

УДК 616.12-008.331/.351:616.61]-06:616.12-008.331.1-07

Р.А. Сычев

ДОПЛЕРОВСКИЙ СПЕКТР ИНТРАРЕНАЛЬНОГО КРОВОТОКА И СУТОЧНЫЙ РИТМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. Целью исследования было оценить взаимосвязь результатов суточного мониторирования амбулаторного артериального давления (СМАД) с параметрами почечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью. Почечная гемодинамика оценивалась применением цветового доплеровского картирования и импульсной волновой доплерографии конвексным датчиком. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), согласно клиренса эндогенного креатинина, была измерена до и после острой пероральной нагрузки белком для оценки функционального почечного резерва. Результаты однофакторного дисперсионного анализа

показали, что «индекс нагрузки артериального давления» - площади под кривыми систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) и индексы времени гипертонии очень негативно влияли на параметры интраренальной гемодинамики. Эти показатели и их предложенные количественные величины СМАД могут быть полезны для доклинической оценки тяжести риска ренальной дисфункции у больного с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: ренальный кровоток, нефро-склероз, гипербарическая нагрузка.

Введение. На сегодня очевидно, что риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений и кардиоваскулярной смертности у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) детерминируется, в первую очередь, вовлеченностью в патологический процесс органов-мишеней и выраженностью их морфофункциональных изменений [1, 4, 5, 8, 10, 15, 17]. В связи с этим роль почек в патогенезе и развитии артериальной гипертензии (АГ) вновь стала актуальным предметом научной дискуссии, к тому же если учесть наличие длительного периода латентно протекающей почечной дисфункции [2, 4], начального доклинического этапа поражения почек, когда рутинные методы исследования (уровень сывороточного креатинина, СКФ, величина альбуминурии и т.д.) не выявляют патологии, и, соответственно, не позволяют судить о выраженности процессов нарушения структурно-функционального состояния почек [8, 15]. Необходимо отметить важность исследования нарушений почечного кровотока и изменения резистентности сосудов почек в условиях артериальной гипертензии (АГ), так как нарушение интраренальной гемодинамики и снижение СКФ ведет к появлению начальных признаков нефропатии, что является достаточно неблагоприятным фактором в возникновении сердечно-сосудистых осложнений [1]. Эти обстоятельства и обуславливают актуальность изучения факторов, влияющих на поражения почек в процессе формирования ренальной дисфункции при ГБ [3, 6, 7, 12, 14]. Исследование динамики средних значений показателей магистрального почечного и внутривисцерального кровотока и ауторегуляторных механизмов поддержания нормального перфузионного давления и СКФ при ГБ путем ультразвукового сканирования с цветным доплеровским картированием потока сделало реальным изучение спектров кровотока на уровне почечных и внутривисцеральных артерий [18], что расши-

рило исследовательские возможности в отношении ранней диагностики нарушений кровоснабжения почек, тем более, что сведения об использовании ультразвукового метода оценки ренальной гемодинамики до сих пор весьма ограничены, недостаточно данных о клиническом значении и особенностях доплерографических показателей интраренального кровотока у больных с ГБ [4, 18]. Новые закономерности поражения органов-мишеней при ГБ были установлены после того, как в клинической практике стали широко использовать СМАД, что также значительно расширяет диапазон исследования влияния различных гемодинамических переменных на параметры почечного кровотока, и, в свою очередь, детерминируя, таким образом, развитие нефропатии при ГБ.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь показателей суточного мониторирования артериального давления и параметров почечного кровотока при ГБ.

Материал и методы. Для реализации поставленной цели было обследовано 43 больных ГБ обоего пола в возрасте от 28 лет до 71 года (средний возраст составил $51,88 \pm 2,17$ лет), I-II стадии заболевания с уровнем АГ I-III степени, не получавшие систематической противогипертензивной терапии, у которых в результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования отсутствовали данные, свидетельствующие о наличии манифестной гипертонической нефропатии и других клинически значимых выраженных хронических заболеваний почек. Все обследованные выразили согласие на участие в проведении исследования.

