

УДК 616.12-008.331.1:616.12+616.61]:612.017.2-085

І. А. Плеш, Л. Д. Борейко, В. А. Гайдуков, А. М. Троян, Т. І. Сук

ЦИРКАДІАННИЙ РИТМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ СЕРЦЯ ТА НИРОК У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кафедра догляду за хворими та вищої медсестринської освіти,
(зав. - д.мед.н. І. А. Плеш) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У 182 хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ), розподілених на групи за стадіями та величиною добового індексу (ДІ), за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та 48 осіб контрольної групи вивчена ультразвукова структура серця та функціональна активність нирок. Підтверджені напрацювання багатьох учених про те, що з прогресуванням ЕГ зростає кількісний склад хворих з низьким та від'ємним ДІ - "non dipper" (ND) та "night picker" (NP). Частина хворих на ЕГ І ст. із добовим індексом ND та NP за гемодинамічними характеристиками ДМАТ та структурою лівого шлуночка серця подібні до хворих на ЕГ ІІ ст. із нормальним та низьким ДІ - dipper (D)

та ND. Обстежених на ЕГ ІІІ ст. у періоді реабілітації із циркадіанним ритмом ND та NP з середньодобовим критичним рівнем частоти серцевих скорочень ≥ 80 /хв поєднаним з "об'ємзалежними" варіантами ЕГ за коефіцієнтом "пресорного натрійурезу" нижче за 1,3 слід віднести до хворих із високим ризиком повторних ускладнень ЕГ. Обґрунтованим у хворих на ЕГ І ст. з добовими ритмами - ND та NP є застосування раннього комплексного лікування з використанням ефективної монотерапії представниками основних груп антигіпертензивних засобів.

Ключові слова: серце, нирки, артеріальний тиск, моніторинг.

Вступ. Однією з основних проблем сучасної кардіології є оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію (АГ) [3,10,14,19,21,29,33,37,39]. Незважаючи на зростаючий з кожним роком арсенал високоефективних фармакологічних засобів, бажаного прогресу в запобіганні ускладненням у цієї категорії осіб не отримано [14,15,19,29,30-34,37,39]. Використання сучасних високоефективних антигіпертензивних препаратів, які контролюють оптимальний рівень АТ "однією таблеткою" на добу, не завжди ефективно з практичної точки зору. Уведення в практику постійно контролюючих методик діагностики та лікування сприяє оптимізації лікарських призначень. У першу чергу, це стосується добового моніторингу АТ (ДМАТ) та електрокардіограми (ЕКГ). Встановлено, що за співвідношенням середніх величин АТ в активному і пасивному періодах здорові та хворі на підвищений та високий рівень АТ розподіляються на групи: "dipper" (D), "non dipper" (ND), "over dipper" (OD) та night picker (NP) [4,10,11,18,28,36,38,40]. Особливої уваги заслуговують пацієнти з низьким та від'ємним добовим індексом (ДІ). За результатами функціональних досліджень, у т.ч.

і на значному контингенті хворих [1,10,28,34,42] встановлено значно вищий відсоток ускладнень перебігу АГ та високу смертність у вищезгаданих групах осіб.

Відомо, що у формуванні, так званих "патологічних" ритмів АТ суттєву роль відіграють особливості функціональної активності органів - "мішеней" - серця, нирок та головного мозку. Відкритим залишається питання обґрунтованого раннього медикаментозного лікування хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ).

Мега дослідження. Оптимізація патогенетично-обґрунтованого та контрольованого лікування хворих на ЕГ на підставі вивчення взаємозв'язків добових ритмів АТ з функціональною активністю серця та нирок.

Матеріал і методи. Комплексно обстежені 182 хворих на ЕГ різного ступеня та 48 - контрольної групи з нормальним рівнем АТ. Усім обстеженим проведено ДМАТ та розподіл за ступенями ЕГ (I-III). У кожній з цих груп проведено розподіл на підгрупи за величиною добового індексу (ДІ) на високий, нормальний, низький та від'ємний - "over dipper", "dipper", "non dipper" та "night picker", відповідно: ДІ>22%; 10-22%; 10-0% та 0 - (-10)%. (табл.1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на есенціальну гіпертензію та контрольної групи за основними клінічними ознаками та варіантами добового індексу

ЕГ	D	ND	NP	OD	Всього	%
Контроль	24 (50%)	16 (33,3%)	5 (10,4%)	3 (6,3%)	48	20,8
ЕГ I ст.	17 (46,0%)	16 (43,2%)	2 (5,4%)	2 (5,4%)	37	16,1
ЕГ II ст.	37 (34,6%)	51 (47,7%)	14 (13,0%)	4 (4,9%)	106	46,1
ЕГ III ст.	6 (17,2%)	12 (30,7%)	18 (48,30%)	3 (4,8%)	39	16,9
Всього хворих на ЕГ	60	79	34	9	182	79,1
Всього обстежено	84	95	39	12	230	

Цілеспрямованого підбору пацієнтів та контрольної групи за віковими та статевими ознаками не проводили.

Використані хронобіологічні, інструментальні, біохімічні, функціональні та статистичні методи дослідження. Величини "офісного" рівня АТ визначали за методикою М.І.Короткова та ДМАТ – на комплексі АВРЕ-02 фірми "Solvaig". Апарат активізували за стандартною методикою кожних 15 хв активного та кожних 30 хв пасивного періодів доби.

За рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008) пороговими значеннями АТ для діагностики (ЕГ) вважали середньодобовий 125 і 80 мм рт.ст., відповідно за активний період – 135 і 85 мм рт.ст., пасивний період – 120 і 75 мм рт.ст. Усі обстежені - без порушень серцевого ритму та провідності [18, 40].

