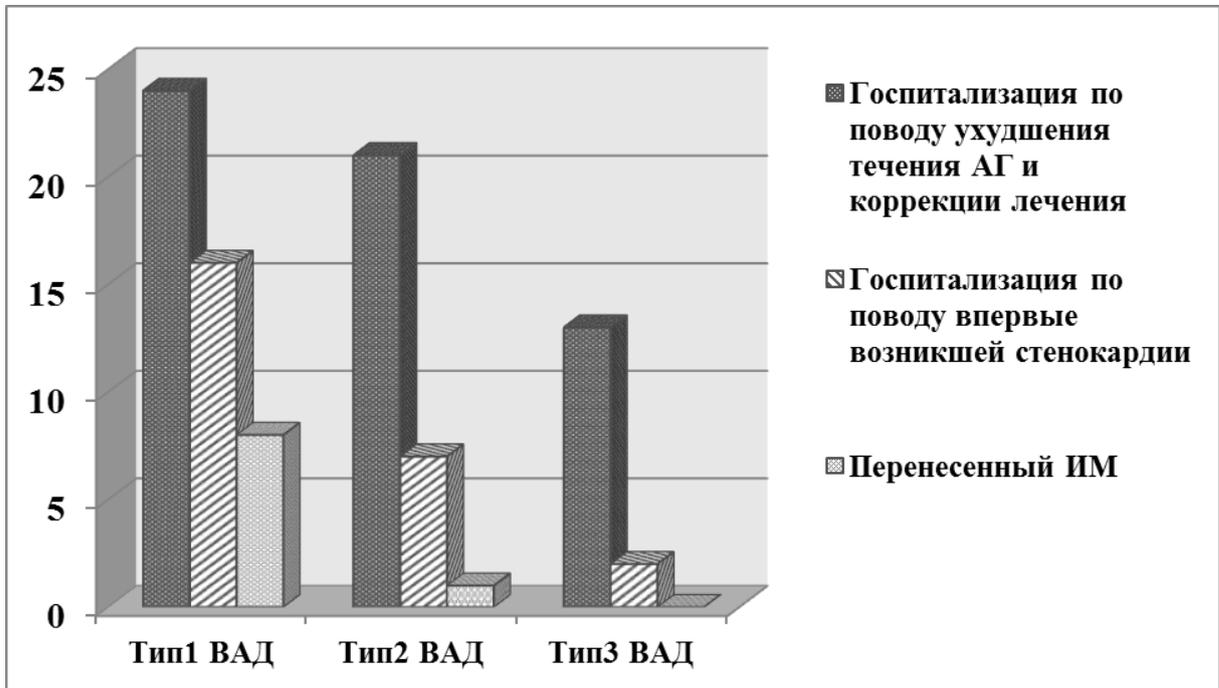


Рис.23 Частота встречаемости отдаленных последствий у пациентов с различными типами ВАД (n=116).

Таким образом, получается, что в группе с типом 1 ВАД, 6,9% пациентов перенесли инфаркт миокарда за 12 -месячный период наблюдения, в то время как только у 1 пациента с типом 2 ВАД, был отмечен инфаркт миокарда. У пациентов с 3 типом ВАД инфаркта миокарда за 12 месяцев - не было.

Всем пациентам повторно было проведено исследование функционального состояния почек, которое показало, что легкое снижение

СКФ (89-60 мл/мин 1,73 м²) было обнаружено у 50 из 116 (43,1%) пациентов, умеренное снижение СКФ (59-30 мл/мин 1,73 м²) – у 58 (50%) пациентов. Учитывая полученные данные, была проанализирована частота встречаемости различных стадий ХБП в зависимости от типа ВАД. Так, у обследуемых с типом 1 ВАД была отмечена стадия С1 в 2,59% случаев (у 3 пациентов), стадия С2- у 23 пациентов (19,23%), С3А – у 17 пациентов (14,65%) и стадия С3Б у 23 (19,23%) пациентов. В группе с типом 2 ВАД стадия С1 была у 2 пациентов (12,5%), стадия С2 – у 16 пациентов (13,79%), стадия С3А была у 9 пациентов (7,76%) и С3Б – у 3 пациентов (2,59%). Стадии ХБП у обследуемых с типом 3 ВАД распределились следующим образом: С1 - у 3 пациентов (2,59%), С2 – у 11 пациентов (9,48%), С3А - у 5 пациентов (4,31%) и С3Б – у 1 пациента (0,86%). На рисунке 24 представлен характер распределения стадий ХБП в зависимости от типов ВАД.

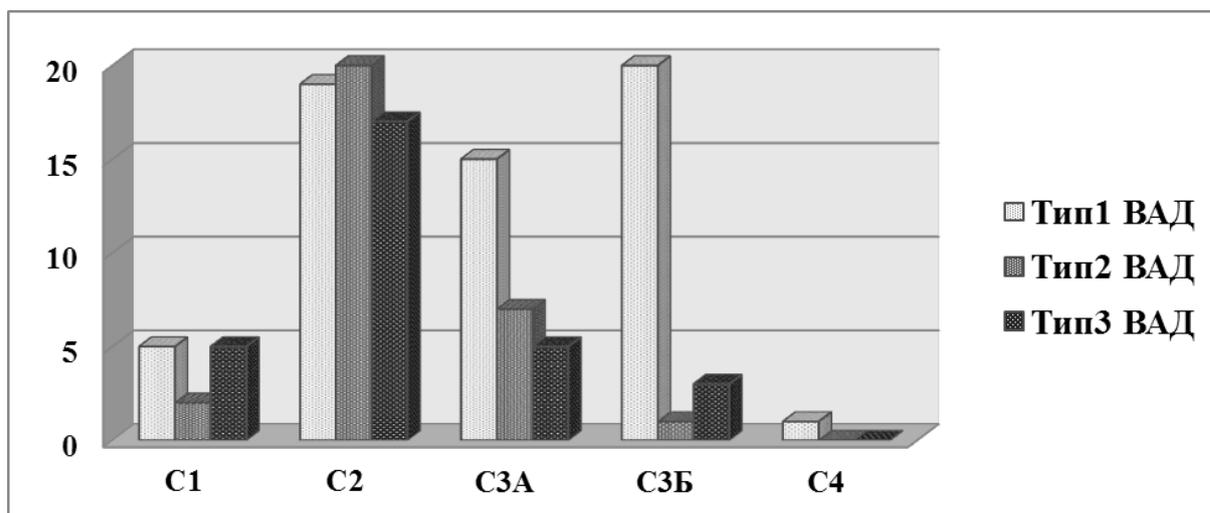


Рис.24 Частота встречаемости (в %) различных стадий ХБП в зависимости от типа ВАД (n=116).

Сравнив полученные данные через 12 месяцев с исходными, мы получили, что у пациентов с типом 1 ВАД увеличилась частота встречаемости стадий С2, С3А и С3Б и уменьшилась частота встречаемости С1 (рис.25).

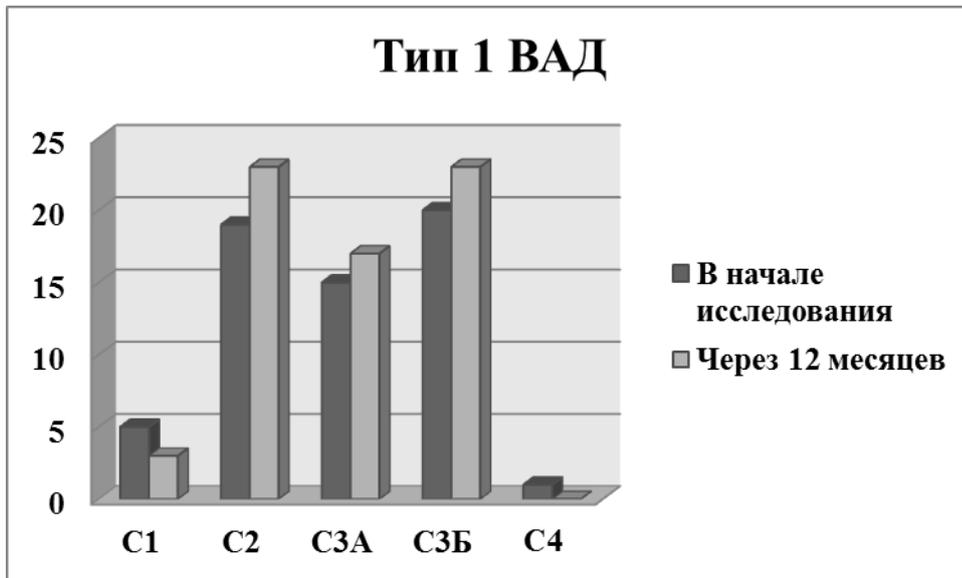


Рис.25 Частота встречаемости различных стадий ХБП в начале исследования и через 12 месяцев у пациентов с типом 1ВАД.

