

УДК 616.12-008.46

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

О.В. Трошенькина, А.М. Шутов,
В.А. Серов, А.А. Страхов

Ульяновский государственный университет

Несмотря на частое сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) с хронической болезнью почек (ХБП), остаются недостаточно изученными особенности циркадного ритма АД у больных ХСН, ассоциированной с ХБП. Обследовано 180 больных ХСН. У 86 пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была выше 60 мл/мин/1,73 м², умеренное снижение СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м² выявлено у 57 больных, у 37 больных отмечалось выраженное снижение СКФ – ниже 45 мл/мин/1,73 м². Выявлена корреляция степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД со СКФ. Проведение многофакторного регрессионного анализа подтвердило независимую связь между снижением СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² и СНС САД и ДАД. Результаты исследования свидетельствуют о существенных нарушениях суточного ритма АД у больных ХСН, ассоциированной с ХБП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, циркадный ритм АД.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность является одной из наиболее значимых медицинских, экономических и социальных проблем XXI века. Она также является одной из основных причин смертности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты исследования «ЭПОХА» показали, что артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России и диагностируется у 87,2 % больных ХСН [1]. У многих больных ХСН ассоциирована с хронической болезнью почек (ХБП). Даже умеренное снижение функции почек приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² наблюдается у 9,2–71,2 % больных ХСН [12, 16, 22]. Недостаточная информированность практических врачей о частоте и клинических особенностях кардиоренальных взаимоотношений при хронической сердечной недостаточности ведет к гиподиагностике хронической болезни почек у этой категории больных, что в свою очередь оказывает негативное влияние на качество лечения и прогноз.

Исследования, проведенные в последние годы, показали большое прогностическое значение изменений показателей суточного мониторирования артериального давления для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недостаточное снижение артериального давления в ночное время негативно влияет на функцию и морфологию органов-мишеней. Особенно значительно возрастает риск сердечно-сосудистых событий при недостаточном ночном снижении артериального давления у больных с нарушением функции почек. У больных с ХБП чаще наблюдается систолическая АГ [3, 5]. Риск развития нефропатии у больных АГ и быстрота прогрессирования поражения почек при ХБП связаны с уровнем артериального давления (АД). Адекватная антигипертензивная терапия обладает доказанным нефропротективным действием [9, 25]. Недостаточное ночное снижение АД ведет к повышению нагрузки давлением и способствует прогрессированию поражения как сердечно-сосудистой системы, так и почек.

В настоящее время суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

широко используется для диагностики и подбора медикаментозной терапии у больных с артериальной гипертензией. В то же время роль суточного мониторирования артериального давления недостаточно изучена при хронической сердечной недостаточности, распространенность которой постоянно растет, и практически отсутствуют данные о характере суточного профиля артериального давления при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с хронической болезнью почек, которая составляет около одной трети от общей распространенности ХСН.

Цель исследования. Изучение суточного профиля АД у больных ХСН в зависимости от функционального состояния почек.

Материалы и методы. Обследовано 180 больных ХСН (93 мужчины и 87 женщин). Средний возраст больных составил $56,6 \pm 10,8$ года. У 22 пациентов был диагностирован I функциональный класс (ФК), у 113 – II и у 45 – III ФК ХСН. Причинами ХСН являлись: гипертоническая болезнь (ГБ) – у 59 больных, ИБС – у 3, сочетание ИБС и ГБ – у 118.

Суточное мониторирование АД проводилось осциллометрическим методом в течение 24 ч с интервалом измерения 15/30 мин день/ночь на аппаратах CardioTens (Meditech, Венгрия), МнСДП-2 и МнСДП-3 ВРLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивали средние величины систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) артериального давления, индексы «нагрузки давлением», вариабельность АД за период бодрствования и сна, а также степень ночного снижения (СНС) АД. Суточный профиль АД оценивали по СНС САД и ДАД с использованием традиционных критериев определения двухфазного ритма [2]. Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле MDRD, ХБП диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002 [18]. Третья стадия ХБП была разделена на 2 подгруппы согласно рекомендациям NICE [14]. В зависимости от функционального состояния почек пациенты были разделены на 3 группы. У 86 пациентов СКФ была выше $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ – 1 группа, умеренное снижение СКФ от 45 до

$59 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ выявлено у 57 больных – 2 группа исследуемых, у 37 больных отмечалось выраженное снижение СКФ – ниже $45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ – 3 группа.

Результаты исследования статистически обработаны с применением компьютерного пакета Statistica v.6,0: определялись средние значения показателей, стандартное отклонение, достоверность различий определяли в зависимости от типа распределения по t-критерию Стьюдента или критерию Манна-Уитни для независимых выборок, χ^2 (с поправкой Yates). Проводился однофакторный корреляционный анализ и многофакторный регрессионный анализ. Показатели представлены как $M \pm SD$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Снижение СКФ было ассоциировано с увеличением возраста больных ХСН. Гендерных различий между больными ХСН с сохранной и сниженной функцией почек не было, однако во второй группе мужчин было больше, чем в третьей.

