

# ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Т.В. Колесник*

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, равномерность повышения артериального давления, гипертрофия левого желудочка.

Стратификация риска развития осложнений активно внедряется во все области медицины и определяет тактику ведения больных. Имеющиеся доказательства связи между показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД), степенью поражения органов-мишеней и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) ставят вопрос о проведении стратификации больных в зависимости от степени изменений параметров мониторирования с целью прогнозирования индивидуального риска осложнений и рационального выбора тактики лечения.

Современное определение нормы основывается не на математическом анализе распределения величин тех или иных параметров в здоровой популяции, а на определении тех критических значений, отклонение от которых ассоциируется с повышением или снижением риска развития осложнений. Именно такой подход является основой современных классификаций уровня АД по данным клинических и амбулаторных измерений, целесообразность его в отношении показателей суточного мониторирования АД очевидна.

Данные СМАД позволяют сегодня проводить комплексный хронобиологический анализ АД в условиях реальной жизни пациента, по изменениям суточных колебаний АД и вариабельности судить о функционировании сложной пространственно-временной организации мультифакторной системы регуляции АД.

Обязательным условием для нормального функционирования организма является временное согласование всех физиологических процессов (синхронизация), в то время как нарушение согласованности биологических ритмов (десинхроноз) приводит к дисфункции, а затем и к формированию заболевания [1, 2]. Степень проявления десинхроноза соответствует тяжести течения болезни, поэтому по состоянию суточных ритмов жизненных функций можно судить об активности и стадии патологического процесса. В полной мере это относится к ГБ, которая сопровождается рас-

согласованием суточных ритмов гемодинамических параметров, экскреции вазоактивных веществ, участвующих в регуляции АД, как во времени, так и между собой. Поиск изменений во временной структуре функции является наиболее перспективным подходом при анализе и интерпретации результатов СМАД.

Несомненное преимущество СМАД — возможность количественной оценки длительности повышения АД и площади превышения нормального уровня АД, поскольку индексы времени и площади гипертензии более точно, чем средние значения АД, характеризуют гипербарическую нагрузку на органы-мишени и отражают тяжесть артериальной гипертензии (АГ) [5, 6]. Однако характер распределения «нагрузки давлением» на протяжении суток по систолическому (САД) и диастолическому (ДАД) может принципиально различаться у больных ГБ и, возможно, по-разному влиять на степень поражения органов-мишеней и течение заболевания в целом.

Цель исследования — разработка хронобиологического подхода к оценке тяжести течения АГ на основе изучения влияния равномерности распределения уровней САД и ДАД на протяжении суток на особенности течения АГ и структурно-функциональное состояние сердца.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование был включен 321 больной (188 мужчин и 133 женщины) ГБ II стадии без анамнеза инсультов, транзиторных ишемических атак, инфарктов миокарда и сердечной недостаточности. Средний возраст в группе составил  $(49,77 \pm 0,54)$  года, длительность заболевания —  $(7,91 \pm 0,38)$  года, индекс массы тела (ИМТ) был повышен —  $(29,9 \pm 0,26)$  кг/м<sup>2</sup>. По степени повышения АД преобладала 1-я степень (42,7%), несколько меньше было пациентов со 2-й степенью (33,3%), 3-я степень АГ была зарегистрирована в 19,3% случаев, а изолированная систолическая АГ — у 4,7% больных.

СМАД проводили с использованием портативной неинвазивной системы АВРМ-04 (Meditex,

Венгрия). АД регистрировали с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально в соответствии с дневниковыми записями пациентов. Анализировали следующие показатели суточного мониторинга АД: среднее САД, ДАД, пульсовое АД (ПАД) и среднее гемодинамическое АД ( $AD_{\text{сред}}$ ) за сутки, день, ночь, вариабельность АД во время бодрствования и сна, а также степень ночного снижения АД (СНС). «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) гипертензии и индексу площади, двойному произведению (ДП). Для оценки равномерности повышения АД (преобладание дневной или ночной АГ) использовали индекс равномерности гипертензии (ИРГ), который рассчитывали по разнице индексов площади гипертензии, получаемых в дневной и ночной пе-