24-часовое амбулаторное мониторирование артериального давления (АД) проводили с помощью аппарата «CARDIOTENS» («Meditech», Венгрия). Монитор активировался по стандартному протоколу каждые 15 мин в дневное время

(06:00-22:00) и каждые 30 мин в ночное время (22:00-06:00). Анализировали средний уровень САД, ДАД, среднего и пульсового (ПАД) АД за сутки, среднюю частоту сокращений сердца, вариабельность САД, ДАД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Нагрузку давлением оценивали по индексу времени гипертензии (ИВГ, процент измерений АД выше 140/90 мм рт. ст. в дневное время и 120/80 мм рт. ст. в ночное) и индексу площади гипертензии (ИПП), определяемому по площади фигуры между кривыми повышенного и нормального АД. Вариабельность АД в периоды бодрствования и сна определяли по индексу вариабельности, рассчитанному в виде среднеквадратичного значения разности между последовательными измерениями АД [6]. Оценивали суточный индекс (СИ) – процент снижения АД в период сна по сравнению с периодом бодрствования. Выделяли четыре типа суточных кривых АД, суточного профиля АД: «dipper» – при достаточном снижении АД в ночные часы (физиологический тип, суточный индекс (СИ) – 10-20 %); «non-dipper» – при недостаточном снижении АД в ночное время (СИ – 0-10 %); «night-peaker» – в случаях, когда ночное АД превышало дневное (СИ меньше 0 %) и «over-dipper» – при значительном, чрезмерном снижении АД в ночные часы (СИ выше 20 %). Утренний подъем АД оценивали по его величине (разница между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч утра) и скорости (отношение величины утреннего подъема АД к длительности подъема АД).

Исследование почечной гемодинамики проводили в горизонтальном положении больного на аппарате «Sonoline Versa Plus» (SIEMENS, Германия), с применением цветового доплеровского картирования и импульсной волновой доплерографии конвексным датчиком. Кровоток в почечных артериях исследовали на уровне основного ствола (ОСПА) и сегментарных ветвей (СВПА) в спектральном доплеровском режиме, оценивая следующие линейные показатели: пиковую систолическую скорость кровотока (V_s), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (V_{mean}). Также для характеристики почечного кровотока использовались "почти уголнезависимые" показатели периферического сосудистого сопротивления (резистивности): S/D – систоло-диастолическое отношение скоростей, PI – пульсационный индекс, RI – индекс резистентности (периферического сопротивления). Вычисления проводились автоматически при обработке доплеровских кривых по формулам: $S/D = V_s/V_{ed}$, $PI = (V_s - V_{ed})/V_{mean}$, $RI = (V_s - V_{ed})/V_s$, где V_s – пиковая систолическая скорость кровотока, V_{ed} – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, V_{mean} – усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

Исследование функционального почечного резерва (ФПР), который является клиническим

маркером внутриволомерулярной гипертензии, проводили всем обследуемым, используя показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина до и после проведения пероральной нагрузки белком в условиях адекватного водного режима согласно модифицированной методике. ФПР, количественной мерой которого является разность между стимулированной СКФ и ее базальным уровнем, выраженная в процентах от исходного уровня СКФ, рассчитывали по формуле $ФПР = ((R_2 - R_1)/R_1) \times 100\%$, где R_1 – исходная величина СКФ, R_2 – величина СКФ после проведения пробы. Концентрацию креатинина определяли унифицированным методом с использованием цветной реакции Jaffe (метод Popper).

Наличие статистически значимой корреляционной взаимозависимости различной степени выраженности между изучаемыми показателями явилось основанием для проведения однофакторного дисперсионного анализа для установления не только наличия взаимосвязи между исследуемыми признаками, но и направленности и степень выраженности воздействия различных факторов на отклик случайной переменной. Справедливость нулевой гипотезы о равенстве математических ожиданий по слоям выборки, иначе говоря, предположение об отсутствии влияния анализируемого фактора на тестируемый признак отвергли в случае, если отношение межгрупповой (факторной) дисперсии к остаточной превышало критическое значение критерия Фишера при соответствующем числе степеней свободы с уровнем значимости менее 0,05. Для оценки удельного значения влияния фактора, лежащего в основе группировки, среди совокупности других факторов, воздействующих на результативный признак, проводили расчет коэффициента детерминации (h^2) согласно формуле: $h^2 = SS_{mf}/SS_{общ.}$, где SS_{mf} – сумма квадратов отклонений значений изучаемого признака от средней величины признака, обусловленная влиянием фактора группировки (межгрупповая/факторная дисперсия); $SS_{общ.}$ – вариация, вследствие влияния всех, в том числе и неучтенных/внутригрупповых факторов (общая дисперсия). Полученную величину умножали на 100 %, определяя, таким образом, в каком проценте случаев вариация исследуемого признака определяется изучаемыми факторами. Для оценки функциональной взаимозависимости между исследуемыми показателями рассчитывали эмпирическое корреляционное отношение (h_s) согласно формуле: $h_s = \sqrt{SS_{mf}/SS_{общ.}}$. Для построения и характеристики зависимости между независимыми числовыми переменными использовали процедуру регрессионного анализа.