З метою диференціації стадій (ступенів) ЕГ вивчали структуру серця методом ультразвукової діагностики з використанням апаратів "Ультрамарк" і "Siemens" ОДЦ м.Чернівці в режимі В, М та доплерографії. Вивчені об'ємні показники роботи лівого шлуночка: кінцевий систолічний об'єм (КСО), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), ударний об'єм крові (УОК), хвилинний об'єм крові (ХОК). Для оцінки ступеня гіпертрофії стінок лівого шлуночка (ЛШ) визначали товщину задньої стінки та міжшлуночкової перегородки в систолу та діастолу. Автоматично визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та її індекс (ІММЛШ). Для визначення типу ремоделювання вивчали – відносну товщину стінок (ВТС) до КДР та індекс діастолічного розміру (ІДР). За даними ДМАТ визначали середньодобовий середній динамічний АТ (ССДТ), за яким розраховували середній за добу загальний периферичний опір судин (СЗПОС). Функціональну активність нирок вивчали методом кліренсу ендогенного креатиніну, екскреції іонів Na^+ і K^+ та відповідних розрахунків [12, 19, 27].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням електронних таблиць з обробкою матеріалу за програмами "Excel" та "Statgraph" з розрахунком середніх величин, критерію достовірності за Стьюдентом.

Результати дослідження та їх обговорення. Представлені дані в табл. 2 вказують, що в більшості нормотензивних обстежених контрольної групи притаманний циркадіанний ритм АТ з оптимальним добовим індексом – *diurnal* (D). Значно менша частина обстежених мали ритм АТ - ND та NP. Привертає увагу середній за добу САТ у контрольній групі з ДІ – NP, який за абсолютними величинами перевершує норму, визначену за показниками добового моніторингу АТ (ССАТ - < 125 мм рт.ст.). При цьому залишаються незмінними показники середньодобового ДАТ не залежно від варіантів циркадіанного ритму.

Отже, контрольна група за даними ДМАТ - неоднорідна. Підгрупи обстежених ND та NP за нічним рівнем САТ та ДАТ вірогідно відмінні від підгрупи D ($p < 0,05$). Контрольна група нормотензивних осіб –

неоднорідна не тільки за величиною добового індексу, але і середньою частотою серцевих скорочень (ЧСС), яка достовірно відрізняється у хворих ND та NP порівняно з більшістю – D ($p < 0,05$).

У хворих на ЕГ І ст. середньодобовий ДАТ мав тенденцію до зростання за умови зниження ДІ. Достовірних відмінностей СДТ у денний період не визначено, зате в нічний період вірогідно відмінні величини СДТ у хворих на ЕГ І ст. з ритмом NP порівняно з D ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ЕГ І ст. циркадіанний ритм АТ за добовим індексом - неоднорідний. Основну підгрупу складають пацієнти з нормальним варіантом D та ND. У підгрупі NP за весь період доби виявлені високі середні показники АТ, які перевершують норму ДМАТ та в більшості випадків "офісного" АТ. Суттєвіше значення у формуванні низького добового індексу мають нічні показники САТ і ДАТ. Слід зауважити, що серед обстежених більшість осіб не приймали антигіпертензивних засобів, тому штучного порушення ДІ не було. При відносній стабільності ЧСС у хворих на ранню фазу розвитку ЕГ – І ст. з ритмом АТ – ND, площа під високим АТ у нічний період зростає більш ніж у 2 рази порівняно з D за відсутності достатньої глибини та якості сну. Вважається, що за даними середньої ЧСС за денний та різницею за нічний період можна прогнозувати достатню тривалість та глибину сну [2, 16, 37].

У хворих на ЕГ ІІ ст. середні величини АТ стабільно високі, що зумовлювало перевагу циркадіанного ритму ND та NP. При цьому суттєво і вірогідно зростає СДТ в осіб з циркадіанним ритмом NP порівняно з D ($p < 0,05$). Інтегральні показники середньої величини денного та нічного СДТ не відрізнялись, що свідчило про стабільно високий СДТ упродовж доби та високий тонус артеріальних судин за рахунок переважно його базально-діастолічного рівня.

Отже, у хворих на ЕГ ІІ ст. суттєво стабілізуються рівні АТ незалежно від його варіантів добового ритму. Формування низького добового індексу АТ відбувається за рахунок зростання нічних величин САТ та ДАТ.

Стабілізація високого інтегрального показника тиску – СДТ у пацієнтів з добовими ритмами ND та, особливо, NP порушує біологічні ритми діяльності "органів-мішеней" - серця, нирок, головного мозку, що, можливо, загрожує частим судинним ускладненням у цих підгрупах осіб.

Частина хворих на ЕГ ІІ ст. з циркадіанним ритмом D ($n=8$) обстежені в перші три доби перебування в стаціонарі. Вони продовжували амбулаторні призначення. Частіше це препарати І лінії: ІАПФ – останнього покоління - лізиноприл у дозі 10 мг (диротон, Гедеон Ріхтер, Угорщина). Середньодобові величини САТ у різних підгрупах хворих на ЕГ ІІ ст. практично не відрізняються між собою. Таку ж спрямованість середніх величин має і діастолічний рівень АТ. Достовірно відмінними і нижчими від денних

Таблиця 2

Основні гемодинамічні показники в осіб контрольної групи та хворих на есенціальну гіпертензію І-ІІІ стадії за даними та ультразвукового дослідження серця за різних варіантів циркаданного ритму