У пациентов с типом 2 ВАД был отмечен рост частоты встречаемости стадий C1, C3A и C3B через 12 месяцев, в то время как, уменьшилась частота встречаемости стадии C2 (рис.26).

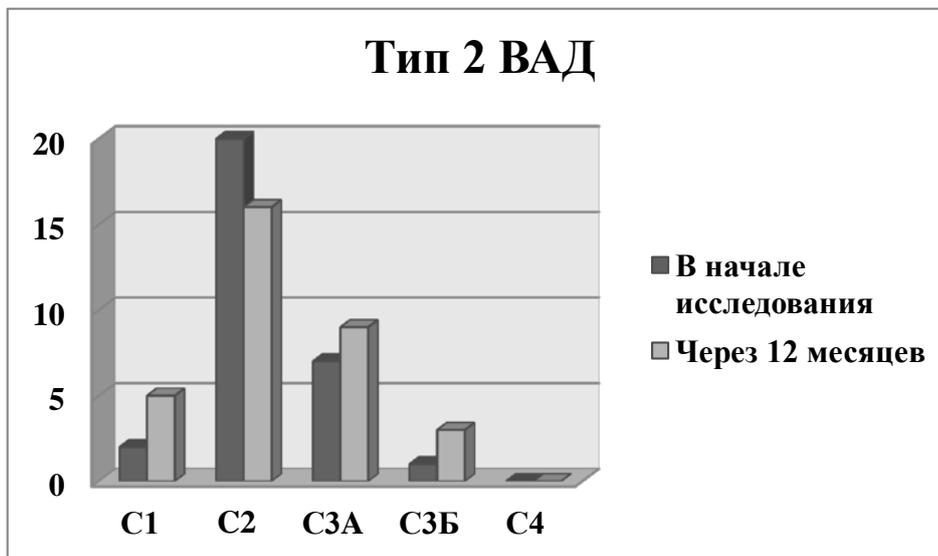


Рис.26 Частота встречаемости различных стадий ХБП в начале исследования и через 12 месяцев у пациентов с типом 2ВАД.

Через 12 месяцев отмечалось уменьшение частоты встречаемости стадий C1, C2 и C3B у пациентов с типом 3 ВАД. Частота встречаемости стадии C3A не изменилась по сравнению с исходным уровнем (рис.27).

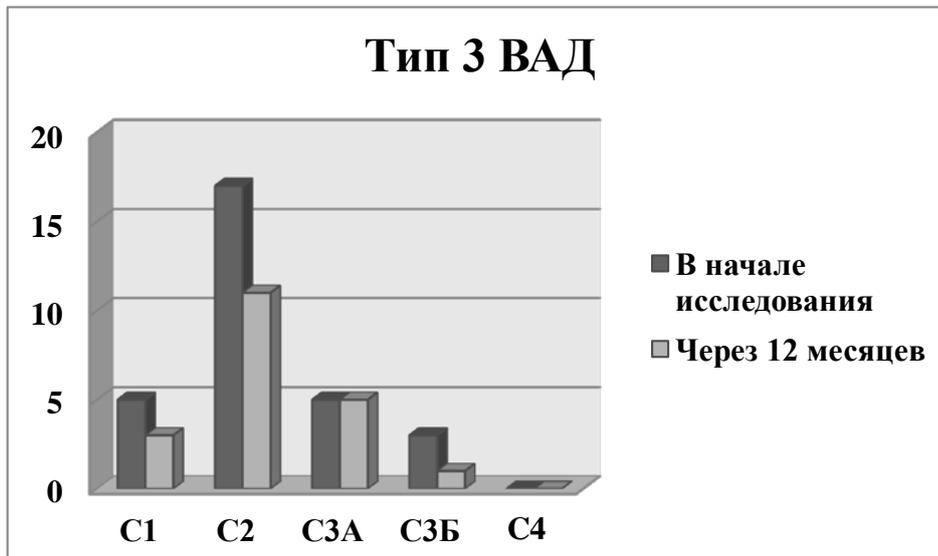


Рис.27 Частота встречаемости различных стадий ХБП в начале исследования и через 12 месяцев у пациентов с типом 3ВАД.

Проанализировав полученные данные и принимая во внимание тот факт, что летальный исход от последствий инфаркта миокарда и инсульта был отмечен в группе с типом 1 ВАД, можно сказать, что прогноз развития сердечно-сосудистых поражений и поражения органов-мишеней у таких пациентов максимально неблагоприятный.

Далее приведены примеры из собственной клинической практики, демонстрирующие связь вариабельности АД с поражением органов-мишеней.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Больной К., 67 лет, поступил в кардиологическое отделение №2 БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» с диагнозом: «Гипертоническая болезнь II стадии, риск ССО 3. ХСН I, ФК II». Больной предъявлял жалобы на головную боль, головокружение, тошноту, повышение АД до 160/100 мм рт.ст, дыхательный дискомфорт, общую слабость.

Анамнез заболевания.

Страдает гипертонической болезнью в течение 8 лет. Адаптирован к АД 130/80 мм рт.ст. Амбулаторно принимает: Лористу 100 мг по 1/2т. 2 раза в сутки, Конкор 2,5 мг по 1т. утром. Настоящее ухудшение отмечает в

течение 3 дней, когда стал отмечать повышение АД в утренние часы до 150/90 мм рт.ст, затем отмечал повышение АД в течение дня до 160/100 мм рт.ст. Лечился самостоятельно, но положительного результата это не принесло, больным была вызвана бригада скорой помощи.

В анамнезе сахарный диабет 2 типа, средней тяжести, стадия субкомпенсации. Постоянно принимает Диабетон МВ 60 мг 1раз утром. Контрольные цифры глюкозы 7 ммоль/л (натощак).

Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: состояние средней тяжести. Больной нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледно-розового цвета. АД при поступлении в стационар: 155/90 мм рт.ст. ЧСС=Ps= 78 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧДД 20 в 1 минуту. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. Периферических отеков нет.

Трехкратное измерение АД с интервалом в 2 минуты:

1. 155/90 мм рт.ст.
2. 155/84 мм рт.ст.
3. 167/95 мм рт.ст.

Разница между 2-м и 1-м измерением САД: 0 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 2-м измерением САД: 12 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 1-м измерением САД: 12 мм рт.ст.

Общий анализ крови (таблица 16):

Таблица 16.

Показатель	Результат	Единицы измерения
Гемоглобин	126	г/л
Эритроциты	4,2	*10 ¹² /л
Лейкоциты	4	*10 ⁹ /л
Тромбоциты	273	*10 ⁹ /л
СОЭ	10	мм/час

Биохимический анализ крови (таблица 17):

Таблица 17.

Показатель	Результат	Единицы измерения
Глюкоза	6,0	ммоль/л
ОХС	6,0	ммоль/л
ХС ЛПНП	3,2	ммоль/л
ХС ЛПВП	1,6	ммоль/л
ТГ	1,3	ммоль/л
Креатинин	123	мкмоль/л
Тропонин Т	0,09	<u>нг/мл</u>

Расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ (в модификации 2011):

$$\text{СКФ} = 52 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$$

Общий анализ мочи без патологии.

Рентгенография органов грудной клетки:

Лёгочный рисунок не деформирован, корни мало структурны, расширены, синусы свободные,

Тень сердца расширена влево.

ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС горизонтальная. Данных за острое повреждение миокарда не регистрируются.

ЭХО КГ: КСР = 3,7 см, КДР = 5,6 см, КДО = 93 мл, КСО = 72 мл, УО = 62 мл, ФВЛЖ = 61%, ТМЖП = 1,0 см, ТЗСЛЖ = 1,1 см, ЛП = 3,8 см, ПП = 3,6 см.