риоды, соответственно для САД и ДАД [3]. При значениях ИРГ, близких к нулю (от -100 до 100 мм рт. ст. / ч), констатировали равномерную в течение суток (дневная—ночная) АГ. При положитель-

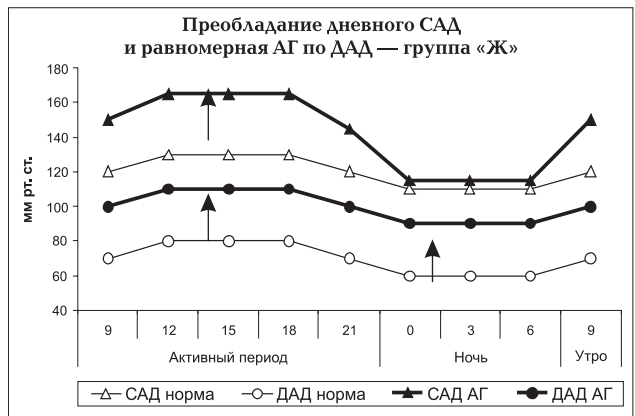
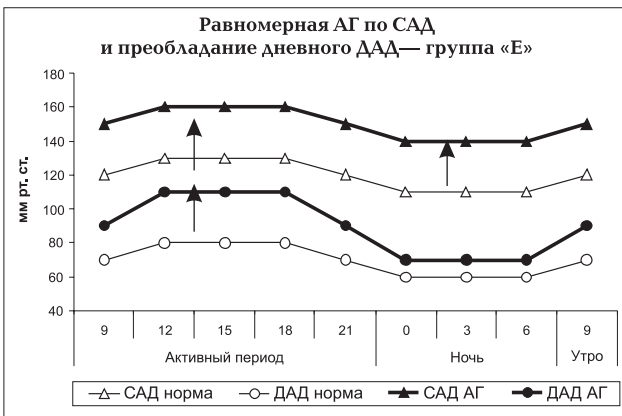
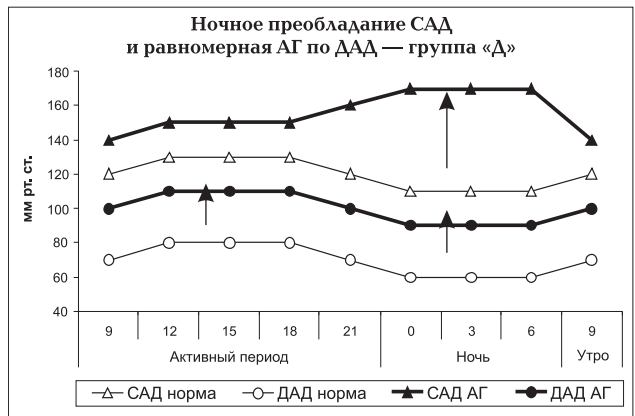
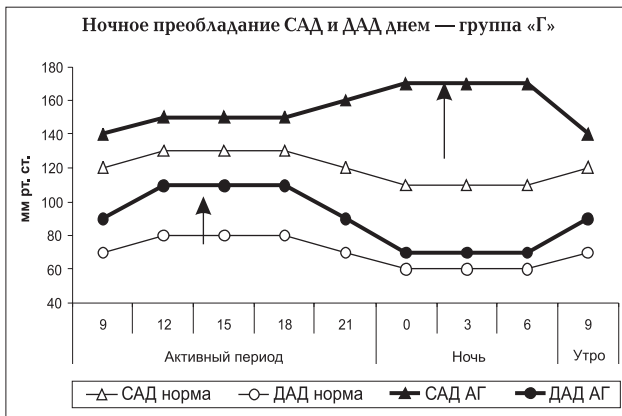
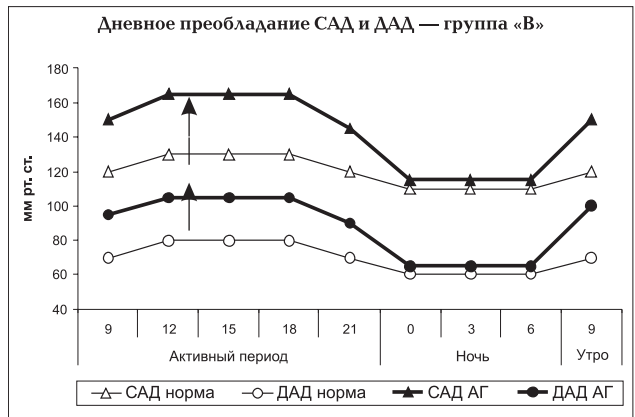
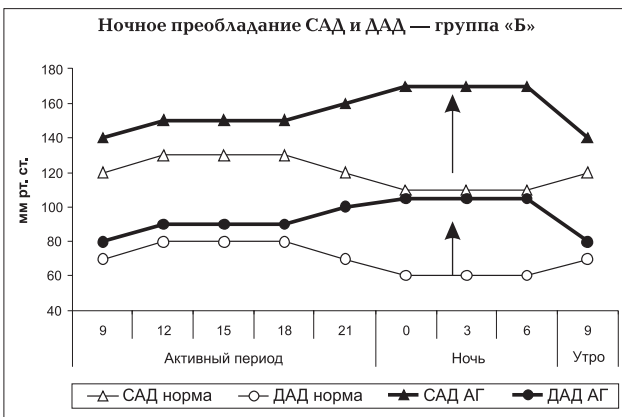