Все статистические процедуры проводили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA® for Windows 7.0», «Microsoft Excel 2003», «SPSS 15».

Результаты исследования и их обсуждение. Как свидетельствуют полученные данные, среди

обследованных основную группу (48,72 %) составили пациенты, у которых циркадный двухфазный ритм АД характеризовался недостаточным снижением в ночной период («non-dipper»), у 25,64 % больных регистрировался сохраненный суточный ритмом АД, у 17,95 % пациентов отмечены признаки ночной гипертензии («night reaker» СИ принимал отрицательные значения), у 7,69 % пациентов было выявлено избыточное снижение ночного АД (СИ выше 20 %) – тип «over-dipper».

Далее, в ходе процедуры дисперсионного анализа в качестве группирующего (факторного) признака рассматривали показатели СМАД и суточный профиль АД, а в качестве результативного признака, подверженного воздействию независимого фактора, использовали РІ СВПА, как показатель, достаточно адекватно характеризующий наличие и степень выраженности резистивности почечных сосудов. Как свидетельствуют полученные нами данные, наибольшим влиянием на указанную переменную обладали показатели, характеризующие «нагрузку давлением»: индекс времени и площади гипертензии. Показательные, с этой точки зрения, результаты расчета дисперсионного отношения и доли общей дисперсии, которая определяется влиянием независимых факторов, отражающих временные характеристики длительности и выраженности гипертензии (ИВГСАДс, ИВГСАДд, ИПГСАДд и ИПГДАДн). Так, было продемонстрировано, что с наибольшей силой влияния на выраженность резистивности почечных сосудов, оцениваемой по РІ СВПА, обладал ИПГсн, коэффициент детерминации для которого составил 0,80, который показывает, что около 80,13% общей вариации изучаемой переменной обусловлена вариацией группировочного признака – ИПГСАДд при $F=30,92$ ($F_{крит.} 3,16$, $p<0,001$). Немного меньшим влиянием на исследуемую зависимую переменную оказывали влияющие показатели ИПГСАДс и ИПГДАДн: результаты расчета эмпирического коэффициента детерминации показали, что около 74,07 % ($F=21,91$) и 68,97 % ($F=17,04$) общей дисперсии величины РІ СВПА объясняется изменением значений вышеуказанных показателей. При оценке тесноты связи результативного и группировочных признаков посредством расчета эмпирического корреляционного отношения, оказалось, что η составило для 0,89 0,86 и 0,83 для, соответственно, ИПГСАДд, ИПГСАДс и ИПГДАДн, что указывает на наличие достаточно тесной статистически значимой взаимосвязи между рассматриваемыми показателями, наиболее адекватно отражающими выраженность и длительность АГ, с процессами изменения резистивности почечных сосудов.

Расчет показателей, позволяющих оценить силу влияния факторов на величину РІ СВПА для временных параметров гипертензии позволяет установить, что изучаемые данные для ИВГСАДс, ИВГСАДд и ИВГДАДс, ИВГДАДн практически не отличались друг от друга (значение

дисперсионного отношения составило 10,95, 11,32, 9,67 и 11,72, соответственно). Существенным влиянием на результативный признак в соответствующем дисперсионном комплексе обладал ИВГСАДн, причем, согласно полученным данным, указанный показатель определял более 65 % вариации значений РІ СВПА при $\eta_s=0,81$, что позволяет заключить, что среди показателей, характеризующих временные параметры АГ, ИВГСАДн имел наиболее тесную взаимосвязь с величиной РІ СВПА ($F=14,6$ при $p<0,001$). Более того, полученные данные анализа изменения ФПР в зависимости от ИПСАДс показали, что при разделении значений ИПСАДс на квартили (первому квартилю соответствовала нижняя четверть всей совокупности величин ИВГСАДс) соответствовал диапазон менее 150, второму – 150-300, третьему – 300-600, четвертому более 600 мм рт.ст.*ч/24ч.) у пациентов 4 квартиля по ИПСАДс почти в 80% случаев ФПР расценивался как «истощенный» (прирост фильтрации менее 10 % или приобретение отрицательных значений, что является косвенным свидетельством того, что у этих пациентов нефроны функционируют в условиях гиперфильтрации на пределе своих возможностей и прироста клубочковой фильтрации нет [9, 13].

Проведенный анализ соответствующих показателей дисперсионного комплекса для вариабельности АГ в различные временные интервалы суток и выраженности резистивности почечных сосудов позволяет отметить, что именно степень вариабельности АДс, особенно в дневное время, высокодостоверно определяло 46,81 % (для ВСАДд) и 44,44 % (для ВСАДн) всей дисперсии показателя РІ СВПА при F-отношении 6,75 и 6,13, соответственно ($p<0,001$ во всех случаях).

При оценке силы влияния независимых факторов, в качестве которых рассматривали средние величины АД в различные временные интервалы суток на различия в межгрупповой дисперсии результативного признака, в виде РІ СВПА, выявилось, что значения критерия Фишера для всех рассматриваемых показателей (САДс, САДд, САДн, ДАДс, ДАДд и ДАДн) не превышало 3,1, причем для ДАДс указанное значение составило 2,55, что меньше $F_{крит.} (3,028)$ при соответствующем числе степеней свободы с уровнем значимости равным 0,05.

В отличие от имеющихся литературных данных, исследование взаимосвязи значений РІ СВПА и показателей, характеризующих величину и скорость повышения АД в утренние часы, не позволило выявить какие-либо статистически значимые различия, что, вероятно, связано с большим количеством пациентов с типом суточного индекса «non-dipper» и «night reaker» (относительно высокие значения начального АД (в 4:00 утра), обусловленное недостаточным снижением АД в ночное время, приводит к занижению показателя величины утреннего подъема АД) [6].

Таким образом, как оказалось, важные значения имеют не только среднесуточные значения, но и суточный профиль АД. Анализ динамики параметров почечного кровотока в зависимости от суточного профиля АД показал, что наибольшие показатели периферического сосудистого сопротивления (S/D, PI и RI СВПА) были зафиксированы у пациентов группы «non-dipper» ($2,81 \pm 0,24$ у.е., $1,21 \pm 0,1$ у.е. и $0,62 \pm 0,03$ у.е.) и «night peaker» ($3,28 \pm 0,19$ у.е., $1,3 \pm 0,17$ у.е. и $0,66 \pm 0,04$ у.е.), соответственно, достоверно отличаясь от аналогичных при «dipper» и «over-dipper».

Анализ результатов взаимосвязи нарушения почечной гемодинамики с показателями СМАД выявил закономерные изменения. Так, из более 55 показателей СМАД наибольшую взаимосвязь и степень влияния с параметрами резистивности сосудов почечного русла имеют показатели «нагрузки давлением», характеризующие гипербарическую нагрузку на органы-мишени и обладающие высокой прогностической значимостью [11, 16]. Эти данные сочетаются со сведениями других авторов, изучающих роль и взаимосвязь показателей количественной оценки эпизодов повышения АД с патологическими процессами формирования ремоделирования сердца и сосудов при ГБ [8, 15, 16].

Выводы

1. Согласно результатам проведенного исследования, наибольшим влиянием на пульсационный индекс сегментарных ветвей почечных артерий обладали показатели «нагрузки давлением» (индекс времени гипертензии систолического артериального давления за сутки (более 600 мм рт.ст.*ч/24ч.), индекс времени гипертензии систолического артериального давления за день, индекс площади гипертензии систолического артериального давления за день и индекс площади гипертензии диастолического артериального давления за ночь).

2. Высокая вариабельность артериального давления, независимый фактор риска поражения органов-мишеней и критерий эффективности противогипертензивной терапии (отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность артериального давления) по нашим данным также достоверно определяла степень изменения интра-ренальной гемодинамики. Остальные показатели суточного мониторинга артериального давления в меньшей мере детерминировали изменчивость величины пульсационного индекса доплерографического спектра сегментарных ветвей почечных артерий.

Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшей перспективой данного исследования является изучение нефропротективного влияния различных групп противогипертензивных препаратов в зависимости от исходных параметров СМАД у больных ГБ.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Гиперфилтрация в клинической практике / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // *Клин. нефрол.* – 2009. – № 1. – С. 29-40.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин. – М.: Медицина, 1997. – 400 с.
3. Громнацкий Н.И. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертензией / Н.И. Громнацкий, Д.А. Васильева // *Кардиология.* – 2002. – № 9. – С. 53-56.
4. Жарінов О.Й. Ризик серцево-судинних подій у хворих з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок / О.Й. Жарінов // *Артериал. гіпертензія.* – 2008. – № 1. – С. 99-101.
5. Иванов Д.Д. Комбинированная антигипертензивная терапия в сохранении функции почек / Д.Д. Иванов // *Здоров'я України.* – 2008. – № 15. – С. 54-55.
6. Кабалова Ж.Д. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж.Д. Кабалова, Ю.В. Котовская / Под ред. В.С. Моисеева. – М.: Медицина, 1999. – 234 с.
7. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации-общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // *Терапевт. арх.* – 2007. – № 6. – С. 5-10.
8. Пархоменко О.М. Дисфункція нирок як маркер несприятливого перебігу інфаркту міокарда / О.М. Пархоменко, О.С. Гур'єва // *Серце та судини.* – 2008. – № 3 – С. 51-59.
9. Подзолков И. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии / И. Подзолков, В. Булатов // *Рус. мед. ж.* – 2008. – Т. 16, № 11. – С. 1517-1523.
10. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска / Комитет экспертов Всероссий. науч. общ-ва кардиологов и науч. общ-ва нефрологов России. – М., 2008. – 24 с.
11. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH / M. Böhm, J. Reil, N. Danchin [et al.] // *J. of hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 18-25.
12. Comprehensive Public Health Strategies for Preventing the Development, Progression, and Complications of CKD: Report of an Expert Panel Convened by the Centers for Disease Control and Prevention / A.S. Levey, A.C. Schoolwerth, N. Burrows [et al.] // *Am. J. of Kidney Diseases.* – 2009. – Vol. 53. – P. 522-535.
13. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report / A.J. Collins, R. Foley, C. Herzog [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51, suppl.1. – P. 1-320.
14. Garg J.P. Microalbuminuria: marker of cardiovascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease / J.P. Garg, G.L. Bakris // *Vasc Med.* – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 35-43.
15. Koomans H. Hypertension and the kidney: culprit and victim / H. Koomans, J. Joles, D. Rabelink // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol. 11. – P. 1961-1966.
16. Madin K. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring: a new tool for determining cardiovascular prognosis / K. Madin, P. Iqbal // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – Vol. 82. – P. 548-551.
17. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A.S. Levey, J. Coresh, E. Balk [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, № 2. – P. 137-147.
18. Pulsating Renal Blood Flow Distribution Measured Using Power Doppler Ultrasound: Correlation with Hypertension / M. Nagao, Murase Kenya, Saeki Hideyuki [et al.] // *Hypertens Res.* – 2002. – Vol. 25, № 5. – P. 697-702.

**ДОПЛЕРІВСЬКИЙ СПЕКТР ІНТРАРЕНАЛЬНОГО КРОВОТОКУ І ДОБОВІ РИТМИ
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ***P.O. Sychov*

Резюме. Метою дослідження було оцінити взаємозв'язок результатів добового моніторингу амбулаторного артеріального тиску (ДМАТ) з параметрами ниркової гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу. Ниркова гемодинаміка оцінювалася за ультразвуковим методом Доплера. Швидкість клубочкової фільтрації (згідно з кліренсом ендogenous креатиніну) була виміряна до і після гострого перорального навантаження білком для оцінки функціонального ниркового резерву. Результати однофакторного дисперсійного аналізу показали, що «індекс навантаження артеріального тиску» – площі під кривими систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та індекси часу гіпертензії надзвичайно негативно впливали на параметри інтраренальної гемодинаміки. Ці показники і їх запропоновані кількісні величини ДМАТ можуть бути корисні для доклінічної оцінки тяжкості ризику ренальної дисфункції у хворого на гіпертонічну хворобу.

Ключові слова: нирковий кровообіг, нефросклероз, гіпербаричне навантаження.

**DOPPLER SPECTRUM OF INTRARENAL BLOOD FLOW AND CIRCADIAN BLOOD
PRESSURE RHYTHM IN HYPERTENSIVE PATIENTS***R.A. Sychov*

Abstract. The aim of the study was to assess relationship of results of 24-h ambulatory blood pressure (24-h ABPM) monitoring on the parameters of renal hemodynamic in hypertensive patients. The renal hemodynamic was evaluated by ultrasound Doppler. The glomerular filtration rate (on a clearance of endogenous creatinine) has been measured out before and after the acute oral protein loading for evaluation of renal functional reserve. The results of one-way ANOVA showed, that the «blood pressure load index» – areas under systolic and diastolic blood pressure curves and systolic and diastolic blood pressure-time index 24 h' influenced extremely negatively on renal pulsating index. These data and their values of 24-h ABPM may be useful for the clinical assessment of hypertensive patient by identifying those at high risk for the presence of renal injury.

Key words: renal blood flow, nephrosclerosis, hyperbaric load.

State Medical University (Zaporizhia)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 159-163

Надійшла до редакції 22.01.2015 року