Групи обстеження	Контроль			ЕГ І ст.			ЕГ ІІ ст.			ЕГ ІІІ ст.		
	D	ND	NP	D	ND	NP	D	ND	NP	D	ND	NP
Сд САТ мм рт.ст	112,34 ±2,96	120,90 ±2,35	126,91 ±1,39	126,81 ±1,13	127,49 ±2,02	139,66 ±2,64*	139,4 ±4,41	143,10 ±3,97	147,90 ±4,11	162,98 ±4,87	163,56 ±6,73	162,66 ±6,38
Сд ДАТ мм рт.ст	67,57 ±2,08	70,25 ±1,73	73,34 ±2,11*	73,11 ±2,93	74,86 ±2,53	78,72 ±3,46	80,04 ±3,85	80,47 ±3,89	84,96 ±3,25	98,12 ±3,35	92,89 ±2,88	92,91 ±3,90
Сд ЧСС на хв.	71,68 ±2,12	73,70 ±3,24	75,96 ±2,31	70,06 ±1,65	74,92 ±3,51	63,02 ±4,50	71,31 ±2,95	73,92 ±4,37	73,72 ±2,32	72,74 ±2,36	79,26 ±4,20	75,94 ±1,21
КДО, мл	75,10 ±1,90	131,60 ±1,18	-	141,20 ±4,20	124,13 ±4,04	122,44 ±3,72	140,25 ±2,65	154,60 ±6,25	207,8 ±8,0*	143,70 ±4,50	150,83 ±5,12	150,41 ±4,82
КСО, мл	26,70 ±1,98	65,90 ±2,05	-	70,0 ±8,50	54,90 ±9,03	61,18 ±5,22	54,92 ±2,69	82,10 ±4,68*	129,40 ±6,40*	87,20 ±3,10	82,80 ±3,75	80,21 ±3,21
УІ мл/м ²	37,11 ±1,54	38,94 ±1,86	-	36,01 ±2,83	40,15 ±4,24	35,42 ±3,01	40,94 ±1,25	34,89 ±1,85*	39,85 ±0,61	38,36 ±1,13	31,66 ±1,89*	32,81 ±1,20*
СІ л/хв/м ²	2,76± 0,21	2,85 ±0,18	-	2,66 ±0,12	3,14 ±0,23*	2,19 ±0,20*	2,91 ±0,14	2,71 ±0,22	2,45 ±0,13*	2,65 ±0,08	2,50 ±0,09	2,10 ±0,10*

Примітка. * - величини, які достовірно відрізняються від підгрупи D (p<0,05)

Таблиця 3

Геометрична структура лівого шлуночка в осіб контрольної групи та хворих на есенціальну гіпертензію І-ІІІ стадії за різних варіантів циркаданного ритму

Групи обстеження	Контроль			ЕГ І ст.			ЕГ ІІ ст.			ЕГ ІІІ ст.		
	D	ND	NP	D	ND	NP	D	ND	NP	D	ND	NP
ТЗСЛШ (л) мм	10,0±0,5 0	10,0±0,1 0	-	11,0 ±0,05	10,25 ±0,09	11,50 ±0,38	11,50 ±0,25	11,05 ±0,06	12,01 ±0,10*	12,0 ±0,08	12,32 ±0,04	12,11 ±0,06
ТМП (л) мм	9,0 ±0,50	9,0 ±0,20	-	10,0 ±0,08	9,75 ±0,08	10,26 ±0,06	10,08 ±0,28	10,83 ±0,36	11,0 ±0,26*	11,0 ±0,06	11,50 ±0,03*	11,50 ±0,06*
ІКДР	2,69 ±0,22	3,33 ±0,31	-	3,42 ±0,28	3,39 ±0,23	3,45 ±0,33	3,18 ±0,22	3,28 ±0,05	3,49 ±0,18	3,46 ±0,31	3,52 ±0,26	3,42 ±0,18
ВТС	0,44 ±0,02	0,37 ±0,02	-	0,43 ±0,04	0,42 ±0,03	0,44 ±0,03	0,46 ±0,02	0,43 ±0,01	0,49 ±0,04	0,44 ±0,03	0,46 ±0,05	0,48 ±0,04
ММЛШ г	196,86 ±13,22	193,10 ±22,45	-	211,25 ±3,72	190,58 ±4,81	257,0 ±5,80*	202,6 ±6,60	204,6 ±5,1	221,10 ±4,05*	243,25 ±7,90	268,80 ±5,12*	282,5 ±4,08*
ІММЛШ г/м ²	112,72 ±4,70	120,71 ±5,65	-	119,63 ±1,46	119,59 ±1,85	126,85 ±1,60*	128,97 ±2,35	132,99 ±2,49	136,40 ±2,05*	135,15 ±2,86	134,68 ±2,34	156,94 ±2,06*
ЗПОС дин.с.см ⁻⁵	1506 ±110	1442 ±38	-	1563 ±108	1314 ±123	1949 ±145*	1909 ±147	1777 ±74	1829 ±83	2010 ±51	2187 ±68*	2297 ±72*

Примітка. * - величини, які достовірно відрізняються від підгрупи D (p<0,05)

значень є рівні ДАТ у підгрупах осіб D та ND. Середньодобова величина ДАТ у цих підгрупах дещо вища в пацієнтів з добовим ритмом D. З цієї ж причини і середньодинамічний денний рівень АТ у пацієнтів з нормальним ритмом ДІ (10-22%), вірогідно вищий за інші підгрупи. Середньодинамічний добовий рівень СДТ вірогідних відмінностей не мав у жодній підгрупі.

У хворих на ЕГ III ст. із тривалим постадійним прогресуванням у період реабілітації після перенесених інфарктів міокарда та ішемічних і геморагічних інсультів чітко виражені ознаки великого ризику повторних ускладнень, прогресування атеросклеротичних змін, в основному, коронарних та мозкових артерій. Добовий ритм артеріального тиску переважно – ND та NP.

Для нормалізації АТ у цих осіб необхідно використовувати комбіновану АГ терапію, починаючи з фіксованих низькодозових препаратів. За відсутності або низькій ефективності їх варто комбінувати: інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, антагоніст кальцієвих каналів та блокатор рецепторів до ангіотензину II. Крім цього, патогенетично обґрунтованим є комплекс кардіо-нефропротекторів, антитромботичних та ліпідзнижувальних засобів [21-24].