Величины офисного систолического и диастолического АД у больных всех трех групп достоверно не отличались. При анализе показателей СМАД между группами больных не выявлено различий в уровне среднесуточного САД и ПАД, среднесуточных индексов времени и площади гипертонии САД. В группе больных ХСН с выраженным снижением СКФ среднесуточные значения ДАД были ниже, чем в других группах, в основном за счет дневных показателей. При снижении СКФ отмечалась тенденция к снижению среднесуточных значений САД, ДАД и индексов «нагрузки давлением» САД и ДАД, а также росту ПАД. При отдельном анализе показателей СМАД в дневные и ночные часы можно отметить, что снижение СКФ сопровождалось тенденцией к снижению САД в дневное время при увеличении САД в ночное время. Диастолическое АД при снижении СКФ имело тенденцию к снижению как в дневное, так и в ночное время.

Во всех трех группах чаще выявлялась систолическая артериальная гипертония. Стабильная систолическая артериальная гипертония (индекс времени САД > 50 %) диагностирована у

53,3 % больных ХСН с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², 45 % больных ХСН с умеренным снижением СКФ и 53,8 % больных ХСН с выраженным снижением СКФ (p > 0,05).

Значительные различия выявлены в степени ночного снижения как систолического, так и диастолического АД у больных ХСН с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (рис. 1).

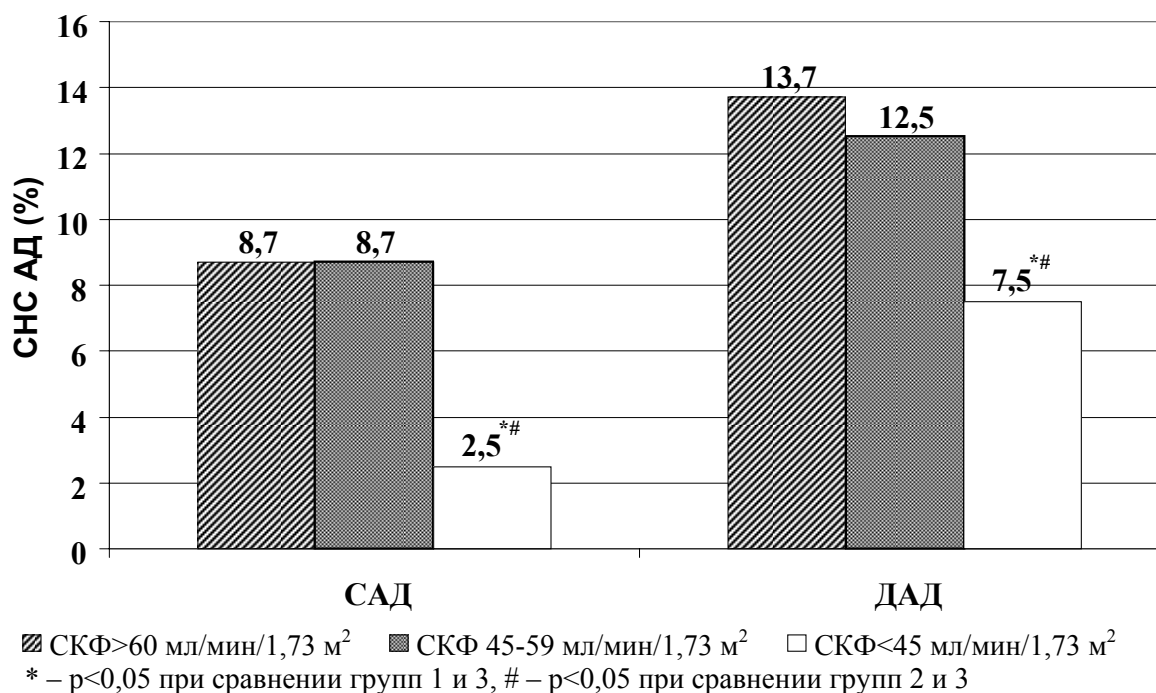


Рис. 1. Степень ночного снижения АД у больных ХСН в зависимости от СКФ

Если при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² больные со степенью ночного снижения САД ≥ 10 % составляли 50 %, при умеренном снижении СКФ – 47,5 %, то при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (3 группа) они составляли только 19,2 % (при сравнении 1 и 3 групп $\chi^2=5,9$, p=0,02, при сравнении 2 и 3 групп $\chi^2=4,3$, p=0,04). Суточный профиль ДАД у больных 3 группы также имел существенные отличия: если при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² преобладали больные со степенью ночного снижения ДАД ≥ 10 %, (65 % пациентов), при умеренном снижении СКФ таких больных было 60 %, то при выраженном снижении СКФ – 38,5 % (при сравнении 1 и 3 групп $\chi^2=4,2$, p=0,04, при сравнении 2 и 3 групп $\chi^2=2,1$, p=0,1).

