

ЧЕРНЫХ АННА АЛЕКСАНДРОВНА

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж - 2018 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения российской федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: **Кравченко Андрей Яковлевич**

доктор медицинских наук , доцент

Официальные оппоненты: **Прибылов Сергей Александрович**

доктор медицинских наук, профессор,
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Курский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
заведующий кафедрой внутренних
болезней ФПО.

Мирсаева Гульчагра Ханифовна, доктор
медицинских наук, профессор, федеральное
государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Башкирский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
заведующая кафедрой факультетской
терапии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «24» апреля 2018 года в ____ часов на заседании
диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.
Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



А. Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 АГ, 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 проблемы. В последние годы все больший интерес исследователей привлекает изучение 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 литературных данных нет упоминания о том, что оценивалась особенность краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД у больных гипертонической болезнью. Не проводилась сравнительная оценка скорости клубочковой фильтрации у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью артериального давления. Не были проанализированы факторы риска, способствующие нарушению функций почек у пациентов с вариабельностью артериального давления.

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 и задачи исследования

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

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.

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 психоэмоциональный 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 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).

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, 3 из которых - в изданиях, рекомендованных 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных, дизайн исследования. 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; эссенциальный характер артериальной гипертензии (гипертонической болезни I-II стадии). Средний возраст пациентов составил $58,7 \pm 15$ лет), из них женщин – 62 (51,7%) и мужчин – 58 (48,3%); 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%). ХСН I ФК (по NYHA) отмечалась у 91 (75,84%) пациента, а II ФК - у 15 (12,5%).

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 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 подтверждается подписанным письменным информированным согласием на участие в исследовании, в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ.

Методы исследования: Всем пациентам проводилось измерение АД 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. АД определялось методом Короткова посредством электронного сфигмоманометра AND UA-787. Все измерения проводились в одно и то же время с 9:00 до 10:00. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили у всех пациентов в начале исследования с применением аппарата ИАД-01-1 «Валента» (Россия, Санкт-Петербург) в течение 24-х часов. Для исключения предшествующей почечной патологии все пациенты были консультированы урологом, анализировались данные анамнеза, общего анализа мочи, ультразвукового исследования почек. 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. Исследование проводилось с использованием биохимического анализатора Biolyzer 600 (Германия) и тест-систем Randox (Япония). У всех пациентов также исследовали концентрацию Тропонина Т (ТнТ) крови. Взятие образцов крови осуществлялось в течение 4–48 ч от момента поступления в стационар. Минимально детектируемый уровень (LOD) для ТнТ составляет 0,01 нг/мл. Для интерпретации результатов исследования тропонина («норма или патология») использовался клинически значимый пороговый уровень (cut-off), составляющий 0,1 нг/мл. Указанный пороговый уровень является верхним референсным пределом (в.р.п.), учитывающим аналитическую погрешность, сопоставимый в различных лабораториях. Концентрацию тропонина измеряли тест-системой

ElecsysRTroponinT Stat на автоматическом анализаторе «Elecsys 2010» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Функциональное состояние почек оценивалось на основании данных определения в плазме концентраций креатинина и по результатам расчета СКФ по формуле CKD-EPI (2009 г., в модификации 2011 г.), согласно рекомендациями National Kidney Foundation (NKF). Данная формула является наиболее актуальной на сегодняшний день и наиболее достоверно помогает выявить даже легкую степень нарушения функции почек. Оценка качества жизни (КЖ) пациентов проводилась с использованием опросника SF-36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey). Психо-эмоциональный статус оценивался с помощью шкалы самооценки уровня тревожности Спилбергера-Ханина, шкалы оценки уровня депрессии Цунге (в адаптации Т. И. Балашовой). Всем больным, принявшим участие в исследовании, было предложено пройти повторное исследование через 12 месяцев.

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.

Методы статистической обработки: База данных обследованных пациентов создана с применением таблиц Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка материалов проводилась в программе STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA) непараметрическими методами. Описательная статистика представлена медианой и интерквартильным размахом. Оценку различий между группами в двух независимых группах осуществляли с помощью критерия Mann-Whitney. При сопоставлении нескольких независимых групп использовали ранговый метод Kruskal — Wallis. Достоверность различий по результатам, измеренным в разные моменты времени у одних и тех же пациентов, определяли по методу Вилкоксона или методу Фридмана. Окончательные расчеты групповых различий при

дисперсионном анализе основывались на ранговых оценках. Корреляционные связи между измеряемыми переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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%)

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 измерении - в 4,16% случаев и повышение значения САД при 2-м измерении и отсутствие изменения в 3-м измерении - в 1,67% случаев.