Заключение: Размеры сердца не увеличены. Нарушения общей и локальной сократимости не выявлено. Митральная регургитация I степени.

Результаты исследования качества жизни (таблица 18).

Таблица 18.

Показатель	Значение
Физическое функционирование (PF)	68,9
Роль физическое функционирование (RP)	52,31
Выраженность боли (BP)	57,19
Общее здоровье (GH)	54,87
Роль эмоциональное функционирование (RE)	47,98
Жизненная активность (VT)	50,13
Психическое здоровье (MH)	69,24
Социальная активность (SF)	44,56

Показатели оценки психологического статуса представлены в таблице 19. Определение уровня тревожности по шкале Спилбергера-Ханина и уровня депрессии по шкале Цунге.

Таблица 19.

Параметр	Значение, баллы
Реактивная тревожность	47
Личностная тревожность	48
Уровень депрессии по шкале Цунге	61

Больной был выписан на 10 день стационарного лечения, в связи с улучшением самочувствия, стабилизацией АД.

Через 12 месяцев проводился контроль основных показателей. За прошедший период больной был госпитализирован в больницу с диагнозом: ИБС. Инфаркт миокарда без формирования зубца Q, с подъемом сегмента ST, нижней стенки левого желудочка.

Объективно: состояние удовлетворительное. Больной нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледно-розового цвета. АД при поступлении в стационар: 136/78 мм.рт. ст. ЧСС=Ps= 68 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧДД 20 в 1 минуту. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. Периферических отеков нет.

Трехкратное измерение АД с интервалом в 2 минуты:

1. 136/78 мм рт.ст.
2. 144/69 мм рт.ст.
3. 153/80 мм рт.ст.

Разница между 2-м и 1-м измерением САД: 8 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 2-м измерением САД: 9 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 1-м измерением САД: 17 мм рт.ст.

В сравнении с показателями, полученными 12 месяцев назад:

Разница между 2-м и 1-м измерением САД: 0 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 2-м измерением САД: 12 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 1-м измерением САД: 12 мм рт.ст.

Общий анализ крови (таблица 20):

Таблица 20.

Показатель	Результат	Единицы измерения
Гемоглобин	134	г/л
Эритроциты	4,4	*10 ¹² /л
Лейкоциты	5,2	*10 ⁹ /л
Тромбоциты	258	*10 ⁹ /л
СОЭ	7	мм/час

Биохимический анализ крови (таблица 21):

Таблица 21.

Показатель	Результат	Единицы измерения
Глюкоза	5,7	ммоль/л
ОХС	6,3	ммоль/л
ХС ЛПНП	3,7	ммоль/л
ХС ЛПВП	1,6	ммоль/л
ТГ	2	ммоль/л
Креатинин	144	мкмоль/л
Тропонин Т	0,06	нг/мл

Расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ (в модификации 2011):

СКФ = 44 мл/мин/1,73 м² (в сравнении с показателями, полученными 12 месяцев назад: СКФ = 52 мл/мин/1,73 м²).

Общий анализ мочи без патологии.

Наблюдение за пациентом наглядно продемонстрировало рост повышенной вариабельности САД и снижение СКФ. Помимо этого, у пациента в анамнезе отмечается перенесенный инфаркт миокарда, что свидетельствует о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Больная И., 69 лет, поступила в кардиологическое отделение №2 БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» с диагнозом: «Гипертоническая болезнь II стадии, риск ССО 3. ХСН I, ФК II». Больной предъявлял жалобы на повышение АД, дискомфорт за грудиной, общую слабость, головную боль, головокружение, тошноту, однократную рвоту, дыхательный дискомфорт.

Анамнез заболевания.

Страдает гипертонической болезнью в течение 11 лет. Адаптирована к АД 125/80 мм рт.ст.. Амбулаторно принимает: Эналаприл 10 мг по 1т. 2 раз в сутки, Конкор 2,5 мг по 1т. утром. Настоящее ухудшение отмечает в течение 4 дней, когда стала отмечать повышение АД в течение суток до 155/90 мм рт.ст. Лечилась самостоятельно, с целью снижения АД, дополнительно принимала Каптоприл 50 мг, под язык. Облегчение это не принесло, больная почувствовала себя хуже, стала беспокоить тошнота, однократная рвота, появился дыхательный дискомфорт, после чего больная вызвала Скорую помощь.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: состояние средней тяжести. Больная нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледно-розового цвета. АД при поступлении в стационар: 177/97 мм.рт. ст. ЧСС=Ps=74 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧДД 18 в 1 минуту. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. Периферических отеков нет.

Трехкратное измерение АД с интервалом в 2 минуты:

1. 177/97 мм рт.ст.
2. 180/99 мм рт.ст.

3. 166/90 мм рт.ст.

Разница между 2-м и 1-м измерением САД: 3 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 2-м измерением САД: -14 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 1-м измерением САД: -11 мм рт.ст.

Общий анализ крови (таблица 22):

Таблица 22.

Показатель	Результат	Единицы измерения
Гемоглобин	146	г/л
Эритроциты	4,4	*10 ¹² /л
Лейкоциты	4,2	*10 ⁹ /л
Тромбоциты	294	*10 ⁹ /л
СОЭ	13	мм/час

Биохимический анализ крови (таблица 23):

Таблица 23.

Показатель	Результат	Единицы измерения
Глюкоза	5,5	ммоль/л
ОХС	4,5	ммоль/л
ХС ЛПНП	2,5	ммоль/л
ХС ЛПВП	1,5	ммоль/л
ТГ	1,0	ммоль/л
Креатинин	99	мкмоль/л
Тропонин Т	0,04	нг/мл

Расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ (в модификации 2011):

$$\text{СКФ} = 50 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$$

Общий анализ мочи без патологии.

Рентгенография органов грудной клетки:

Лёгочный рисунок не деформирован, корни мало структурны, расширены, синусы свободные. Тень сердца расширена влево.

ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС горизонтальная. Данных за острое повреждение миокарда не регистрируются.

ЭХО КГ: КСР = 3,3 см, КДР = 4,7 см, ФВЛЖ = 57%, ТМЖП = 1,24 см, ТЗСЛЖ = 1,23 см, ЛП = 3,8 см, ПП = 3,6 см.

Заключение: Размеры сердца не увеличены. Сократимость левого желудочка удовлетворительная. Митральная регургитация I степени.

Результаты исследования качества жизни (таблица 24).

Таблица 24.

Показатель	Значение
Физическое функционирование (PF)	68,9
Ролевое физическое функционирование (RP)	52,31
Выраженность боли (BP)	57,19
Общее здоровье (GH)	54,87
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	47,98
Жизненная активность (VT)	50,13
Психическое здоровье (MH)	69,24
Социальная активность (SF)	44,56

Показатели оценки психологического статуса представлены в таблице 25. Определение уровня тревожности по шкале Спилбергера-Ханина и уровня депрессии по шкале Цунге.

Таблица 25.

Параметр	Значение, баллы
Реактивная тревожность	46
Личностная тревожность	49
Уровень депрессии по шкале Цунге	60

Больная была выписана на 12 день стационарного лечения, в связи с улучшением самочувствия, стабилизацией АД.

Через 12 месяцев проводился контроль основных показателей. За прошедший период, больная была госпитализирована в больницу с диагнозом: ИБС: впервые возникшая стенокардия.

Объективно: состояние удовлетворительное. Больная нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледно-розового цвета. АД при поступлении в стационар: 146/80 мм рт.ст. ЧСС=Ps= 64 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧДД 18 в 1 минуту. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. Периферических отеков нет.

Трехкратное измерение АД с интервалом в 2 минуты:

1. 146/80 мм рт.ст.
2. 150/79 мм рт.ст.
3. 156/80 мм рт.ст.

Разница между 2-м и 1-м измерением САД: 6 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 2-м измерением САД: 6 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 1-м измерением САД: 10 мм рт.ст.

В сравнении с показателями, полученными 12 месяцев назад:

Разница между 2-м и 1-м измерением САД: 3 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 2-м измерением САД: -14 мм рт.ст.