Рис. 1. Варианты течения АГ согласно равномерности распределения уровней САД и ДАД на протяжении суток

ных значениях ИРГ, превышающих 100 мм рт. ст. / ч, преобладала дневная гипертензия, при отрицательных показателях, менее — 100 мм рт. ст. / ч, доминировала ночная АГ.

Согласно величинам индексов равномерности САД и ДАД, анализируемых одновременно, у больных ГБ было выделено 7 вариантов течения АГ (рис. 1). Группу «А» составили пациенты с равномерной АГ (пропорциональный подъем САД и ДАД днем и ночью), группу «Б» — с преобладанием ночного повышения САД и ДАД, группу «В» — больные с преобладанием дневного подъема САД и ДАД. Разное сочетание непропорционального распределения САД и ДАД за сутки определило четыре группы. Группа «Г» характеризовалась сочетанием ночного преобладания по САД и дневного преобладания по ДАД, группа «Д» — ночным преобладанием по САД и равномерным днем—ночью распределением по ДАД. Пациенты с равномерным распределением САД на протяжении суток и преимущественно дневным подъемом ДАД составили группу «Е», а больные с дневным преобладанием повышения САД в сочетании с равномерным распределением днем и ночью ДАД вошли в группу «Ж».

Основные параметры изменений миокардиальной структуры и функциональное состояние сердца оценивали при помощи эхокардиографического исследования на аппарате «Ультрамарк 9» HDI (Япония), оснащенный фазированным датчиком 3—2 МГц, по общепринятой методике. Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по R.V. Devereux и N. Reitehek [4]. Измерения проводили в М-режиме в соответствии с Пенсильванским соглашением (Pen Convention), которое исключает из измерений толщину эндокарда. Оценивали: внутренние размеры и объемы левого желудочка в систолу и диастолу (КСР, КДР, КСО, КДО); толщину задней стенки (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки левого желудочка (ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП), относительную толщину стенок (ОТС); ударный объем (УО) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), фракцию выброса (ФВ). Степень гипертрофии миокарда оценивали по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), которую определяли как отношение ИММЛЖ к площади поверхности тела (г/м<sup>2</sup>).