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%.

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

Изучение взаимосвязи типов ВАД с показателями СМАД. По результатам полученным при суточном мониторингировании артериального давления (СМАД) в когорте больных АГ (n=120) установлено, что среднесуточный уровень систолического артериального давления (САД) составил 147 мм рт.ст., среднесуточный уровень диастолического артериального давления (ДАД) – 85 мм рт.ст., среднесуточный уровень среднего АД – 117 мм рт. ст., среднесуточное пульсовое артериальное давление (ПАД) – 59 мм рт. ст.

Таблица 1.

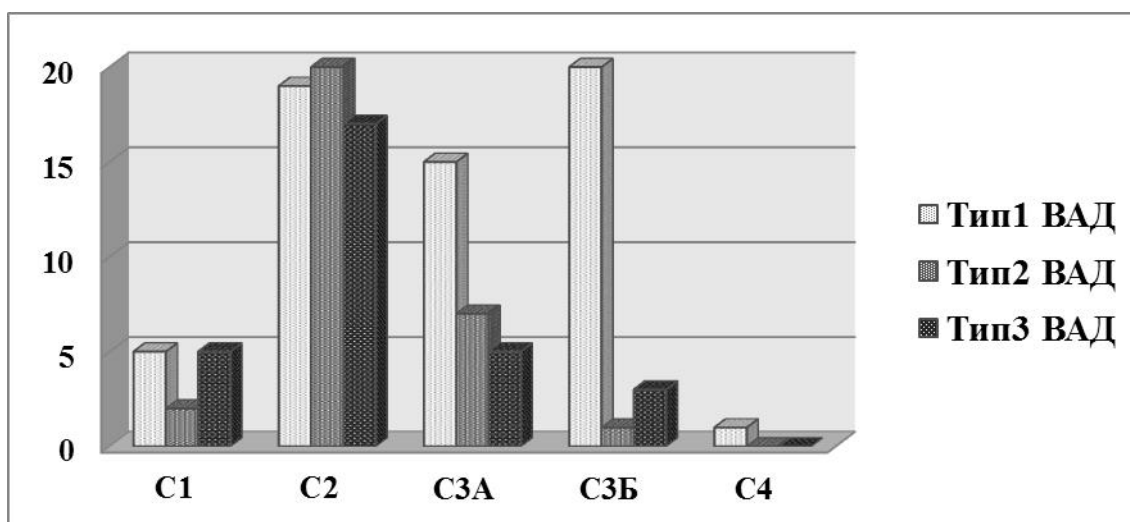
Результаты исследования корреляционной взаимосвязи некоторых показателей СМАД и выделенных типов ВАД.

Показатели СМАД Показатели трехкратного измерения АД	СрСАД за дневной период		Вариабельность САД за день		Среднесуточное САД		Вариабельность САД 24ч	
	R	p	R	p	R	p	R	p
	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: СрСАД- Средний САД; САД- Систолическое АД. 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. САД ₁ – Показатель систолического АД за 1 измерение. САД ₂ - Показатель систолического АД за 2 измерение. САД ₃ - Показатель систолического АД за 3 измерение. *-Показатель САД у пациентов с типом 1ВАД.								