Разница между 3-м и 1-м измерением САД: -11 мм рт.ст.

Общий анализ крови (таблица 26):

Таблица 26.

Показатель	Результат	Единицы измерения
Гемоглобин	138	г/л
Эритроциты	4.2	*10 ¹² /л
Лейкоциты	4,9	*10 ⁹ /л
Тромбоциты	244	*10 ⁹ /л
СОЭ	5	мм/час

Биохимический анализ крови (таблица 27):

Таблица 27.

Показатель	Результат	Единицы измерения
Глюкоза	5,6	ммоль/л
ОХС	6,1	ммоль/л
ХС ЛПНП	3,8	ммоль/л
ХС ЛПВП	1,7	ммоль/л
ТГ	2,2	ммоль/л
Креатинин	103	мкмоль/л
Тропонин Т	0,06	нг/мл

Расчет СКФ по формуле СКD-EPI (в модификации 2011):

СКФ = 48 мл/мин/1,73 м² (в сравнении с показателем, полученным 12 месяцев назад: СКФ = 50 мл/мин/1,73 м²).

Общий анализ мочи без патологии.

Наблюдение за пациентом наглядно продемонстрировало изменение характера направленности вариабельности САД и снижение СКФ.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вариабельность АД стала показателем, приковывающим к себе большой интерес исследователей. Это обусловлено растущей доказательной базой ее независимого прогностического значения в отношении сердечно-сосудистого риска в общей популяции. В ряде исследований продемонстрированы более высокие значения вариабельности АД у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми людьми. Большинство исследователей отмечают рост вариабельности АД по мере прогрессирования АГ. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению вариабельности АД в целом, на сегодняшний день остается много вопросов о прогностической значимости различных её типов. Наиболее изучено прогностическое значение межвизитной ВАД. К настоящему времени проведено значительное количество исследований и сформирована доказательная база, показывающая взаимосвязь высокой вариабельности АД и поражений органов-мишеней при АГ [Остроумова О.Д. и др., 2012; Chen S.H. et al., 2013; Chang T.I. et al., 2014; Тимашева Я. Р. и др. 2015]. Согласно данным многочисленных исследований, вариабельность АД является не зависящим от среднего уровня АД предиктором неблагоприятного прогноза [Kikuya M. et al., 2000; Björklund K. et al., 2004; Parati G. et al., 2013]. Так, исследование К. Björklund показало, что частота развития неблагоприятных событий у пожилых мужчин увеличивается при более высоком среднесуточном САД (24-ч САД) и большей (особенно > 15 мм рт.ст.) вариабельности дневного САД.

Невзирая на впечатляющее количество проведенных исследований, направленных на изучение вариабельности АД, четкие ответы на многие вопросы до сих пор не найдены. На сегодняшний день у пациентов, страдающих АГ, не определено значение различных типов вариабельности АД в отношении прогноза развития нарушения почечной функции. По

современным взглядам, связь между почками и АГ представляет собой порочный круг, в котором почки являются одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью ее влияния. Фактически, нарушение функции почек имеет немаловажное значение в течении АГ, существенно ухудшает возможности контроля АД и профилактики кардиоваскулярных осложнений [Батюшин М.М. и др., 2009].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния вариабельности АД на состояние функции почек у пациентов с АГ.

Было обследовано 120 пациентов с гипертонической болезнью. Пациенты принявшие участие в исследовании были ознакомлены со структурой работы, целью, задачами, проинформированы о необходимости проведения диагностических и лечебных манипуляций. Всем им проведено комплексное обследование с оценкой клинического состояния, сбора анамнеза, проведением трехкратного измерения АД, суточного мониторирования АД (СМАД), эхокардиографических характеристик, функционального состояния почек, проведена оценка качества жизни и показателей психо-эмоциональный статуса.

У всех пациентов проводилось исследование концентрации сывороточного креатинина, расчет СКФ, а также определение уровня количественного тропонина Т в крови. Концентрация креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации у пациентов, включенных в проспективное исследование, оценивалась дважды: при первичном обследовании и через 12 месяца после первичного обследования. Программы обследования строились с учетом Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC 2013), Национальных рекомендаций «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» (2012), рекомендаций ВНОК и Научного общества нефрологов России «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» (2008).

Нами было установлено, что колебания АД при последовательных измерениях имели различную направленность. На основании зависимости от реакции АД на повторные измерения нами были выделены три типа ВАД. Для типа 1 характерным было повышение САД в 3-м измерении по сравнению со значением АД в 1-м. Частота встречаемости данного типа была 50% от всех случаев. При 2-м типе значение САД в 1-м измерении было больше, чем при 3-м. К 3-му типу отнесены различия САД при повторных измерениях, не достигавшие 5 мм рт.ст. Частота встречаемости данных типов составила по 25%. Для лучшего анализа реакции организма на повторные измерения и оценки взаимосвязи с другими показателями все пациенты были разделены на группы в зависимости от выделенных типов ВАД.

Далее была проведена оценка взаимосвязи установленных нами типов ВАД и данных СМАД у больных АГ, которая показала наличие умеренной прямой корреляции среднесуточного САД, среднего САД за дневной период и вариабельности САД с типом 1 ВАД ($R=0,66$, $R=0,69$; $R=0,64$, $R=0,66$; $R=0,71$, $R=0,68$ соответственно, $p<0,001$ во всех случаях). Корреляция среднесуточного АД, среднего САД за дневной период и вариабельности САД с другими типами ВАД является прямой слабой.

Проведя лабораторное исследование и рассчитав СКФ у наших пациентов с АГ, мы определили у них стадии ХБП и проанализировали частоту встречаемости выделенных стадий в зависимости от типов ВАД. Стадии С3А и С3Б чаще отмечались у пациентов с типом 1 ВАД – в 25% и 33,34% случаев соответственно. Практически одинаковая частота распределения по типам была при стадии С2. Частота стадии С1 не превышала 5 случаев в каждом типе и лишь у одного пациента с типом 1 ВАД была зарегистрирована стадия С4. Полученные данные показали, что у пациентов с более высоким уровнем АД при 3-м измерении по сравнению с 1-м наблюдается повышение креатинина крови и, как следствие, снижение СКФ. Данный тип ассоциируется со снижением

фильтрационной функции почек - вплоть до стадии СЗБ. С помощью корреляционного анализа была выявлена умеренная прямая взаимосвязь типа 1 ВАД с уровнем креатинина крови ($R=0,62$ при $p < 0,001$) и умеренная отрицательная взаимосвязь типа 1 ВАД с СКФ ($R=-0,58$ при $p < 0,001$). Типы 2 и 3 ВАД показали слабую взаимосвязь как с уровнем креатинина крови, так и с СКФ.

Связь вариабельности АД с сердечно-сосудистыми осложнениями и риском поражения органов-мишеней обусловлена различными причинами. В исследовании проведенном Matsuzawa Y. и соавт. (2014), было показано, что у пациентов с высокой вариабельностью АД по сравнению с пациентами, у которых вариабельность АД в пределах допустимых значений, отмечаются выраженные нарушения функции эндотелия [Matsuzawa Y. et al., 2014]. По этому поводу было высказано предположение о том, что повышение вариабельности АД усиливает эндотелиальную дисфункцию вследствие подавления продукции оксида азота, что, в свою очередь, может потенцировать атерогенез [Eto M. et al. 2003]. Как известно, эндотелиальная дисфункция - ключевое звено в патогенезе многих заболеваний и их осложнений. В настоящее время доказана роль дисфункции эндотелия в развитии таких хронических болезней, как атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др. Другим объяснением может послужить тот факт, что пациенты с высокой вариабельностью АД, как правило, являются лицами с аномальной нейрогуморальной активностью, и, как следствие, повышенной активностью симпатической нервной системы, так как она повышает сосудистый тонус, в особенности в утренние часы, что приводит к увеличению риска ССО и поражению органов-мишеней. Исследование EVA-ARIS Study, проведенное на 115 молодых добровольцах, показало, что повышенная вариабельность АД является предиктором увеличения

артериальной жесткости, которая, в свою очередь, является неблагоприятным фактором развития ССО [Kotsis V. et al. 2011].