Найбільш чисельною стала група хворих на ЕГ II ст. (табл.2-3). Серед 106 комплексно обстежених осіб найбільшою була підгрупа з добовим ритмом АТ – ND – 47,7%; інші – D – 34,6%; NP – 13,0% та OD – 4,9%.

Порівнянню зі структурою ДІ у хворих на ЕГ I ст. продовжує наростати кількість осіб із низьким показником ДІ-ND за рахунок зменшення з нормальним циркадіанним ритмом - D. При цьому зростає кількість осіб із високим АТ у нічний період – NP. ЧСС при цьому не підвищувалась.

У хворих на ЕГ III ст. (табл. 2-3) розподілених за варіантами циркадіанного ритму, продовжує змінюватися структура добового індексу. Найбільш чисельною виявлена підгрупа NP – 48,3%; за нею ND – 30,7%; D – 17,2%. Привертає увагу високий середній рівень ЧСС в усіх підгрупах хворих, особливо з добовим ритмом ND у денний період, який перевищує критичне значення ЧСС > 80 / хв або наближається до цієї величини в середньому за добу [2,7,16].

Отже, за результатами нічного навантаження тиском група пацієнтів із переважним зростанням тиску в нічний період однорідна як у II, так і в III стадії. Можливо, що саме такі хворі на ЕГ II ст. захворювання складають реальну загрозу швидкого прогресування хвороби та переходу до ускладненої фази.

У хворих на ЕГ I ст. в усіх підгрупах варіантів циркадіанного ритму за даними гемодинаміки (табл.2-3) виявлено помірний гіперкінетичний варіант серцевої гемодинаміки, який нівелюється інтегральними величинами УІ та СІ, і відрізняються від контрольних даних за рахунок компенсаторної дії судинного чинника. У відповідь на зростання загального периферичного судинного опору (ЗПСО) посту-

пово розвивається робоча гіпертрофія стінок ЛШ, зростає ММЛШ та її індекс, який вже в I ст. у пацієнтів з добовим ритмом NP перевищує статистичну норму в загальному по групі.

У хворих на ЕГ II ст. прогресуюче зі зниженням добового індексу зростає рівень КДО в 1,5 раза, порівняно підгрупи D із NP; зате КСО зростає більш ніж у 2 рази в цих же групах. Як результуюча, УОК не значно, але достовірно знижувався з переходом від D до ND і до NP. УІ достовірно менший у групі ND порівняно з D. Хвилиний об'єм та серцевий індекс поступово знижувались і були в прямій залежності від величини добового індексу. Такі гемодинамічні величини роботи лівого шлуночка забезпечував гіпертрофований міокард, особливо задня його стінка, яка вірогідно відрізнялася за товщиною в діастолу у відповідних групах порівняння у хворих на I та II ст. ЕГ (ND та NP). При цьому ТМП мала тенденцію до зростання зі зниженням ДІ. Підтвердженням гіпертрофії ЛШ та ремоделювання міокарда стали ІКДР та ВТС, що відповідно наростав та знижувалася від D до ND та NP. У підгрупах осіб із ДІ - ND та NP зростала маса міокарда ЛШ та особливо інтегральний її показник - ІММЛШ, який перевершував константи норми як у чоловіків, так і в жінок незалежно від форми циркадіанного ритму АТ. У пацієнтів з добовим індексом NP ця величина достовірно вища від D ($p < 0,05$). Така структура гіпертрофії міокарда стала наслідком суттєвого зростання ЗПОС, який достовірно вищий в усіх підгрупах хворих на ЕГ II ст. порівняно з I ст. та контролем.

У хворих на ЕГ III ст. з об'єктивними ускладненнями захворювання після перенесених мозкових інсультів та інфарктів міокарда, в анамнезі яких спостерігався поступовий розвиток та прогресування ЕГ, в усіх підгрупах з різним добовим індексом виявлений високий і стабільний рівень КСО при відносній стабілізації рівнів КДО, які не перевершують даних хворих на ЕГ II ст. Незважаючи на нормативні показники УО, величина УІ дещо нижча ніж у відповідних групах порівняння хворих на ЕГ II ст. ХОК суттєво знижувався у підгрупі осіб з добовим ритмом NP і вірогідно відрізнявся від такого у хворих на ЕГ II ст., а також у підгрупі з D та ND. Товщина задньої стінки та МШП суттєво і вірогідно продовжували наростати порівняно з I та II ст. ЕГ. Відповідно до цього зростала маса та індекс маси міокарда ЛШ, який достовірно відрізнявся від відповідних підгруп хворих на ЕГ II та I ст. У хворих на ЕГ III ст. за даними ТЗСЛШ, ТМП, КДР, ВТС та ІММЛШ формується переважно концентрична гіпертрофія ЛШ. Суттєво зростає ТЗСЛШ та ІММЛШ у діастолу в групі NP, а співвідношення КДО/ММЛШ – максимальне, що свідчить про перші ознаки некомпенсованої гіпертрофії ЛШ.

Тривале постійне лікування АГ - препаратами I лінії у хворих на ЕГ III ст. суттєво покращує співвідношення об'ємних розмірів до ММЛШ та володіє кардіопротекторними властивостями, запобігає про-

Таблиця 4

Функціональна активність нирок в осіб контрольної групи та хворих на есенціальну гіпертензію I-III стадії за різних варіантів циркаданного ритму