Выявлена корреляция СНС САД и ДАД с СКФ (R=0,21, p=0,02 и R=0,23, p=0,009 соответственно), возрастом больных ХСН (R=-0,35, p<0,001 и R=-0,28, p=0,002 соответственно), уровнем гемоглобина (R=0,21, p<0,05 и R=0,25, p=0,02 соответственно) и индексом

массы миокарда левого желудочка (R=-0,24, p<0,05 и R=-0,29, p=0,02, соответственно). Проведение многофакторного регрессионного анализа подтвердило независимую связь между снижением СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² и СНС САД и ДАД (p=0,02 и p=0,04 соответственно).

Известно, что при ХБП увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности наблюдается даже при умеренном снижении функции почек [3]. Особенно значительно возрастает риск сердечно-сосудистых событий при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м². Так, число госпитализаций по поводу ИБС, ХСН, ишемического инсульта и атеросклероза периферических артерий при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² увеличивается в 1,4 раза, при СКФ 44–30 мл/мин/1,73 м² – в 2 раза, при СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м² – в 2,8 раза, при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² – в 3,4 раза [5].

В последние годы пристальное внимание привлекает изучение особенностей показателей СМАД при ХБП. У больных с ХБП были выявлены изменения суточного профиля АД

в виде недостаточной (менее 10 %) степени ночного снижения АД. Это негативно влияет на функцию и морфологию органов-мишеней [17, 24], причем было выявлено, что относительная толщина стенок левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка и уровни предсердного и мозгового натрийуретического пептидов в сыворотке крови увеличиваются даже при нормальном уровне АД в группе больных с суточным профилем АД «нон-диппер» [8]. М.В. Davidson с соавторами [7] в результате трехлетнего ретроспективного наблюдения 322 пациентов отделения гипертонии и нефрологии отметили достоверное снижение СКФ только среди больных с суточным профилем АД «нон-диппер». Отсутствие ночного снижения АД у пожилых людей, не страдающих ХСН, пороками сердца и не имеющих гипертрофии левого желудочка, ассоциируется с увеличением относительного риска развития ХСН в 2,21 раза [15]. С другой стороны, нарушение циркадного ритма АД у больных ХСН является важным предиктором риска смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [6].

Патофизиологические механизмы и клиническое значение изменений суточного профиля АД остаются недостаточно ясными. Установлена связь нарушений суточного профиля АД с возрастом больных, наличием хронической болезни почек, сахарного диабета, ИБС, цереброваскулярной патологии и ХСН [21]. Обсуждается роль повышения активности симпатической нервной системы и снижения вагальной стимуляции, снижения экскреции натрия [23], уменьшения физической активности, увеличения употребления поваренной соли, курения [11].

В то же время при нарушении функции почек артериальная гипертония может играть роль компенсаторной реакции организма, позволяющей повысить клубочковую фильтрацию. Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что снижение САД ниже 105 мм рт. ст. при ХСН существенно ухудшает прогноз больных [4]. М. Fukuda с соавт. [19] предполагают, что повышенное АД в ночное время является компенсаторной реакцией сердечно-сосудистой системы, позволяющей при задержке натрия в

организме у больных с ренальной дисфункцией увеличить натрийурез.

Результаты нашего исследования показали наличие независимой связи между отсутствием должного снижения АД в ночное время у больных ХСН и снижением СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м². Известно, что возраст, низкая фракция выброса левого желудочка и сахарный диабет являются важными предикторами нарушения функции почек [20]. Таким образом, имеется совпадение факторов, ведущих к развитию ХБП и нарушениям циркадного ритма АД. N. Goto с соавторами [13] продемонстрировали возможность изменения суточного профиля АД по типу «нон-диппер» после односторонней нефрэктомии у ранее здоровых людей – доноров почки. Уровень АД при этом оставался без существенных изменений. Можно предположить, что ухудшение прогноза больных ХСН является следствием поражения почек, а не недостаточного ночного снижения АД. Негативное влияние уменьшения СНС АД на прогноз больных может нивелироваться при исключении больных со снижением функции почек. Так, J. Ishikawa с соавт. [10] выявили рост риска развития сердечно-сосудистых событий среди пожилых больных артериальной гипертонией с типами суточного профиля АД «нон-диппер» и «овер-диппер». Рандомизация больных по ХБП привела к снижению риска в группе «нон-дипперов», в то время как среди «овер-дипперов» степень риска осталась без изменений.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о существенных нарушениях суточного ритма АД у больных ХСН, ассоциированной с ХБП. Остается неясным, имеют ли выявленные нарушения суточного профиля АД компенсаторный или патологический характер. Большинство лекарственных средств для лечения ХСН обладает выраженным антигипертензивным эффектом и способны изменять циркадный ритм АД. Для повышения эффективности и обоснованности выбора тактики ведения больных ХСН необходимо проведение дальнейших исследований патогенетических механизмов и прогностического значения изменений показателей СМАД.

1. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Суточное мониторирование артериального давления: методические вопросы / А. Н. Рогоза [и др.] ; под ред. Г. Г. Арабидзе, О. Ю. Атькова. М., 1997. 37 с.
3. Agarwal R. Systolic hypertension in hemodialysis patients // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. P. 208–213.
4. Ambulatory blood pressure monitoring of patients with heart failure. A new prognosis marker / M. F. Canesin [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* 2002. Vol. 78 (1). P. 83–89.
5. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability / C. K. Farmer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. № 12. P. 2301–2307.
6. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure/ J. Shin [et al.] // *J. Card. Fail.* 2007. Vol. 13 (8). P. 656–662.
7. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate / M. B. Davidson [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. P. 846–852.
8. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives / S. Hoshida [et al.] // *Am. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16 (6). P. 434–438.
9. Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region/ C. M. O'Seaghda [et al.] // *Hypertension.* 2009. Vol. 54 (3). P. 509–515.
10. Cardiovascular risks of dipping status and chronic kidney disease in elderly Japanese hypertensive patients / J. Ishikawa [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* 2008. Vol. 10 (10). P. 787–794.
11. Causes and mechanisms of nondipping hypertension / M. Kanbay [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* 2008. Vol. 30 (7). P. 585–597.
12. Chronic Kidney Disease as an Independent Risk for Long-Term Adverse Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure in Japan / S. Hamaguchi [et al.] // *Circ J.* 2009. Vol. 73 (8). P. 1442–1447.
13. Circadian blood pressure rhythm is disturbed by nephrectomy / N. Goto [et al.] // *Hypertens. Res.* 2005. Vol. 28 (4). P. 301–306.
14. Crowe E., Halpin D., Stevens P. Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance // *BMJ.* 2008. Vol. 337. P. 1530.
15. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure / E. Ingelsson [et al.] // *JAMA.* 2006. Vol. 295 (24). P. 2859–2866.
16. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study / A. S. Go [et al.] // *Circulation.* 2006. Vol. 113 (23). P. 2713–2723.
17. Hermida R. C., Ayala D. E. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension // *Portaluppi F. Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007. Vol. 59 (9–10). P. 904–922.
18. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139 (2). P. 137–147.
19. Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night / M. Fukuda [et al.] // *Hypertension.* 2008. Vol. 52 (6). P. 1155–1160.
20. Predictors of decreased renal function with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from studies of left ventricular dysfunction / E. L. Knight [et al.] // *Am. Heart J.* 1999. № 138. P. 849–855.
21. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients / A. de la Sierra [et al.] // *Hypertension.* 2009. Vol. 53 (3). P. 466–472.
22. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease / K. Dimopoulos [et al.] // *Circulation.* 2008. Vol. 117 (18). P. 2320–2328.
23. Prisant L. M. Blunted nocturnal decline in blood pressure // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2004. Vol. 6 (10). P. 594–597.
24. Routledge F. S., McFetridge-Durdle J. A., Dean C. R. Canadian Hypertension Society. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review // *Can. J. Cardiol.* 2007. Vol. 23 (2). P. 132–138.
25. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children / E. Wühl [et al.] ; ESCAPE Trial Group // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361 (17). P. 1639–1650.

FEATURES OF CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ASSOCIATED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

O.V. Troshenkina, A.M. Shutov, V.A. Serov, A.A. Strakhov

Ulyanovsk State University

Despite the frequent combination of CHF and chronic kidney disease (CKD), main features of circadian rhythm in such patients are still poorly understood. The study included 180 patients with CHF. 86 patients had glomerular filtration rate (GFR) above 60 ml/min/1,73 m², 57 patients - moderate decrease (GFR from 45 to 59 ml/min/1,73 m²), 37 patients - severe decrease (below 45 ml/min/1,73 m²). Correlation of SBP and DBP ND with GFR was revealed. Multivariate regression analysis confirmed an independent relationship between reduced GFR below 45 ml/min/1,73 m² and SBP and DBP ND. The study showed significant circadian rhythm disorders in patients with CHF associated with CKD.

Keywords: CHF, chronic kidney disease, circadian rhythm of blood pressure.