Результаты корреляционного анализа выявили наличие прямой слабой корреляции 1 типа ВАД и уровня высокочувствительного тропонина в крови ($R=0,48$ при $p = 0,0021$), в то время как взаимосвязь между типами 2 и 3 ВАД с высокочувствительным тропонином практически не была выявлена. Помимо этого, был проведен корреляционный анализ уровня тропонина Т с показателями функционального состояния почек, который показал умеренную прямую взаимосвязь с уровнем креатинина крови ($R=0,61$ при $p<0,05$) и умеренную отрицательную взаимосвязь с СКФ ($R=-0,58$ при $p<0,05$). Наиболее высокие значения ТнТ соответствовали стадии С3А и С3Б ХБП. Данный факт указывает не только на более значительное поражение миокарда у пациентов с АГ с 1-м типом ВАД, но и характеризует взаимосвязь с поражением органов-мишеней. А это, в свою очередь, свидетельствует о более неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе у пациентов с повышенной ВАД. Как ранее было отмечено в ряде исследований, стабильное повышение ТнТ особенно распространено среди пациентов со сниженной функцией почек, что доказывает возможность выведения тропонина через почки [deFilippi C. et al., 2012; Hasegawa M. et al., 2013; Vjurman C. et al., 2015]. Помимо этого, наличие у пациентов кардиоренального синдрома с преобладанием сниженной функции почек, также характеризуется стойким повышением уровня высокочувствительного тропонина [Palazzuoli A. et al., 2014].

При изучении лабораторных показателей не найдено корреляционной связи уровня гемоглобина крови с типом 1 ВАД ($R=0,09$, $p=0,451$) и типом 2 ВАД ($R=0,09$, $p=0,564$). В то же время, тип 3 ВАД имеет слабую прямую корреляционную связь с уровнем гемоглобина ($R=0,34$, $p=0,001$). Показатели уровня эритроцитов в крови также имели

слабую прямую корреляционную связь с типом 3 ВАД ($R=0,36$, $p=0,001$). Между остальными показателями общего анализа крови и типами ВАД корреляционные связи отсутствовали. В своих исследования N.C. Meneveau и соавт. (2009) признали анемию как независимый фактор риска смерти при ОКС и предлагают включить ее наравне с другими факторами в шкалу риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) для более точного прогноза [Meneveau N. et al., 2009]. Исследования, проведенные на популяционном уровне у больных ИБС [Gagnon D.R. et al., 1994; Reinecke H. et al., 2003], подтверждают наличие U-образной зависимости между уровнем гемоглобина и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, т. е. высокий уровень гемоглобина (>13 г/дл) ассоциирован с плохим прогнозом, наряду с низким уровнем. Предполагается также, что высокая вариабельность АД может способствовать повышению агрегации тромбоцитов, что, безусловно, влияет на риск возникновения тромботических осложнений [Kazuomi K. et al., 2005].

Тип 1 и тип 2 ВАД показали умеренную прямую корреляционную связь с ХС ЛПВП ($R=0,251$, $p=0,001$; $R=0,275$, $p=0,001$ соответственно), при отсутствии достоверной связи ХС ЛПВП с типом 3 ВАД ($R=0,163$, $p=0,068$). Между уровнем триглицеридов и типом 1 ВАД также прослеживалась умеренная обратная корреляционная связь ($R=-0,31$, $p=0,001$), при отсутствии достоверной связи с типом 2 ВАД ($R=-0,094$, $p=0,07$) и типом 3 ВАД ($R=-0,087$, $p=0,058$). Многие авторы утверждают, что качественные изменения ЛПВП, у пациентов с АГ заключаются в увеличении содержания в них ТГ, гликозилирования входящих в их состав белков [Аладинский В. А. и др., 2015]. По данным ряда исследований, уровни ТГ и ОХС являются независимыми факторами риска развития ИБС и, как следствие, увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений [Небиеридзе Д.В. и др., 2016]. Было установлено, что повышение уровня ТГ в крови на 1 ммоль/л сопровождается повышением риска развития на ИБС на 32% у мужчин и на 76% у женщин [Austin M.A. et al., 1998].

Анализ корреляционной зависимости типов ВАД с линейными размерами и массой миокарда левого желудочка показал, что тип 1 ВАД с показателем ФВ имел умеренную обратную корреляцию ($R = -0,367$, $p = 0,001$), в то время как ни тип 2, ни тип 3 ВАД с показателем ФВ корреляционных связей не продемонстрировали. КСР имел умеренную прямую связь с типом 1 ВАД ($R = 0,31$, $p = 0,001$) и не имел с типом 2 и типом 3 ВАД. Также, было отмечено, что КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИММЛЖ не показали корреляционных связей с типами ВАД.

В исследовании HEAAL (2015) впервые были опубликованы результаты анализа прогностического значения вариабельности АД у пациентов с ХСН со сниженной ФВ, которые доказали влияние ВАД на неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз [Rossignol P. et al. 2015]. Одним из объяснений ухудшения прогноза является нарушение нейрогормональной регуляции, являющейся основным механизмом для формирования краткосрочного типа вариабельности АД, а также неспособностью сердечно-сосудистой системы обеспечивать адаптацию АД в условиях ХСН [Grassi G. et al. 2012].

Также в нашем исследовании была выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь типов ВАД с большинством шкал опросника SF-36, за исключением шкалы социальной активности, которая не коррелирует с показателями ВАД. Данный факт ухудшения КЖ пациентов с вариабельностью АД был замечен и описан в работе Е. В. Крохиной и соавт. (2006). Позже обратную корреляцию показателей СМАД с эмоциональным и физическим компонентом КЖ описал С.Г. Агеев и соавт. (2009).

Что касается уровней реактивной и личностной тревожности, они показали тесную корреляционную связь с двумя типами ВАД (типом 1 и типом 2), в то время как тип 3 не продемонстрировал значимых корреляционных изменений. Уровень депрессии показал корреляционную зависимость со всеми типами ВАД. В ранее опубликованных

исследованиях также отмечены более выраженные депрессия и тревожность у больных с АГ в сравнении с лицами, имеющими нормальное АД [Скибицкий А. В. и др., 2013; Будневский А. В. и др., 2014]. Эти результаты дают право предполагать, что симптомы тревоги различной степени выраженности и повышенная вариабельность АД могут утяжелять течение АГ, способствуя более высоким подъемам уровня как систолического, так и диастолического АД.

Через 12 месяцев был проведен второй этап исследования. Из 120 пациентов принявших участие в исследование, дальнейший этап обследования прошли 116. Изучение катанамнеза показало, что у 9 пациентов (7,76%) за прошедшие 12 месяцев, в разные сроки, произошел инфаркт миокарда. У 25 пациентов (21,55%), за тот же период, наблюдались симптомы впервые возникшей стенокардии напряжения, по поводу которой они обращались за медицинской помощью и проходили лечение в стационаре, кроме того 56 пациентов (48,27%) из 116, также обращались за медицинской помощью в различные ЛПУ, по поводу прогрессирования артериальной гипертензии и коррекции её лечения.

Сравнив полученные данные с особенностями ВАД, мы получили, что инфаркт миокарда перенесли 8 (6,9%) пациентов с типом 1 ВАД и лишь 1 (0,86%) пациент с типом 2 ВАД. Госпитализация по поводу впервые возникшей стенокардии в течении 12 месяцев чаще требовалась пациентам с типом 1 ВАД – в 16 случаях (13,8%), 7 (6,03%) пациентам с типом 2 ВАД и 2 пациентам (1,73%) – с типом 3 ВАД. Ухудшение течения АГ, которое потребовало коррекции лечения, наблюдалось у 24 пациентов (20,67 %) с типом 1 ВАД, 21 случай (18,1%) с типом 2 ВАД и в 13 случаях (11,21%) с типом 3 ВАД. Проанализировав данные, можно сказать, что наиболее прогностически неблагоприятным, связанным с риском развития неблагоприятных ССО, оказался тип 1 ВАД.