Групи обстежених	Контроль			ЕГ I ст.			ЕГ II ст.			ЕГ III ст.		
	D	ND	NP	D	ND	NP	D	ND	NP	D	ND	NP
GF доб. мл/хв	104,05 ±7,68	113,86 ±5,18	141,17 ±11,27*	115,08 ±12,68	128,18 ±11,14	98,80 ±10,02	120,09 ±7,57	123,77 ±7,31	121,04± 6,24	143,41 ±10,27	150,74 ±12,40	124,18 ±10,12
R% доб.	99,33 ±0,08	99,42 ±0,06	99,22 ±0,11	99,29 ±0,02	99,50 ±0,05	99,38 ±0,04	99,31 ±0,08	99,41 ±0,07	99,25 ±0,09	99,41 ±0,08	99,35 ±0,06	99,23 ±0,05
Na ⁺ сир. ммоль/л	143,8 ±3,73	130,48 ±2,26	135,43 ±1,80	126,30 ±1,98	133,36 ±2,09	138,20 ±2,24	145,22 ±3,36	134,03 ±3,57	147,48 ±1,19	135,76 ±2,09	142,35 ±3,63	152,18 ±2,18
K ⁺ сир. ммоль/л	4,35 ±0,21	4,35 ±0,13	3,98 ±0,14	4,02 ±0,22	3,99 ±0,27	3,87 ±0,31	4,19 ±0,17	4,72 ±0,37	5,08 ±0,22	3,71 ±0,46	4,05 ±0,27	4,12 ±0,21
ENa доб. ммоль	120,61 ±17,86	113,85 ±6,08	164,83 ±5,40	157,30 ±6,43	127,68 ±4,22	141,12 ±4,03	131,91 ±19,41	146,33 ±19,17	170,86 ±11,39	171,39 ±10,0	172,50 ±10,39	162,12 ±12,66
EK доб. ммоль	56,54 ±4,43	46,83 ±3,39	47,65 ±4,16	48,80 ±2,20	43,35 ±3,63	44,02 ±4,37	53,90 ±6,39	56,86± 6,51	65,43 ±5,99	34,14 ±4,33	44,75 ±4,88	46,77 ±3,16
ENa доб/ СДГ доб.	1,50 ±0,12	1,64 ±0,11±	1,59 ±0,13	1,61 ±0,13	1,50 ±0,14	1,62 ±0,12	1,34 ±0,14	1,36 ±0,12	1,25 ±0,15*	1,05 ±0,11*	1,23 ±0,13*	1,17 ±0,10*

Примітка. * - величини, які достовірно відрізняються від підгрупи D (p<0,05)

гресуванню серцевої недостатності. Як наслідок такої гіпертонії лівого шлуночка є суттєве зростання системного тонуусу артеріол, структурних змін артеріальних судин, посилення їх ригідності.

Суттєву роль у формуванні інтегральної величини АТ у хворих на ЕГ відіграють зміни функціональної активності нирок (табл.4). Нирка є одночасно джерелом та мішенню пресорно-депресорних систем. Вона суттєво впливає на водно-сольовий обмін за рахунок тонкої регуляції іонного складу внутрішнього середовища [9,11,19,20,22,24-26].

У пацієнтів із ранніми ознаками ЕГ I ст. у підгрупі зі зниженим ДІ – ND спостерігається тенденція до затримки Na⁺ у внутрішньому середовищі (достовірно зростає Na⁺/K⁺ сироватковий коефіцієнт) за рахунок зниження темпу добової екскреції Na⁺, переважно денного періоду, при збереженій калійуретичній діяльності, свідченням чого є екскреторний Na⁺/K⁺ коефіцієнт (табл.4).

Іон-регулювальна діяльність нирок у хворих мала певні особливості. Так, у підгрупі ND виявлено найнижчий рівень концентрації Na⁺ у сироватці крові та найвищий іонів K⁺. В усіх підгрупах концентрація згаданих іонів без патологічних відхилень. Розрахований Na⁺/K⁺ сироватковий коефіцієнт у підгрупах ND та NP статистично відмінний від підгрупи D і відповідно становив 28,5 ± 0,12; 29,58 ± 0,08 та 34,5 ± 0,16. Екскреція основних іонів з добовою сечею мала теж відмінності від попередньої стадії захворювання та в окремих підгрупах. У пацієнтів із добовим ритмом АТ-D вона вірогідно нижча від відповідної підгрупи I ст. ЕГ та в контролі. Зате в підгрупах ND та NP хворих на ЕГ II ст. вона зростала і вірогідно відрізнялась у пацієнтів з добовим ритмом D – NP (p<0,05). Подібна спрямованість змін виявлена з екскрецією K⁺ у цих осіб. Зміни екскреторної діяльності нирок та іонрегулювальної активності в більшості випадків мають пояснення в застосуванні високоефективних засобів антигіпертензивної терапії першої лінії (діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), які суттєво відновлюють порушені авторегуляторні процеси волюмо- та іонрегулювальної діяльності нирок. Підтвердженням цього є активізація кліренсу Na⁺ та K⁺, їх екскретованої фракції.

Суттєво відмінною від пацієнтів на ЕГ I та II ст. виявлена функціональна активність нирок у пацієнтів ускладненої фази розвитку ЕГ-III ст. Представлені в таблиці чотири дані в підгрупах виявляють підвищений рівень креатиніну в сироватці крові та зниження його сечової екскреції порівняно з попередньою стадією захворювання. У хворих на есенціальну гіпертензію з циркаданним ритмом NP ці величини доходили до крайньої межі норми функціональних можливостей нирки. Швидкість клубочкової фільтрації мала ознаки компенсаторної гіперфільтрації, подібно до стимульованої діяльності клубочкового апарату нефронів при високій каналцевої ре-

абсорбції рідини практично в усіх підгрупах осіб. Враховуючи серйозність захворювання та її стадію, перенесені ускладнення, більшість пацієнтів постійно приймали високоефективні засоби органопротекторної дії і, в першу чергу, препарати, які активно впливають на авторегуляцію клубочково-канальцевих взаємозв'язків. Серед них інгібітори АПФ, які суттєво нормалізують діяльність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Основою реалізації їх активності є ниркові процеси.

На відміну від попередньої стадії, при відносно нормальних показниках сироваткової концентрації Na^+ у хворих на ЕГ III ст., в усіх підгрупах циркадіанного ритму АТ виявлена відносна гіпокаліємія, що підтверджено Na^+/K^+ коефіцієнтом відповідно в підгрупах від D до NP він становив $36,7 \pm 0,14$; $35,5 \pm 0,11$ та $37,3 \pm 0,21$. Виявлені зміни підтвержені й особливостями екскреції основних іонів у цій стадії захворювання. В осіб з різними підгрупами за величиною ДІ при високій натрійвидільній активності значно та достовірно знижена калійуретична діяльність канальцевого апарату, яка достовірно відмінна від даних у пацієнтів попередньої стадії. Отже, найбільш ефективна регуляція клубочково-канальцевих взаємозв'язків внаслідок застосування препаратів першої лінії відбувається в підгрупі D – при посиленні Na -уретичної діяльності - збережена константа концентрації K^+ . У підгрупах із низьким та від'ємним ДІ це співвідношення значно знижується і становить відповідно: ND – $4,98 \pm 0,24$; NP – $3,28 \pm 0,21$ при D – $5,30 \pm 0,18$. Кліренс калію теж суттєво нижчий у відповідних підгрупах хворих на ЕГ II ст.

Отже, у хворих на ЕГ III ст. в умовах спонтанного та індукованого медикаментозними засобами I лінії лікування ЕГ виявлені відмінні регуляторні можливості клубочково-канальцевих стосунків. Більш ефективнішим у відповідь на застосування ІАПФ та діуретиків тіазидового ряду чи комбінованих препаратів із цих двох груп є контроль фізіологічної константи натрію в підгрупі з нормальним добовим індексом АТ. Хворі з ритмом ND та, особливо, NP потребують більш інтенсивного лікування та патогенетично обґрунтованого застосування – калійуретичних препаратів.

Аналізуючи та узагальнюючи отримані дані і порівнюючи їх з нашими попередніми роботами [21-26], доцільним було б встановити залежності гемодинамічних показників до функціональної активності серця та нирок. Виходячи з основного фізіологічного механізму регуляції судинного тону – "тиск-натрійурез" [7,19], сумарної величини екскретованих за добу іонів натрію та середню за добу величину СДТ, визначену за даними ДМАТ, постає реальна можливість вивчити та встановити межі коливань цього співвідношення у хворих на ЕГ. Відоме раніше співвідношення норми добової екскреції натрію до середньодинамічного АТ за даними однократного або декілька разового визначення "випадкового рівня" АТ становило

більше 1,8. Визначення цієї величини за ДМАТ у контролі становило 1,5-1,6. В осіб із затримкою іонів натрію у внутрішньому середовищі та ослабленням ролі "пресорного натрійурезу" ці величини є значно нижчими. Умовно слід вважати за норму цей коефіцієнт $\geq 1,30$. У хворих на ЕГ II ст. з циркадіанним ритмом ND та особливо NP цей показник є нижчим від зазначеного (табл.4). Ще більш суттєва невідповідність механізму "пресорного натрійурезу" виявлена у хворих на ЕГ III ст. в усіх підгрупах циркадіанних ритмів D, ND та NP відповідно – $1,05 \pm 0,11$; $1,23 \pm 0,13$, та $1,17 \pm 0,10$. Отже, хворих на ЕГ II ст. підгрупи NP та на ЕГ III ст. усіх підгруп (D, ND, NP) можна вважати з об'ємзалежними варіантами перебігу захворювання. Отримані за результатами ДМАТ середньодобові величини ЧСС та середньодобові САТ дозволяють визначити середній за добу "подвійний добуток" (ПД). Зіставляючи всі три незалежні чинники ризику ускладнень ЕГ, можна встановити загальний сумарний комплексний чинник прогресування та ускладнень ЕГ.

Отже, за гемодинамічними характеристиками хворі на ЕГ I ст. за фізіологічними механізмами "пресорного натрійурезу", за даними добового спостереження та розподілом на відповідні підгрупи, за ДІ – практично не відрізняються від контролю.

У хворих на ЕГ II ст. з циркадіанним ритмом ND та на ЕГ III ст. незалежно від циркадіанного ритму суттєво і достовірно зростає ПД та інтегральна величина АТ за рахунок посилення ролі об'ємного чинника – порушення фізіологічного механізму "тиск-натрійурез".

Висновки

1. Хворі на ЕГ I ст. з притаманним їм ритмом артеріального тиску - "non dipper" та "night picker" за основними гемодинамічними характеристиками наближаються до основної групи - D, частково ND хворих на ЕГ II ст. Тому патогенетично обґрунтованим є раннє використання в цих групах монотерапії основними групами АГ-препаратів, переважно β -адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, з повним комплексом немедикаментозного лікування.

2. Гемодинамічними особливостями циркадіанної структури артеріального тиску - "non dipper" та "night picker" ускладненої фази (ЕГ III ст.) у періоді реабілітації є суттєве зростання середньої за добу ЧСС, що перевершує критичні значення (>80 / хв). Поєднання низького та від'ємного добового індексу структури ДМАТ та критичного значення середньої за добу ЧСС може бути одним із можливих чинників ризику повторних ускладнень хвороби.

3. Визначення коефіцієнта "пресорного натрійурезу" за даними ДМАТ та добовою екскрецією іонів натрію дозволяє об'єктивізувати провідну роль "об'ємної" залежності в інтегральній величині АТ. У хворих на ЕГ II ст. з низьким та, особливо, від'ємним добовим індексом та на ЕГ III ст. незалежно від циркадіанного ритму це співвідношення є нижчим за 1,3.

Перспективами подальших досліджень є уточнення виявлених співвідношень у різних групах хворих за віковими і статевими характеристиками та впровадження отриманих даних у практичну кардіологію.