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и непараметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета оригинальных прикладных статистических программ Microsoft Excel и Statistica для Windows. Рассчитывали следующие параметры: средние арифметические значения (M), средние квадратичные отклонения (s), стандартные ошибки средних (m) и коэффициент корреляции (r). Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента, а также U — Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия между показателями и корреляционные связи считали достоверными при P < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении больных ГБ по характеру распределения систолического и диастолического АД пациенты с равномерным на протяжении суток распределением САД и ДАД составляли всего около 1/3 больных ГБ II стадии (рис. 2). Причем у мужчин равномерное распределение АД наблюдалось чаще, чем у женщин (30,85 и 23,30% соответственно), что возможно связано с более молодым возрастом и меньшей длительностью гипертензии у мужчин. На долю одновременного ночного преобладания САД и ДАД (группа «Б») приходилось от 5%, причем в большем проценте случаев это были мужчины.

Синхронное дневное преобладание САД и ДАД чаще наблюдалось у 18% больных. Такой вариант распределения АД доминировал у мужчин при ГБ II стадии. Преобладание САД в ночные часы на фоне дневного преобладания повышения ДАД (группа «Г») зарегистрировано у 4% больных, при этом такой вариант неравномерного распределения АД чаще наблюдался у женщин.

В группах неравномерного распределения АД чаще других (24%) встречался вариант ночного преобладания САД и равномерного распределения ДАД на протяжении суток (группа «Д»). Интересной особенностью является то, что женщин в этой группе было значительно больше, чем мужчин. Вариант «Е» наблюдался у 11% больных, преобладали мужчины. Дневное преобладание САД и равномерное повышение в течение суток ДАД (группа «Ж») сочетались в 10% случаев (18 мужчин и 15 женщин).

При сравнении степени повышения АД между группами (табл. 1) было установлено, что для больных с равномерным и пропорциональным повышением АД (группа «А») характерно сочетание наименьших по величине среднесуточных уровней САД, ДАД, среднего и пульсового АД. Интегральный показатель «нагрузки давлением», учитывающий не только уровень АД, но и ЧСС, — двойное произведение было минимальным также в группе «А».

Среди групп неравномерного распределения АД максимально высокие значения уровней САД, ДАД и ДП у больных ГБ II стадии были в группах «Б» и «Г». В группах «В» и «Е» уровень повышения АД и ДП был также больше, чем в группе «А», но несколько меньше по сравнению с группами «Б» и «Г». Сочетание еще меньших по значениям АД и ДП было присуще группе «Д». У больных с преобладанием дневного повышения САД на фоне равномерного в течение суток распределения ДАД (группа «Ж») величина среднего АД была меньше

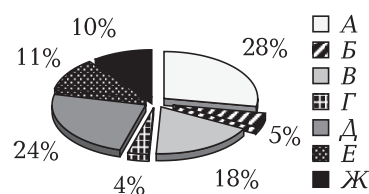


Рис. 2. Распределение больных ГБ по равномерности повышения САД и ДАД на протяжении суток

Таблиця 1. Уровень АД и двойное произведение у больных ГБ по группам равномерности повышения САД и ДАД в течение суток

Показатель (суточный)	Группа «А» (n = 89)	Группа «Б» (n = 16)	Группа «В» (n = 58)	Группа «Г» (n = 12)	Группа «Д» (n = 77)	Группа «Е» (n = 36)	Группа «Ж» (n = 33)
САД	141,00 ± 1,37	167,25 ± 4,65*	153,54 ± 2,25*	163,55 ± 4,28*	150,95 ± 1,61*	151,37 ± 2,72*	140,57 ± 1,83
ДАД	82,83 ± 0,82	98,1 ± 3,0	94,63 ± 1,30*	98,25 ± 1,90*	86,00 ± 1,14*	95,98 ± 1,72*	79,17 ± 1,01*
АД <sub>сред</sub>	102,20 ± 0,91	121,16 ± 3,32*	114,26 ± 1,54*	120,01 ± 2,17*	107,65 ± 1,16*	114,44 ± 1,69*	99,63 ± 1,15*
ПАД	58,18 ± 1,04	69,15 ± 3,17*	58,91 ± 1,44	65,31 ± 4,14*	64,95 ± 1,29*	55,39 ± 1,66	61,41 ± 1,45*
ДП	10061 ± 158	12096 ± 579*	11425 ± 272*	12732 ± 633*	10634 ± 205*	11622 ± 314*	10070 ± 234

Примечание. \* Достоверность различий ( $P < 0,0001$ ) с группой «А».