Помимо этого, проведенное исследование функционального состояния почек показало, что легкое снижение СКФ (89-60 мл/мин 1,73

м²) было обнаружено у 50 из 116 (43,1%) пациентов, умеренное снижение СКФ (59-30 мл/мин 1,73 м²) – у 58 (50%) пациентов. Также, на данном этапе, мы определили частоту встречаемости различных стадий ХБП в зависимости от типа ВАД. У пациентов с типом 1 ВАД в большинстве случаев преобладали стадии С2 и С3Б. Стадии С2 и С3А оказались характерными для пациентов с типом 2 ВАД. У пациентов с типом 3 ВАД стадии ХБП распределились практически одинаково, среди которых незначительное повышение можно было отметить для стадии С2.

Проведя сравнительный анализ полученных данные через 12 месяцев в сравнении с исходными, мы отметили, что у пациентов с типом 1 ВАД увеличилась частота встречаемости стадий С2, С3А и С3Б и уменьшилась частота встречаемости С1. Также, у пациентов с типом 2 ВАД, был отмечен рост частоты встречаемости стадий С1, С3А и С3Б через 12 месяцев, в то время как уменьшилась частота встречаемости стадии С2. Для пациентов с типом 3 ВАД характерным оказалось уменьшение частоты встречаемости стадий С1, С2 и С3Б, через 12 месяцев, а частота встречаемости стадии С3А не изменилась по сравнению с исходным уровнем.

Частота встречаемости стадий С3А и С3Б, в отдаленном периоде, увеличилась у пациентов с типом 1 ВАД, что делает этот тип прогностически неблагоприятным для развития снижения почечной функции, по сравнению с другими.

Проведенное исследование и полученные данные катанамнеза (наличие летального исхода от последствий инфаркта миокарда и инсульта отмечались в группе с типом 1 ВАД), показывают, что прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней у пациентов с повышением уровня САД при третьем измерении на 5 мм рт.ст и более по сравнению с первым, наиболее неблагоприятный по сравнению с двумя другими типами ВАД.

Принимая во внимание полученные результаты исследования, можно считать, что краткосрочная вариабельность АД является одним из важных критериев оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ. В ходе проведенной работы был выделен прогностически неблагоприятный тип вариабельности АД, который характеризуется увеличением систолического АД более 5 мм рт.ст. при 3-м измерении по отношению к 1-му. У пациентов этой группы выявлены наиболее низкие значения СКФ, что свидетельствует о более выраженном поражении почек при АГ, и, как следствие, ухудшении прогноза. Также у таких пациентов отмечалось повышение уровня тропонина Т, что является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, результаты исследования показывают целесообразность определения СКФ у пациентов с различными типами ВАД для скрининга ренальной дисфункции и оценки прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенного исследования были выделены следующие типы краткосрочной вариабельности АД у больных АГ: для типа 1 характерным было повышение САД более 5 мм рт.ст. в 3-м измерении по сравнению с 1-м. При 2-м типе значение САД в 1-м измерении было выше более чем на 5 мм рт.ст., чем при 3-м. К 3-му типу отнесены различия САД при повторных измерениях, не достигавшие 5 мм рт.ст.
2. У пациентов с 1-м типом ВАД выявлены наиболее низкие значения СКФ, что свидетельствует о более выраженном поражении почек при АГ.
3. У пациентов с повышенной вариабельностью АД отмечается более выраженные депрессия и тревожность по сравнению с пациентами, имевшими другие типы вариабельности АД, что сопровождается ухудшением у них качества жизни.
4. Нарастание АД от 1-го к 3-му измерению ассоциируется с повышением уровня тропонина Т, что является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.
5. Больные с повышенной вариабельностью АД нуждаются в мониторинговании функционального состояния почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проведение всем пациентам с АГ трехкратного измерения АД, с последующим определением типов ВАД для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентов.
2. Пациентам с повышенной (более 5 мм рт.ст.) разницей между 1-м и 3-м последовательным измерением АД, вне зависимости от абсолютных цифр АД, рекомендуется рассчитывать СКФ для раннего выявления стадии поражения почек.
3. Рекомендовано определение уровня тропонина Т пациентам с повышением систолического АД более 5 мм рт.ст. при 3-м измерении по отношению к 1-му для выявления больных с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом и решения вопроса о тактике дальнейшего лечения и наблюдения за пациентом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Следует изучить ВАД у различных категорий больных АГ с сопутствующей патологией (ХСН, ИБС, сахарным диабетом и др.)
2. Провести более длительное наблюдение (3-5 лет) за больными с различными типами ВАД для выявления их влияния на конечные точки (смертность, частоту ИМ, инсульта и др.)
3. Изучение влияния различных групп антигипертензивных препаратов на ВАД и динамическая оценка функции почек при лечении, с последующим составлением алгоритма ведения пациентов и подбора качественной комбинированной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев С.В. Особенности социально-психологических черт личности больных гипертонической болезнью / С.В. Агеев, В.М. Мануйлов, И.Г. Мосягин // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330, № 10. – С. 70-72.
2. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам / Т.Н. Тимофеева [и др.]. – Москва, 2009. – 12 с.
3. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы / С.А. Прибылов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 3. – С. 274-281.
4. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе / С.А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.
5. Арутюнов Г.П. Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертонией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики / Г.П. Арутюнов, Т.К. Чернявская // Качество жизни. Медицина. Болезни сердечно-сосудистой системы: Артериальная гипертония. – 2005. – № 3. – С. 2-7.
6. Арутюнов Г.П. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Клиническая Нефрология. – 2011. – № 1. – С. 52-57.
7. Батюшин М.М. Клиническая нефрология / М.М. Батюшин, П.Е. Повилайтите. – Элиста: Джангар, 2009. – 656 с.
8. Будневский А.В. Исследование психосоматических особенностей у больных гипертонической болезнью / А.В. Будневский, В.Т. Буларчук, Н.М. Семынина // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 178-182.

9. Горбунов В.М. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин / В.М. Горбунов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 98-104.
10. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления / В.М. Горбунов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8. – С. 810-818.
11. Демографический ежегодник России. 2015 // Статистический сборник Росстат. – Москва, 2015.
12. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – Вып. 3, № 28. – С. 5-22.
13. Дроздецкий С.И. Гипертония белого халата: безобидный феномен или притаившаяся опасность? / С.И. Дроздецкий, М.Е. Глотова, М.А. Дружилов // Кардиология. – 2006. – Т. 1. – С. 28-32.
14. Есаян А.М. Хроническая болезнь почек: факторы риска, раннее выявление, принципы антигипертензивной терапии / А.М. Есаян // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 18-25.
15. Иванова А.Е. Оценка результативности мер политики по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [Электронный ресурс] / А.Е. Иванова, С.Е. Головенкин, А.Ю. Михайлов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014 (37). – № 3. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/563/30/lang,ru/>
16. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью / А.О. Недошивин [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 1-7.
17. Калинина А.М. Научные доказательные факты профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в практическом здравоохранении (к 35-летию от начала исследования «Многофакторная профилактика

- ишемической болезни сердца среди неорганизованного населения»): 35 лет – 35 уроков / А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 14-23.
18. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 6. – С. 39-46.
 19. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов / А.А. Насыбуллина [и др.] // Практическая Медицина. – 2015. – Т. 2, № 88. – С. 46-49.
 20. Кобалава Ж.Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалд, М.А. Ефремовцева // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 95-103.
 21. Крохина Е.В. Качество жизни и гипертоническая болезнь / Е.В. Крохина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 34-35.
 22. Кутырина И.М. Возможности лечения почечной артериальной гипертонии. Качество жизни / И.М. Кутырин, М.Ю. Швецов // Медицина. – 2006. – Т. 4, № 15. – С. 78-89.
 23. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертонии / Н.А. Мухин [и др.] // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 13-19.
 24. Михин В.П. Динамика параметров variability сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне комплексной терапии препаратом Омакор / В.П. Михин, А.И. Швейнов, В.Г. Беленцова // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 2-2, № 19. – С. 55.
 25. Молекулярно-клеточные изменения при атеросклерозе / В.А. Аладинский [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – № 6. – С. 14-18.

26. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, четвертый пересмотр // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №4. – Прилож. 1.
27. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2012. – № 1. – С. 89-115.
28. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский кардиологический журнал. – 2001. – Т. 8, № 112. – С. 7-37.
29. Оптимизация антигипертензивной терапии с позиции коррекции повышенной вариабельности АД – дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Заключение Совета Экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии / И.Е. Чазова [и др.] // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – № 1. – С. 29-32.
30. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертонии / О.Д. Остроумова // Терапевтический архив. – 2012. – № 10. – С. 91-97.
31. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития инсульта при гипертонической болезни / О.Д. Остроумова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 45-50.
32. Повышение качества диагностики и лечения артериальной гипертензии и дислипидемий с целью снижения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (курский образовательный проект) / Д.В. Небиеридзе [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 3, № 19. – С. 59-65.

33. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии / Я.Р. Тимашева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 3. – С. 259-266 .
34. Поражение почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия). Руководство по артериальной гипертензии / Н.А. Мухин [и др.]. – Москва : Медиа Медика, 2005. – С. 265-288.
35. Прогностическое значение и пути коррекции вариабельности артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с осложненным течением гипертонической болезни / М.В. Беззубцева [и др.] // Лечебное дело. – 2015. – № 2. – С. 29-34.
36. Профилактика сердечно–сосудистых заболеваний: пути развития / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 3. – С. 5-8.
37. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 4-26.
38. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 1, № 105. – С. 7-94.
39. Связь вариабельности артериального давления с функцией почек у пациентов с артериальной гипертензией / А.Я. Кравченко [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 314-318.
40. Скибицкий А.В. Определение выраженности тревожно-депрессивных расстройств и оценка качества жизни у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией / А.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, В.В. Скибицкий // CardioСоматика. – 2013. – № S1. – С. 95.
41. Сочетания полиморфных маркеров генов молекул адгезии, хемокинов, их рецепторов и гена фактора роста эндотелия сосудов как

- потенциальные предикторы эссенциальной гипертензии / Э.Б. Имаева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 4 (70). – С. 24-27.
42. Стаценко М.Е. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на функциональное состояние почек и инсулинорезистентность у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Терапия.- 2016 - № 5. - С. 56-61.
43. Стаценко М.Е. Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Нефрология.- 2017- Т. 21, № 5 - С. 14-21.
44. Структурно-функциональные и вегетативные особенности состояния больных при стабильной артериальной гипертензии, ее маскированной форме и «Гипертензии белого халата» / А.П. Иванов [и др.] // Клиническая медицина. - 2015. - № 10. - С. 19-24.
45. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии: методические вопросы / А.Н. Рогоза [и др.]. – Москва, 1997. – 44 с.
46. Троицкая Е.А. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления / Е.А. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1. – С. 6-17.
47. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек / И.М. Кутырина [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, №. 9. – С. 69-76.
48. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Ю.Е. Ефремова [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 6-11.

49. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6, Прилож. 3.
50. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. – Ленинград : ЛенНИИ физической культуры, 1976. – 65 с.
51. Чазова И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. (Клинические рекомендации) / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 3-30.
52. Шальнова С.А. Тенденции снижения смертности от сердечно – сосудистых заболеваний в XXI веке / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 5-9.
53. Шишкин А.Н. Дисфункция эндотелия и микроальбуминурия. Клиническое значение и терапевтические подходы / А.Н. Шишкин // Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 193-199.
54. Электрофизиологические и биохимические маркеры повреждения миокарда при радиочастотной аблации наджелудочковых тахикардий у детей / Л.А. Бокерия [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – № 29. – С. 5-6.
55. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 7-13.
56. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 38. – P. 2224-2260.
57. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey [et al.] // Ann Intern Med. - 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604-612.

58. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall / G. Bilo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2058-2066.
59. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) / E.M. Antman [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 588-636.
60. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents / L.K. Newby [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 23. – P. 2427-2463.
61. Alpert J.S. Myocardial Infarction redefined – A consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction / J.S. Alpert, K. Thygesen // *JACC.* – 2000. – Vol. 36. – P. 959-969.
62. Andersen K.F. Sympathetic overactivity in uremia detected by 123I-MIBG scintigraphy / K.F. Andersen, L.H. Enevoldsen // *Clin. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 33, № 11. – P. 790-791.
63. Anemia for Risk Assessment of Patients with Acute Coronary Syndromes / N. Meneveau [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – P. 442-447.
64. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans / G. Mancina [et al.] // *Hypertension.* – 1986. – Vol. 8, № 2. – P. 147-153.
65. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: the early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study) / V. Kotsis [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 219, № 1. – P. 194-199.

66. Arterial stiffness and 24h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: The early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study) / V. Kotsis [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219, № 1. – P. 194-199.
67. Austin M.A. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor / M.A. Austin, J.E. Hokanson, K.L. Edwards // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 7B-12B.
68. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects / A. Tatasciore [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50, № 2. – P. 325-332.
69. Bader F.M. Insights into cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure / F.M. Bader, N. Attallah // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 203-208.
70. Baseline Cardiovascular Characteristics of Adult Patients with Chronic Kidney Disease from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD) / H. Kim [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 231-239.
71. Basu S. Social Epidemiology of Hypertension in Middle – Income Countries: Determinants of Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control in the WHO SAGE Study / S. Basu, C. Millett // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62. – P. 18-26.
72. Baumwart R. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / R. Baumwart, J. Orvalho, K. Meurs // *Am. J. Vet. Res.* – 2007. – Vol. 69, № 5. – P. 524-528.
73. Björklund K. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men / K. Björklund, L. Lind, B. Zethelius // *J. Hypertension*. – 2004. – Vol. 22. – P. 1691-1697.

74. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) / R. Sega [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39, № 2, Pt. 2. – P. 710-714.
75. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome / K. Stolarz-Skrzypek [et al.] // *Hypertens. Res. Official J. Japanes Soc. Hyperten.* – 2010. – Vol. 33, № 8. – P. 757-766.
76. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of endorgan damage in rats / C.Y. Miao [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24, № 6. – P.1125-1135.
77. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study / A.K. Cheung [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 2380-2389.
78. Cardiac troponins and chronic kidney disease, what do we know? / B. Quiroga [et al.] // *Intern. J. of Cardiovascular Research*. – 2013. – Vol. 2, № 5. – P. 116-119.
79. Cardio-renal syndromes: report from consensus conference of acute dialysis quality initiative / C. Ronco [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 703-711.
80. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate / M. Rahman [et al.] // *Ann. Intern. Med.* -2006. – Vol. 144, № 3. – P. 172-180.
81. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, № 13. – P. 1296-1305.
82. Circadian blood pressure changes in patients with chronic renal insufficiency: a prospective study / M. Timio [et al.] // *Ren Fail.* – 1993. – Vol. 5, № 2. – P. 231-237.

83. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int (Suppl.)*. - 2013. - № 3. - P. 1-150.
84. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin / A. Palazzuoli [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2014. – Vol. 19. – P. 267-284.
85. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial / P.W. De Leeuw [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 2459-2464.
86. Covic A. Ambulatory blood pressure monitoring in nephrology: focus on BP variability / A. Covic, D.J. Goldsmith // *J. Nephrol.* – 1999. - Vol. 12, № 4. – P. 220-229.
87. Cuspidi C. Seasonal variations in blood pressure: a complex phenomenon / C. Cuspidi, J.P. Ochoa, G. Parati // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 315-320.
88. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study / M. Kikuya [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1045-1050.
89. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P.1945-1953.
90. Dolan E. Blood pressure variability. Clarity for clinical practice / E. Dolan, E. O'Brien // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 179-181.
91. Effects of individual physician–level and practice–level financial incentives on hypertension care: a randomized trial / L.A. Petersen [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 1042.
92. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group / A. Zanchetti [et al.] // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1149-1159.

93. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke / P.M. Rothwell [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 469-480.
94. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635-1701.
95. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction / R. Labugger [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 11. – P.1221-1226.
96. Foley R.N. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study / R.N. Foley, C. Wang, A.J. Collins // *Mayo Clin. Proc.* – 2005. – Vol. 80. – P. 1270-1277.
97. Gaze D.C. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance / D.C. Gaz, P.O. Collinson // *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 349-355.
98. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants / G. Danaei [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 568-577.
99. Global status report on noncommunicable diseases. – Geneva : World Health Organization, 2014.
100. Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome / A.G. Norden [et al.] // *Kidney int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 1885-1892.

101. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults / P.K. Whelton [et al.] // J. of the Amer. College of Cardiology. – 2017. – P. 22.
102. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – № 25. – P. 1105-1187.
103. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions / H. Reinecke [et al.] // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 2142-2150.
104. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease – the Framingham study: a 34-year follow up / D.R. Gagnon [et al.] // Amer. Heart J. – 1994. – Vol. 127. – P. 674-682.
105. High Sensitive Cardiac Troponin T as an Early Biochemical Signature for Clinical and Subclinical Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / L. Stephen [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 16. – P. 1494-1505.
106. High-sensitive cardiac troponin, NT-proBNP, hFABP and copeptin levels in relation to glomerular filtration rates and a medical record of cardiovascular disease / C. Bjurman [et al.] // Clin. biochem. – 2015. – Vol. 48. – P. 302-307.
107. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension / W. John [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – P. 825-833.
108. Impact of systolic blood pressure on visit-to-visit blood pressure variability in middle-aged and elderly people / S.H. Chen [et al.] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 219-223.
109. Improved blood pressure control associated with a large – scale hypertension program / M.G. Jaffe [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 7. – P. 699.

110. Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: Insights from the HEAAL study / P. Rossignol [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 187. – P. 183-189.
111. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome / C. de Filippi [et al.] // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 1342-1351.
112. Kanderian A.S. Cardiac troponins and chronic kidney disease / A.S. Kanderian, G.S. Francis // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1112-1114.
113. Kazuomi K. Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target? / K. Kazuomi // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 485-486.
114. Kikuya M. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities: The Ohasama Study / M. Kikuya, A. Hozawa, T. Ohokubo // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 901-906.
115. Kovesdy C.P. Hypertension in chronic kidney disease after the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: targets, treatment and current uncertainties / C.P. Kovesdy // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 219-223.
116. Lawes C.M. International Society of Hypertension: Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 / C.M. Lawes, S. Vander Hoom, A. Rodgers // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371, № 9623. – P. 1513-1518.
117. Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice / G. Mancia, M. Di Rienzo, G. Parati // *Hypertension.* – 1993. – Vol. 21. – P. 510-524.
118. Mancia G. The role of blood pressure variability in endorgan damage / G. Mancia, G. Parati // *J. Hyper. Supp. Official J. Intern. Soc. Hyperten.* – 2003. – Vol. 21, № 6. – P. 17-23.

119. Matsuzawa Y. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment / Y. Matsuzawa, A. Lerman // *Coron. Artery Dis.* – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 713-724.
120. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension / Y. Matsui [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 1087-1093.
121. Mena L. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability / L. Mena, S. Pintos, N.V. Queipo // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 505-511.
122. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients / K. Kario [et al.] // *Hypertens Res. Official J. Japanes Soc. Hyperten.* – 2006. – Vol. 29, № 8. – P. 581-587.
123. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study / K. Kario [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 10. – P. 1401-1406.
124. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update / F. Levi [et al.] // *Europ. J. of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.* – 2009. – Vol. 16. – P. 333-350.
125. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases / A.H. Wu [et al.] // *Clin Chem.* – 1999. – Vol. 45, № 7. – P. 1104-1121.
126. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. 1-266.
127. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability / J. Conway [et al.] // *J. Hypertens.* – 1984. – Vol. 2, № 2. – P. 203-208.
128. On behalf of the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial

- infarction / K. Thygesen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 20. – P.2525-2538.
129. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension / G. Parati, A. Faini, M. Valentini // *Curr. Hypertens Rep.* – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 199-204.
130. Parati G. Clinical relevance of day-by-day blood pressure and heart rate variability: new information from home selfmeasurements / G. Parati, G. Bilo // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52, № 6. – P.1006-1008.
131. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An uptodate / L. Di Lullo [et al.] // *Indian Heart J.* – 2017. – Vol. 69, № 2. – P.255-265.
132. Point of care assessment of cardiac troponin T level in CKD patients with chest symptom / M. Iwasaki [et al.] // *Ren. Fail.* – 2017. – Vol. 39, № 1. – P. 166-172.
133. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study / M. Matsubara [et al.] // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36, № 5. – P. 901-906.
134. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients with Hypertension and Diabetes / G. Parati [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36. – P. 312-324.
135. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients / S.D. Pierdomenico [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22. – P. 842-847
136. Prognostic value of highly sensitive troponin T on cardiac events in patients with chronic kidney disease not on dialysis / M. Hasegawa [et al.] // *Heart Vessels.* – 2013. – Vol. 28. – P. 473-479.
137. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations / T.W. Hansen [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 1049-1057.

138. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study / J.K. Johansson [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 212-218.
139. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end stage renal disease: a meta-analysis / N.A. Khan [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3088.
140. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7. – P. 79-108.
141. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability / M. Eto [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. 991-998.
142. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study / D. Sander [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 13. – P. 1536-1541.
143. Renal function and intensive lowering of blood pressure in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial / P.W. De Leeuw [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13, № 9. – P. 2213-2222.
144. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study / L.M. Ruilope [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12 № 2. – P. 218-225.
145. Rodrigues M. Microalbuminuria in non diabetic population as an marker of nephropathy / M. Rodrigues, C. B. Dias // *J. Bras. Nefrol.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 203-208.
146. Rosenthal T. Seasonal Variations in Blood Pressure / T. Rosenthal // *Am. J. Geriatric Cardiology*. – 2004. – Vol. 13, № 5. – P. 267-272.
147. Segura J. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment / J. Segura, L.M. Ruilope, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, № 9. – P. 1635-1639.

148. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal / G. Parati [et al.] // Hypertension. – 1995. – Vol. 25, № 6. – P. 1276-1286.
149. Stergiou G.S. Home monitoring is the optimal method for assessing blood pressure variability / G.S. Stergiou, E.G. Nasothimiou // Hypertens. Res. Official J. Japanes Soc. Hyperten. – 2011. – Vol. 34, № 12. – P. 1246-1248.
150. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population / E. Pringle [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21, № 12. – P. 2251-2257.
151. Takahama H. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets / H. Takahama, M. Kitakaze. // Amer. J. of Physiology, Heart and Circulatory. – 2017. – Vol. 313, № 4. – P. 715-721.
152. Tamura K. Day-by-day home measured blood pressure variability: another important factor in hypertension with diabetic nephropathy? / K. Tamura, K. Azushima, S. Umemura. // Hypertens. Res. Official J. Japanes Soc. Hyperten. – 2011. – Vol. 34, № 12. – P. 1249-1250.
153. The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function / T. Kawai [et al.] // Hypertens. Res. Official J. Japanes Soc. Hyperten. – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 239-243.
154. Third Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 16. – P. 2020-2035.
155. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients / E. Manios [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27, № 11. – P. 2244-2248.
156. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications / G. Grassi [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 333-338.

157. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex / A.G. Katrukha [et al.] // Clin. Chem. – 1997. – Vol. 43. – P. 1379-1385.
158. Use troponin T, creatine kinase and its isoform to monitor myocardial injury during radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia / K.G. Shyu [et. al.] // Cardiology. – 1996. – № 87. – P. 392-395.
159. Veloudi P. Methodological factors affecting quantification of blood pressure variability: a scoping review [электронный ресурс] / P. Veloudi, J.E. Sharman // J. of hypertension. – 2017. – Режим доступа: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29176390>
160. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and outcomes in hemodialysis / T.I. Chang [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 18-24.
161. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is correlated with diabetic nephropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes / H. Okada [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 220, № 1. – P. 155-159.
162. Wang A.Y. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease / A.Y. Wang, K.N. Lai // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 1643-1652.
163. Ware J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller. – Boston : Health Institute, New England Medical Center, 1994. – 238 p.
164. Within-visit blood pressure variability: relevant factors in the general population / J.H. Shin [et al.] // J. of Human Hypertension. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 328-334.
165. World Health Organization. Prevention and control of noncommunicable diseases: Guidelines for primary health care in low resource settings. – Geneva : World Health Organization, 2012.
166. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / P.M. Kearney [et al.] // J. of Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 11-19.

167. Zung W.W. A Self-Rating Depression Scale / W.W. Zung // Arch. Gen. Psychiatry. – 1965. – Vol. 12. – P. 63-70.