Література

- Багрий А.Э. ALLHAT: важнейшее клиническое исследование у больных с артериальной гипертензией / А.Э.Багрий, А.И.Дядык // Укр. кардіол. ж. - 2003. - №3. - С.118-123.
- Безюк Н.Н. ЧСС-независимый фактор прогноза и маркер выбора препарата у больных артериальной гипертензией / Н.Н.Безюк // Новости мед. и фармации. - 2008. - С. 15.
- Бобров В.О. Стандарти лікування артеріальної гіпертензії на основі досягнень «доказової медицини»: узгоджені та суперечливі позиції / В.О.Бобров, О.Й.Жарінов // Укр. мед. часопис. - 2003. - № 1. - С. 6-14.
- Волошина О.Б. Добовий профіль артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії дисциркуляторної енцефалопатії / О.Б.Волошина, І.П.Шмакова, І.В.Михальченко // Одес. мед. ж. - 2005. - Т. 6, № 95. - С. 29-32.
- Гайдаєв Ю.О. Проблеми здоров'я та напрямки його покращання в сучасних умовах патології / Ю.О.Гайдаєв, В.М.Корнацький // Укр. кардіол. ж. - 2007. - № 5. - С. 12-16.
- Гайдаєв Ю.О. Розробка і впровадження Державної програми профілактики та лікування серцево-судинної і судинно-мозкової патології / Ю.О.Гайдаєв // Укр. кардіол. ж. - 2007. - № 4. - С. 6-12.
- Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К.Гайтон; пер. с англ. О.Г.Косицкой. - М.: Логосфера. 2008. - 1296 с.
- Горбась І.М. Фактори ризику серцевосудинних захворювань: поширеність і контроль / І.М.Горбась // Здоров'я України. - 2007. - № 11. - С. 62-63.
- Жарінов О.Й. Ризик серцево-судинних подій у хворих з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок / О.Й.Жарінов // Укр. кардіол. ж. - 2008. - №1. - С. 56-59.
- Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Р.М.Заславская // Кардиология. - 2002. - Т.42, №5. - С.14-18.
- Зенвьян П. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с легкой и умеренными формами гипертонической болезни / П.Зенвьян, Е.Ощепкова, М.Буньстян // Терапевт. арх. - 2001. - Т. 73, №2. - С.33-38.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников. - М.: Медпрессинформ, 2004. - 920 с.
- Кваша О.О. Внесок артеріальної гіпертензії в смертність населення / О.О.Кваша, О.В.Малацківська // Новости мед. и фармакол. - 2007. - № 216. - С. 6-7.
- Коваленко В.М. Лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних ситуаціях / В.М.Коваленко, Є.П.Свищенко. - Кам'янець-Подільський, 2005. - 504 с.
- Коваленко В.М. Медико-соціальні аспекти системи кровообігу (Аналітично-статистичний посібник) / В.М.Коваленко, В.М.Корнацький. - Київ, 2009. - 144 с.
- Коваленко В.Н. Частота сокращений сердца – модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / В.Н.Коваленко, Е.Г.Несукай // Укр. кардіол. ж. - 2007. - № 4. - С. 3-10.
- Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу і психічне здоров'я / В.М.Корнацький, В.І.Клименко. - Київ, 2009. - 175 с.
- Купновицька І.Г. Циркадні профілі серцевого ритму та артеріального тиску як фактори ризику ускладнень у осіб з артеріальною гіпертензією / І.Г.Купновицька, О.Ф.Дзвіницька // Укр. мед. часопис. - 2005. - № 2. - С. 13-18.
- Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). Причины, механизмы, клиника, лечение / М.С.Кушаковский. - СПб: СОТИС, 1995. - 311 с.
- Мальков П.С. Структурные и функциональные изменения в почках при артериальной гипертензии / П.С.Мальков, В.Э.Олейников, Ю.А.Томашевская // Междунар. мед.ж. - 2004. - №1. - С. 135-138.
- Плеш И.А. Комплексная оценка гемодинамических особенностей использования энalapрила у больных эссенциальной гипертензией II-III ст. пожилого возраста / И.А.Плеш, И.К.Владковський // Пробл. старения и долголетия. - 1996. - Т. 6, №1-2. - С. 54-57.
- Плеш И.А. Вплив інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту – капотену на деякі показники волюморегуляції у хворих на гіпертонічну хворобу / І.А.Плеш, І.К.Владковський, М.І.Лобода // Лік. справа. -1996. -№3-4. - С.113-117.
- Плеш І.А. Гемодинамічні та функціональні аспекти застосування лозартану у хворих на ГХ II ст. / І.А.Плеш // Укр. кардіол.ж. - 1997. - №5. - С. 45-48.
- Плеш І.А. Деякі особливості дії капотену на механізми ниркової волюморегуляції / І.А.Плеш, І.К.Владковський, Р.П.Колоскова // Укр. кардіол.ж. - 1996. - №3. - С. 24-27.
- Плеш І.А. Деякі особливості ниркової волюморегуляції у хворих на ГХ на фоні гіпергідратації / І.А.Плеш, І.К.Владковський // Бук. мед. вісник. - 1998. - №4. - С.74-79.
- Плеш І.А. Клініко-патогенетичне значення механізмів ниркової волюморегуляції у хворих на есенціальну гіпертензію: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.16 "Кардіологія" / І.А.Плеш. - Київ. - 2006. - 42 с.
- Применение нового метода определения отношения скорости клубочковой фильтрации к объему циркулирующей плазмы у больных артериальной гипертензией / Е.Б.Коняева, В.Ю.Усов, Н.Г.Кривоногов [та ін.] // Терапевт. арх. - 1996. - №11 - С.53-56.
- Радченко Г.Д. Оцінка ефективності терапії за даними добового моніторингу та офісного вимірювання артеріального тиску / Г.Д.Радченко // Укр. кардіол.ж. - 2003. - №1. - С. 71-74.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. - К:ПП ВМБ; 2008. - 80 с.
- Ambrosioni E. Pharmacoeconomics of hypertension management: the place of combination therapy / E.Ambrosioni // Pharmacoeconomics. - 2001. - Vol. 19, №4. - P. 337-347.
- Calhoun D.A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D.A.Calhoun, D.Jones, S.Textor [et al.] // Hypertension. -2008. - Vol. 51. - P. 1403-1419.

32. Cuspidi C. Blood pressure control in a hypertension hospital clinic / C.Cuspidi, L.Lonati, L. Sampieri [et al.] // *J. Hypertension*. – 1999. – Vol. 17, № 6. – P. 835-841.
33. E.Arosio. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress / E.Arosio, S.De Marchi, M.Prior [et al.] // *J. Hypertension*. – 2002. – Vol. 20, №9. – P. 1793-1797.
34. European Society of Hypertension / European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.
35. Herrera Acosta Jaime. Hipertension arterial dependiente de sal / Acosta Jaime Herrera // *Arch. cardiol. Mex.* – 2001. – Vol. 71. – P. 76-80.
36. Ishikawa J. Determinants of exaggerated difference in morning and evening blood pressure measured by selfmeasured blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients: Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) Study / Ishikawa J., K.Kario, S.Hoshida [et al.] // *Amer. J. Hypertension*. - 2005. - Vol. 7. - P. 958-965.
37. Karalliedde J. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes / J.Karalliedde, G.Viberti // *J. Hum. Hypertens.* – 2006. – Vol. 20, №4. – P. 239-253.
38. Kario K. Early morning risk management in hypertension / K.Kario. – London: Science press, 2004. – P. 3-11.
39. Lindholm L. Should b-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis / L.Lindholm, B.Carlsberg, O.Samuelsson // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1545-1553.
40. Mancia G. The importance of blood pressure variability in hypertension / G.Mancia, S.Omboni, G.Parati // *Blood Press. Monit.* – 2000. – Vol. 5 (Suppl. 1). – P. 9-15.
41. Melander O.U. Plasma proANPi reflects salt sensitivity in subjects with heredity for hypertension / O.U.Melander, Erik Frandsen, Ldf Groop U., Hullhen Lamari. // *Hypertension*. - 2002. - Vol. - 39. - № 5. - P. 996-999.
42. Zeeuw D. Shahinfar S. for RENAAL Investigators. Results of losartan organ protection study. 11th European meeting on hypertension. Abstracts / D.Zeeuw, M.E.Cooper, W.F.Keane, H.H.Parving // *J. Hypertension*. – 2001. – Vol. 19 (Suppl. 2). – P. 16.

ЦИРКАДΙΑННИЙ РИТМ АРТЕРІАЛЬНОГО ДАВЛЕННЯ, ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ СЕРЦЯ І ПОЧЕК В ЛЕЧЕННІ БОЛЬНИХ ЕССЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЕЙ

И.А.Плеш, Л.Д.Борейко, В.А.Гайдуков, А.Н.Троян, Т.И.Сук

Резюме. У 182 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ), распределенных на группы по стадиям и величиной суточного индекса (СИ), по данным суточного мониторирования АД и 48 - контрольной группы изучена ультразвуковая структура сердца и функциональная активность почек. Подтверждены наработки многих ученых о том, что с прогрессированием ЭГ растет количество больных с низким и отрицательным суточным индексом (СИ) - “non dipper” (ND) и “night picker” (NP). Часть больных ЭГ I ст. с суточным индексом ND и NP по гемодинамическим характеристикам СМАТ и структуры левого желудочка сердца имеют сходство с больными ЭГ II ст. с нормальным и низким СИ - D и ND. Больные ЭГ III ст. обследованы в реабилитационном периоде со стабильной гемодинамикой с циркадианным ритмом ND и NP со среднесуточным критическим уровнем ЧСС ≥ 80 в минуту совмещенные с “объемзависимыми” вариантами ЭГ по коэффициенту “прессорного натрийуреза” ниже 1,3 могут считаться с высокой степенью риска повторных осложнений ЭГ. Применение раннего комплексного лечения с использованием эффективной монотерапии антигипертензивными препаратами основных групп обосновано у больных ЭГ I ст. с суточными ритмами - ND и NP.

Ключевые слова: сердце, почки, артериальное давление, мониторирование.

CIRCADIAN RHYTHM OF ARTERIAL PRESSURE, THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE HEART AND KIDNEYS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

I.A. Plesh, L.D. Boreiko, V.A. Haidukov, A.M. Troyan, T.I. Suk

Abstract. The ultrasound structure of the heart and the functional activity of the kidneys have been studied in 182 patients afflicted with essential hypertension (EH) distributed into groups according to the stages and the value of the diurnal index (DI) based on the findings of diurnal monitoring of arterial pressure (DMAP) and 48 persons of the control group. The experience of many scientists to the effect that with EH progression the number of patients with a low and negative diurnal index (DI) grows-non dipper (ND) and night picker (NP) has been corroborated. Part of patients with EH of stage I with the diurnal index of ND and NP based on the hemodynamic characteristics of DMAP and the structure of the left ventricle of the heart bears resemblance to the EH patients of stage II with normal and low dipper (D) and ND. The patients with EH of stage III examined during the rehabilitation period with stable hemodynamycs, with the circadian rhythm of ND and NP with the daily average critical level of the heart rate ≥ 80 per minute combined with “volume-dependent” variants of EH according to the coefficient of “pressor natriuresis” below 1,3, may be considered to be with a high degree of a risk of recrudescence EH complications. The application of early multimodality therapy with the use of effective monotherapy by means of antihypertensive preparations of the basic groups is substantiated in patients with EH of stage I with the ND and NP diurnal rhythms.

Key words: arterial pressure, monitoring, heart, kidneys.

Рецензент – проф. В. К. Тащук

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, №3 (55). – P.59-66.