по сравнению с группой «А» за счет меньшего ДАД, однако величина пульсового АД была выше.

Анализ краткосрочных колебаний АД по группам свидетельствует о том, что дневная и ночная вариабельность ДАД у больных группы «А» была в норме (табл. 2). Вариабельность САД днем и ночью превышала нормальный уровень, однако была значительно меньше, чем в группах неравномерного распределения АД. Максимально высокий уровень вариабельности САД днем и ночью, а также вариабельности ДАД ночью наблюдались у больных группы «Б», несколько меньшие значения были у пациентов группы «Г».

Анализ степени ночного снижения САД, ДАД и среднего АД у больных разных групп (табл. 3) по-

казал, что равномерному распределению АД (группа «А») соответствовал правильный циркадный ритм АД (dipper). При синхронном ночном преобладании САД и ДАД (группа «Б») отмечены недостаточное снижение АД (non-dipper) ночью при ГБ III стадии и ночная гипертензия (night-peaker) при ГБ II стадии в сочетании с ИБС и без нее.

Для синхронного дневного преобладания САД и ДАД (группа «В») характерным было чрезмерное снижение АД ночью (over-dipper). Выявленные типы суточных кривых были однонаправленными по САД, ДАД и среднему АД. При сочетании разных вариантов неравномерного распределения САД и ДАД на протяжении суток (группы Г, Д, Е, Ж) степень ночного снижения соответствовала направ-

Таблиця 2. Вариабельность АД при ГБ в зависимости от равномерности и пропорциональности повышения САД и ДАД

Вариабельность	Группа «А» (n = 89)	Группа «Б» (n = 16)	Группа «В» (n = 58)	Группа «Г» (n = 12)	Группа «Д» (n = 77)	Группа «Е» (n = 36)	Группа «Ж» (n = 33)
САД <sub>день</sub>	14,17 ± 0,36	16,13 ± 0,69*	17,41 ± 0,67*	17,00 ± 1,31*	14,78 ± 0,42	15,47 ± 0,62*	15,69 ± 0,35*
САД <sub>ночь</sub>	11,88 ± 0,45	16,18 ± 0,78*	12,75 ± 0,59	13,90 ± 0,91*	13,88 ± 0,49*	12,78 ± 0,80	13,0 ± 0,6
ДАД <sub>день</sub>	10,45 ± 0,24	10,92 ± 0,59	11,94 ± 0,38*	13,57 ± 1,19*	10,7 ± 0,3	12,68 ± 0,53*	10,61 ± 0,42
ДАД <sub>ночь</sub>	8,78 ± 0,31	12,25 ± 0,70*	9,86 ± 0,47*	11,16 ± 1,19*	9,87 ± 0,39*	9,90 ± 0,57*	9,16 ± 0,42

Примечание. \* Достоверность различий ( $P < 0,0001$ ) с группой «А».

Таблиця 3. Характер циркадного ритма при ГБ в зависимости от равномерности и пропорциональности повышения САД и ДАД

Показатель	Группа «А» (n = 89)	Группа «Б» (n = 16)	Группа «В» (n = 58)	Группа «Г» (n = 12)	Группа «Д» (n = 77)	Группа «Е» (n = 36)	Группа «Ж» (n = 33)
СНС САД	13,32 ± 0,37	-1,69 ± 1,58*	19,45 ± 0,46*	6,56 ± 0,72*	4,57 ± 0,49*	13,19 ± 0,41	21,1 ± 0,69*
ДАД	17,56 ± 0,63	0,14 ± 1,18 *	23,81 ± 0,64*	16,89 ± 1,25	8,83 ± 0,54*	18,61 ± 0,6	23,6 ± 0,95*
АД <sub>сред</sub>	15,62 ± 0,48	-0,7 ± 1,28 *	21,88 ± 0,53*	12,27 ± 0,52*	6,88 ± 0,46*	16,24 ± 0,48	22,43 ± 0,76*

Примечание. \* Достоверность различий ( $P < 0,0001$ ) с группой «А».