** - Показатель САД у пациентов с типом 2В АД.
 *** - Показатель САД у пациентов с типом 3В АД.

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

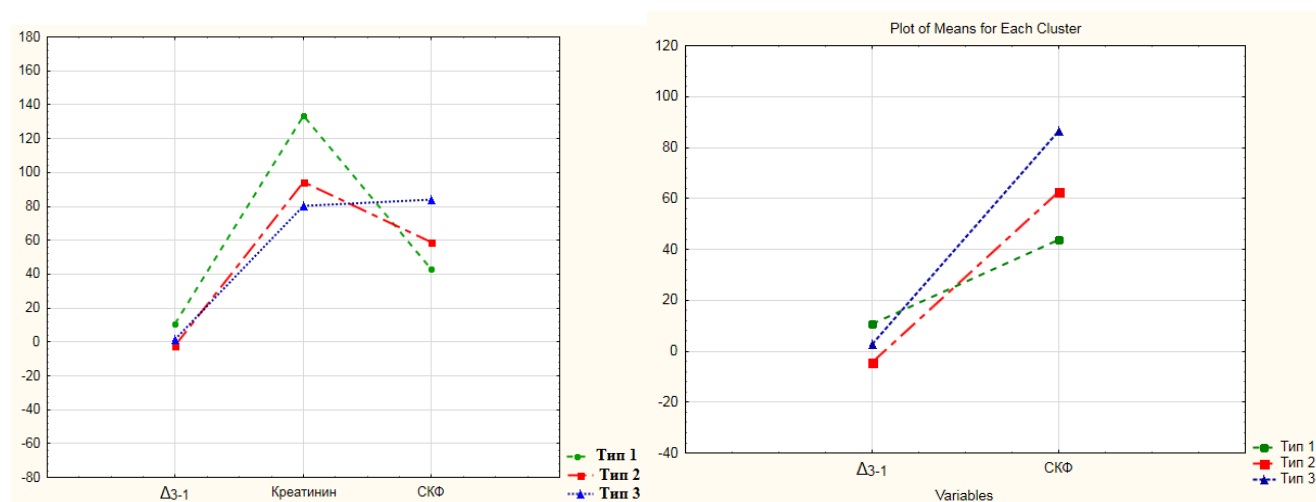
Исследование взаимосвязи типов В АД с функцией почек. По результатам анализа проведенного лабораторного исследования у обследованных больных с АГ и, согласно стратификации факторов сердечно-сосудистого риска (Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC 2013), легкое повышение концентрации 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%). 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. 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 В АД. Стадии С3А и С3Б чаще встречались у пациентов с типом 1 В АД – в 25% и 33,34% случаев соответственно, чем у пациентов с другими типами В АД ($p < 0,001$). 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 В АД была зарегистрирована стадия С4 (рис.1)



Примечание: 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. 1 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 СЗБ (рис.2).



Примечание: $\Delta 3-1$ - 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.2 Графики взаимосвязи типов ВАД с показателями креатинина крови и 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.2).

Таблица 2.

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

Типы ВАД	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
*Примечание: 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.								

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 типа 1 ВАД и уровня ТнТ является прямой слабой ($R= 0,48$ при $p= 0,0021$), в то время как взаимосвязь между типами 2 и 3 ВАД с ТнТ практически не была выявлена. Также 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 цифры тропонина Т 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.

Исследование взаимосвязи типов ВАД с уровнем качества жизни и психоэмоционального статуса. Результаты корреляционного анализа типа 1 ВАД установило наличие умеренной отрицательной связи с уровнем физического функционирования ($R=-0,56$, $p<0,001$), с уровнем ролевого физического функционирования ($R=-0,48$, $p<0,001$), выраженности боли ($R=-0,59$, $p<0,001$), общего здоровья ($R=-0,58$, $p<0,001$), жизненной активности ($R=-0,52$, $p<0,001$) и слабой обратной корреляции с уровнем ролевого эмоционального функционирования ($R=-0,43$, $p<0,001$) и психического здоровья ($R=-0,41$, $p<0,001$). Анализ взаимосвязи Типа 2 ВАД показал наличие умеренной отрицательной связи также с уровнем физического функционирования ($R=-0,50$, $p<0,001$), с уровнем ролевого физического функционирования ($R=-0,52$, $p<0,001$) и ролевого эмоционального функционирования ($R=-0,55$, $p<0,001$), а также наличие слабой обратной корреляции с уровнем психического здоровья ($R=-0,38$, $p<0,001$) выраженности боли ($R=-0,42$, $p<0,001$), общего здоровья ($R=-0,46$, $p<0,001$) и жизненной активности ($R=-0,36$, $p<0,001$). Взаимосвязь Типа 3 ВАД и показателей качества жизни продемонстрировал слабую отрицательную взаимосвязь со всеми показателями: с уровнем физического функционирования ($R=-0,37$, $p<0,001$), с уровнем ролевого физического функционирования ($R=-0,40$, $p<0,001$), выраженности боли ($R=-0,35$, $p<0,001$), общего здоровья ($R=-0,36$, $p<0,001$), жизненной активности ($R=-0,41$, $p<0,001$), с уровнем ролевого эмоционального функционирования ($R=-0,39$, $p<0,001$) и психического здоровья ($R=-0,42$, $p<0,001$).