лению преобладания систолического и/или диастолического АД.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что деление пациентов по равномерности распределения повышенного систолического и диастолического АД на протяжении суток позволяет учесть направление ночных изменений АД, и это особенно важно при десинхронозе циркадного ритма САД и ДАД. Так, в группе «Г» наблюдалось недостаточное ночное снижение САД (non-dipper) и нормальная СНС ДАД (dipper), а в группе «Д» — недостаточное снижение и САД, и ДАД ночью (non-dipper). В случае традиционного способа оценки циркадного ритма только по степени ночного снижения САД эти пациенты попали бы в одну группу (non-dipper), что не позволяет увидеть различий качественных характеристик суточного ритма САД и ДАД, не отображает истинной картины тяжести состояния больных двух абсолютно разных групп с точки зрения течения и прогноза заболевания и свидетельствует о некорректности такой оценки.

Таким образом, по результатам СМАД, относительно благоприятным вариантом течения АГ можно считать равномерное распределение САД и ДАД, поскольку у этой группы больных сочетались наименьшие уровни САД, ДАД, ПАД, среднего АД, двойного произведения и величины вариабельности АД на фоне сохраненного физиологического циркадного ритма САД, ДАД и среднего АД. Из всех групп с неравномерным распределением АД наиболее близка к равномерной АГ по гемодинамическим характеристикам группа с дневным преобладанием САД и равномерным распределением ДАД. Однако ее отличительной и неблагоприятной особенностью являлся больший уровень пульсового давления, вариабельности АД и склонность к чрезмерному снижению АД ночью.

Анализ показателей структурно-функционального состояния сердца по группам равномерности (табл. 4) показал, что минимальные значения ИММЛЖ в сочетании с нормальной фракцией выброса наблюдались у больных с равномерной АГ (группа «А») и у пациентов с дневным преобладанием повышения САД на фоне равномерного распределения ДАД (группа «Ж»).

Максимально высокая степень ГЛЖ наблюдалась у больных с ночным преобладанием САД и ДАД (группа «Б»). Сократительная способность миокарда у всех пациентов была в пределах нормаль-

ных значений, однако в группах «Б», «В» и «Г» она была достоверно меньше, чем при равномерной АГ. Таким образом, выявленные особенности структурно-функционального состояния сердца у больных ГБ в зависимости равномерности распределения САД и ДАД позволяют считать наиболее неблагоприятным вариантом течения заболевания ночное преобладание САД и ДАД (группа «Б»).

Показатели гипертонической нагрузки — индексы площади гипертензии, отражающие выраженность АГ, были впервые использованы для анализа равномерности АГ в течение суток (днем и ночью) и оценки ее влияния на тяжесть течения заболевания и структурно-функциональное состояние сердца при ГБ. Такой хронобиологический подход, позволяющий оценить степень равномерности и характер распределения повышенного САД и ДАД как во времени, так и по отношению друг к другу равномерности определил у больных ГБ II стадии 7 вариантов распределения повышения АД в течение суток. Эти варианты, по-видимому, являются гемодинамическим проявлением патогенетической неоднородности заболевания и различия в реализации влияния на уровень АД днем и ночью со стороны прессорных и депрессорных факторов патогенеза АГ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения хронобиологической структуры АД у больных с сердечно-сосудистой патологией.

#### ВЫВОДЫ

Результаты исследования подтвердили целесообразность хронобиологического подхода к оценке тяжести течения АГ, поскольку он дает возможность оценить степень влияния «перегрузки давлением» по САД и ДАД во времени.

Равномерное распределение на протяжении суток САД и ДАД наблюдается у 1/3 больных ГБ II стадии и является вариантом наиболее благоприятного течения заболевания.

Нарушение равномерности распределения АД негативно влияет на тяжесть течения ГБ. Каждый из вариантов неравномерного распределения оказывает свое специфическое влияние как на характер и прогрессирование степени поражения органов-мишеней, так и на течение ГБ в целом.

Триггерами формирования неравномерного распределения повышенного АД на протяжении суток являются уровень САД ночью и ДАД днем, на-

Таблица 4. Показатели структурно-функционального состояния сердца при ГБ II стадии в зависимости от равномерности и пропорциональности повышения САД и ДАД на протяжении суток

Показатель	Группа «А» (n = 89)	Группа «Б» (n = 16)	Группа «В» (n = 58)	Группа «Г» (n = 12)	Группа «Д» (n = 77)	Группа «Е» (n = 36)	Группа «Ж» (n = 33)
ИММЛЖ	141,70 ± 3,91	185,41 ± 2,60*	149,75 ± 6,09	143,54 ± 8,50	152,82 ± 5,91	150,40 ± 5,94	140,49 ± 6,56
ОТС	0,47 ± 0,01	0,51 ± 0,05	0,48 ± 0,01	0,46 ± 0,04	0,51 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0,43 ± 0,03
ФВ	71,9 ± 0,85	59,63 ± 3,33*	69,31 ± 1,28*	67,24 ± 2,21*	69,25 ± 1,43	70,2 ± 1,85	71,54 ± 1,86

Примечание. \* Достоверность различий с группой «А» (равномерная АГ).

рушение циркадного ритма АД и повышение вариабельности АД.

Выбранный хронобиологический подход позволяет учитывать качественное направление ночных изменений САД и ДАД, что особенно важно при несовпадении циркадных ритмов.

Комплексный анализ особенностей влияния равномерности АГ на показатели СМАД и ЭхоКГ позволяет сделать вывод об изменении приоритетов негативного влияния вариантов нарушения равно-

мерности распределения АД и распределить их по степени негативного влияния на тяжесть течения заболевания от максимального до минимально-негативного: Б → Г → В → Е → Д → Ж.

Определение варианта равномерности распределения САД и ДАД на протяжении суток не только улучшает качество индивидуальной диагностики тяжести течения АГ, но и позволяет назначить антигипертензивную терапию с учетом хронобиологических особенностей течения ГБ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алякринский Б.С. Современное состояние космической биоритмологии // Космич. биология и авиакосмич. медицина.— 1977.— Т. 11.— № 2.— С. 3—12.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.— М.: Триада, 2000.— С. 488.
3. Хапаев Б.А. Суточное мониторирование параметров функционирования сердечно-сосудистой системы у лиц с повышенным артериальным давлением: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2001.— С. 24.

4. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method // Circulation.— 1977.— N 55.— P. 613—618.

5. White W. Accuracy and analysis of ambulatory blood pressure monitoring data. // Clin Cardiol.— 1992.— Vol. 15 (suppl. II).— P. 10—13.

6. White W.B., Dey H.M., Schlman P. Assessment of daily pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to moderate hypertension // Am. Heart J.— 1989.— Vol. 113.— P. 782.

### ХРОНОБІОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНЮВАННЯ ТЯЖКОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Т.В. Колесник**

У дослідженні оцінено тяжкість артеріальної гіпертензії у 321 хворого на гіпертонічну хворобу II стадії за хронобіологічними критеріями рівномірності розподілу рівнів систолічного та діастолічного АТ протягом доби. Встановлено негативний вплив порушень рівномірності розподілу артеріального тиску на тяжкість перебігу гіпертонічної хвороби.

### CHRONOBIOLOGIC APPROACH TO THE ESTIMATION OF THE ARTERIAL HYPERTENSION SEVERITY

**T.V. Kolesnik**

The study was purposed on the estimation of arterial hypertension severity in 321 patients with II stage of essential hypertension according to the chronobiologic criteria of systolic and diastolic blood pressure equitability during the whole day and night. It has been revealed that abnormalities of blood pressure equitability negatively influenced on the severity of essential hypertension.