При оценке корреляционных связей типов ВАД и психоэмоционального фона выявлена тесная прямая корреляция типа 1 ВАД с ($R=0,7$, $p<0,001$), личностной ($R=0,69$, $p<0,001$) тревожности 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.

Отдаленные результаты наблюдения больных. 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 ухудшения 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%) ухудшения течения АГ.

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%).

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание полученные результаты исследования, можно с уверенностью предположить, что краткосрочная вариабельность АД является одним из важных критериев оценки 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.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Черных А.А. Прогнозирование риска почечной дисфункции при вариабельности артериального давления. / А. А. Черных, А.Я. Кравченко // Молодой ученый. – 2014. – Т.13, №72. – С. 94–99.
2. Кравченко А.Я. Особенности вариабельности артериального давления у лиц молодого возраста. / А.Я. Кравченко, П.В. Манохин, А.А. Черных // Сборник научных трудов: Теоретические и прикладные вопросы науки и образования сборник по материалам Международной научно-практической конференции: в 16 частях. 31.01.2015. Тамбов. – 2015. – С. 74–77.
3. Изучение взаимосвязи краткосрочной вариабельности АД с массой тела у больных артериальной гипертензией. / А.Я. Кравченко, А.А. Черных, Е.Н. Алферова, Р.Е. Токмачев // Научный альманах. – 2015. – Т. 3, № 5. – С. 139–144.
4. Кравченко А.Я. Влияние краткосрочной вариабельности артериального давления на качество жизни пациента. /А.Я. Кравченко, А.А. Черных // Российский национальный конгресс кардиологов. Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. Москва. – 2015. – С. 358.
5. **Кравченко А.Я. Вариабельность артериального давления и функция почек. /А.Я. Кравченко, А.А. Черных, А.В. Будневский // Клиническая медицина. – 2016; Т. 94, № 4. – С. 245–249.**
6. Кравченко А.Я. Изучение связи краткосрочной вариабельности артериального давления и уровня тревожности пациента. / А.Я. Кравченко, А.А. Черных, А.В. Будневский // V Международный форум кардиологов и терапевтов. Москва, 2016 – С. 99–100.
7. Кравченко А.Я. Вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела. / А.Я. Кравченко, А.А.

Черных, А.В. Будневский // V Международный форум кардиологов и терапевтов. Москва, 2016 – С. 100.

8. Черных А.А. Взаимосвязь краткосрочной вариабельности артериального давления и уровня креатинина у больных артериальной гипертензией. / А.А. Черных // XII Международная научно-практическая конференция «Теоретические и практические проблемы развития современной науки». Махачкала. – 2016. – С123–124.

9. Черных А.А. Связь краткосрочной вариабельности артериального давления с антропометрическими характеристиками больных артериальной гипертензией / А.А. Черных, А.Я. Кравченко, Е.Н. Алферова // Лечащий Врач. – 2017. – № 2. – С.14–15.

10. Влияние вариабельности артериального давления на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией. / А.А. Черных, А.Я. Кравченко, А.В. Будневский // X Юбилейная международная конференция «Профилактическая кардиология 2017». Москва. – 2017. – С.58.

11. Связь вариабельности артериального давления с функцией почек у пациентов с артериальной гипертензией. / А.Я. Кравченко, А.А. Черных, А.В. Будневский, А.В. Чернов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2017. – Т.16, № 2. – С. 314–318.

12. Relationship between within-visit blood pressure variability and kidney function in patients with arterial hypertension / A.Y. Kravchenko, A.A. Chernykh, A.V. Budnevsky, E.S. Ovsyannikov, A.V. Chernov, A.A. Feskova // International Journal of Biomedicine (IJBM). – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 91–95.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$\Delta 3-1$ – разница АД между 3-м и 1-м измерениями

SF-36 – Study-Short Form

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВАД – вариабельность артериального давления

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

Кр – креатинин

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХС – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая система

ТнТ – тропонин Т

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография