

А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, С.Г. Куклин

СРЕДНЕСУТОЧНОЕ ПУЛЬСОВОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ КАК МАРКЕР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ И МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

Цель: у больных гипертонической болезнью (ГБ) изучить взаимосвязи показателей ремоделирования сосудов и миокарда со среднесуточным пульсовым артериальным давлением (ПД-24) и оценить его прогностическую значимость. **Методика.** У пациентов с ГБ ($n = 103$) с помощью суточного мониторинга АД определяли ПД-24. Исследовали выраженность эндотелиальной дисфункции, жесткость сосудистой стенки по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), толщину слоя интима-медиа сонной артерии, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Проводили доплерэхокардиографию. Рассчитывали риск сердечно-сосудистых осложнений по модели SCORE. Изучали взаимосвязи данных параметров с ПД-24 методами корреляции и многофакторного регрессионного анализа. **Результаты и выводы.** Эндотелийнезависимая вазодилатация, СРПВ, ЛПИ, толщина и масса миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также суммарный сердечно-сосудистый риск коррелировали с уровнем ПД-24. Многофакторный регрессионный анализ показал, что прогностическая ценность данного параметра в отношении увеличения жесткости аорты и массы миокарда ЛЖ была выше, чем у среднесуточного систолического и офисного пульсового АД. Таким образом, ПД-24 можно рассматривать как один из независимых маркеров поражения сосудов и миокарда при ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, среднесуточное пульсовое давление, поражение органов-мишеней, риск сердечно-сосудистых осложнений

24-H PULSE PRESSURE AS A MARKER OF VASCULAR AND MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

А.А. Dzizinskiy, K.V. Protasov, D.A. Sinkevich, S.G. Kuklin

Irkutsk State Institute of Physicians' Training, Irkutsk

Aim: to investigate the relationships of vascular and myocardial remodeling indices with 24-h pulse pressure (PP-24) and evaluate its prognostic value in patients with essential hypertension. **Methods.** In 103 participants with EH PP-24 was determined by 24-h blood pressure ambulatory monitoring. Endothelial dysfunction intensity, aortic wall rigidity evaluated by pulse wave velocity measuring, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index were investigated. Doppler-echocardiographic measurements were performed. Cardiovascular risk was assessed by SCORE system. Interrelations between PP-24 and these parameters were investigated by correlation analysis and multiple linear regression. **Results and conclusions.** Endothelium-independent vasodilatation, pulse wave velocity, ankle-brachial index, left ventricular mass index and wall thickness as well as SCORE risk correlated with PP-24. After controlling for diurnal systolic blood pressure and office pulse pressure factors PP-24 was still found to be significantly and independently associated with aortic wall rigidity and left ventricular mass index. These findings indicate that 24-h pulse pressure should be an independent marker of vascular and myocardial remodeling in hypertension.

Key words: essential hypertension, 24-h pulse pressure, target organ damage, cardio-vascular risk

До недавнего времени величина пульсового артериального давления (ПД) использовалась исключительно как дополнительный диагностический показатель, отражающий динамическую составляющую прессорного воздействия на органы-мишени. Интерес к этому параметру особенно вырос в последние годы, когда была продемонстрирована ассоциация между ПД и риском летальных сердечно-сосудистых осложнений независимо от уровней систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) [7, 11]. По-видимому, это обусловлено тесными взаимосвязями высокого клинического ПД с поражением органов-мишеней при гипертонической болезни (ГБ). Так, в ряде исследований были обнаружены корреляции между ПД и атеросклерозом сонных [12] и коронарных артерий [13], массой миокарда левого желудочка (ЛЖ) [2], изменениями головного мозга [18].

Вместе с тем известно, что клиническое измерение не всегда точно отражает истинный уровень ПД. Поэтому в литературе широко дискутируется вопрос о диагностической и прогностической значимости среднесуточного ПД (ПД-24), полученного при амбулаторном суточном мониторинге АД (СМАД). Одним из первых исследований, в котором изучалось и сравнивалось значение офисного и амбулаторного ПД, было исследование Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA). Полученные результаты продемонстрировали пятикратное увеличение риска всех сердечно-сосудистых осложнений при ПД-24, превышающим 53 мм рт. ст. При этом предсказывающее значение ПД-24 было более сильным, по сравнению с офисным ПД (ПД-оф) [4]. По результатам Охасамского исследования также был сделан вывод о независимой ассоциации параметров СМАД и смертности от ГБ [10].

Очевидно, что такое увеличение риска осложнений ГБ обусловлено влиянием повышенного среднесуточного ПД на характер и интенсивность поражения органов-мишеней. Между тем, данная проблема изучена недостаточно. Не проводилась сравнительная оценка взаимосвязей сосудистого ремоделирования с ПД-24 при его нормальном и высоком уровне. До конца не выяснено самостоятельное прогностическое значение ПД в развитии осложнений ГБ. В связи с вышеизложенным была сформулирована цель настоящего исследования: у больных ГБ изучить взаимосвязи показателей ремоделирования сосудов и миокарда со среднесуточным ПД и оценить его прогностическую значимость.

МЕТОДИКА

В исследование были включены 103 больных ГБ 2 и 3 стадии (классификация ВНОК, 2004) обою пола в возрасте от 55 до 86 лет (в среднем, $70,2 \pm 7,4$ года). Доля мужчин составила 43,7 % ($n = 45$). Клиническое САД и ДАД определяли в положении сидя после 15 минутного отдыха по методу Короткова как среднее трех измерений с 2-х минутными интервалами. Рассчитывали ПД-оф как разницу САД и ДАД. Всем обследуемым проводилось СМАД с помощью монитора CardioTens-01 («Meditech», Венгрия). Интервал измерений артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений составлял 15 мин в период бодрствования (с 6.00 до 22.00) и 30 мин – во время сна (с 22.00 до 6.00). Рассчитывались средние значения АД, показатели суточного ритма, вариабельности и нагрузки. В зависимости от индивидуальных значений ПД-24 и на основании результатов вышеуказанного исследования РИУМА [18], все пациенты были разделены на две подгруппы. Первая ($n = 61$) включала больных с ПД-24 > 53 мм рт. ст., вторая ($n = 42$) – с ПД-24 ≤ 53 мм рт. ст.

Изучали следующие параметры ремоделирования сосудов: эндотелийзависимую (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Пробы с вазодилатацией проводили по методике, предложенной D. Celermajer [14]. С этой целью с помощью дуплексного сканирования (аппарат LogicBook, «General Electrics», США) лоцировали плечевую артерию на 3–10 см выше локтевого сгиба. Для оценки ЭЗВД определяли ее диаметр исходно, а также на 60 и 90 секундах после 5-минутной компрессии предплечья тонометрической манжетой. При исследовании ЭНЗВД просвет плечевой артерии измеряли до и через 5 минут после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина. Изменение сосудистого диаметра на фоне проб оценивали в % от исходного. СРПВ определяли на каротидно-феморальном (СРПВс-ф) и каротидно-радиальном (СРПВс-р) сегментах с использованием автоматического устройства PulseTracePWV («MicroLab», Великобритания) [5]. Толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии и ЛПИ измеряли по стандартным методикам [1, 3].

Допплерэхокардиографическое исследование проводили на аппарате LogicBook («General Electrics», США). Определяли конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину его стенок в систолу и диастолу, максимальные скорости раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения. Рассчитывали фракцию выброса, отношение Е/А, массу миокарда ЛЖ согласно Penn convention и ее индекс (ИММЛЖ).

У всех пациентов рассчитывали индивидуальный десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений в % по системе Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [6].

Полученные данные анализировали с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («Statsoft», США). В исследуемой группе изучали взаимосвязи ПД-24 с показателями ремоделирования сосудов и миокарда при помощи корреляционного анализа по Спирмену. Данные корреляции определяли также в подгруппах с высоким и нормальным ПД-24. Для оценки независимого вклада показателей гемодинамики в вариабельность исследуемых величин проводили многофакторный линейный пошаговый регрессионный анализ. В качестве зависимых величин исследовали параметры ремоделирования, достоверно связанные с ПД-24. К независимым факторам, кроме ПД-24, относили среднесуточное систолическое АД (САД-24) и ПД-оф.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 1.

Как видно, среди сосудистых морфо-функциональных показателей с ПД-24 прямо коррелировала СРПВс-ф, отражающая жесткость аорты и крупных сосудов. В то же время ассоциация ПД-24 с СРПВс-г, обусловленной тонусом периферических сосудов, отсутствовала. Обратная взаимосвязь выявлена с ЭНЗВД и ЛПИ. Среди параметров ремоделирования миокарда положительно связаны с ПД-24 толщина миокарда ЛЖ и индекс его массы. По мере роста ПД-24 достоверно увеличивался суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Нами была проведена внутригрупповая оценка корреляционных взаимосвязей ПД-24 с показателями ремоделирования сосудов и миокарда при высоком и нормальном ПД-24 (табл. 2). Подгруппы не различались по индивидуальным данным (индекс массы тела и пол). В то же время у пациентов с высоким ПД-24 достоверно преобладали средний возраст ($72,1 \pm 7,4$ и $68,0 \pm 7,2$ года, $p = 0,002$), длительность ГБ ($17,0 \pm 8,2$ и $12,1 \pm 8,2$ года, $p = 0,01$) и уровень офисного САД ($149,2 \pm 20,9$ и $132,5 \pm 17,0$ мм рт. ст., $p = 0,00001$) и ПД ($65,3 \pm 20,0$ и $55,2 \pm 16,6$ мм рт. ст., $p = 0,00001$).

На представленной таблице видно, что корреляции признаков внутри подгрупп различались. Если уровень ПД-24 не превышал 53 мм рт. ст., то он был связан лишь с выраженностью ЭНЗВД.

В многофакторный регрессионный анализ были включены признаки, достоверно связанные с ПД-24 в общей группе больных ГБ. В качестве независимых

Таблица 1
Корреляция параметров ремоделирования сосудов и миокарда с уровнем ПД-24 (n = 103)

Параметр	Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)
ЭНЗВД	-0,30	0,002
СРПВс-f	0,39	0,00009
ЛПИ	-0,23	0,03
МЖПдиаст	0,27	0,009
МЖПсист	0,29	0,006
ЗСЛЖсист	0,29	0,005
ИММЛЖ	0,20	0,046
Риск по SCORE	0,41	0,00007

Примечание: ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация, СРПВс-f – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, МЖПсист – толщина миокарда межжелудочковой перегородки в систолу, МЖПдиаст – толщина миокарда межжелудочковой перегородки в диастолу, ЗСЛЖсист – толщина миокарда задней стенки ЛЖ в систолу, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ. Здесь и ниже приводятся только достоверные коэффициенты корреляции.

Таблица 2
Корреляция параметров ремоделирования сосудов и миокарда у больных ГБ с высоким и нормальным ПД-24

Параметр	Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)
<i>ПД-24 > 53 мм рт. ст. (n = 61)</i>		
СРПВс-f	0,41	0,001
МЖПдиаст	0,45	0,0008
МЖПсист	0,36	0,009
ИММЛЖ	0,43	0,0007
Риск по SCORE	0,55	0,00002
<i>ПД-24 ≤ 53 мм рт. ст. (n = 42)</i>		
ЭНЗВД	-0,32	0,04

Таблица 3
Значимые гемодинамические факторы поражения сосудов и миокарда у больных ГБ

Зависимый признак	Независимый признак	Уровень значимости p для весового коэффициента β*
ЭНЗВД	САД-24	0,009
СРПВс-f	ПД-24	0,02
ЛПИ	ПД-оф	0,03
МЖПдиаст	САД-24	0,008
МЖПсист	–	>0,05
ЗСЛЖсист	ПД-оф	0,03
ИММЛЖ	ПД-24	0,01
Риск по SCORE	САД-24	0,000008

Примечание: * – независимый признак является значимым прогностическим, если $p < 0,05$ для соответствующего весового коэффициента β.

факторов, наряду с ПД-24, рассматривались показатели гемодинамики с доказанной ранее высокой прогностической ценностью – уровни ПД-оф и САД-24. Среднесуточное ДАД было исключено из анализа как не соответствующее условиям применимости метода (отсутствовала корреляция с зависимыми признаками). Результаты показали, что уровень ПД-24 явился значимым прогностическим фактором для ИММЛЖ и СРПВс-f, независимо от САД-24 и ПД-оф (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ взаимосвязей параметров сосудистого ремоделирования и ПД-24 показал, что по мере его увеличения нарастала выраженность эндотелиальной дисфункции, жесткость аорты, оцениваемая по СРПВс-f, и степень атеросклеротического поражения периферических сосудов. Наши результаты подтвердили сведения об обратной корреляции ацетилхолининдуцированной вазодилатации коронарных сосудов и ПД-24 вне зависимости от уровня клинического АД [9]. Между тем, литературные данные об изменении эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса при ГБ неоднозначны. Ряд исследователей обнаружили сохраненную функцию эндотелия у пациентов с повышенным АД [15]. В обследованной нами группе взаимосвязь ПД-24 с ЭНЗВД оказалась достоверной лишь при невысоком его уровне. По-видимому, снижение ответа периферических артерий на экзогенные нитраты развивается на ранних этапах ГБ и нивелируется при дальнейшем повышении АД и прогрессировании ремоделирования сосудистой стенки.

Нами обнаружена слабая отрицательная корреляция ПД-24 с величиной ЛПИ, отражающего выраженность периферического атеросклероза. При этом толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии не зависела от среднесуточного ПД. Таким образом, отчетливых связей ПД-24 с атеросклеротическим процессом не выявлено, несмотря на доказанное ранее увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений по мере прироста ПД-24 [4]. По-видимому, влияние ПД на прогрессирование атеросклероза опосредуется косвенно через усиление эндотелиальной дисфункции, увеличение оксидативного стресса [16] и нарушение коронарного кровотока при сдвиге отраженной пульсовой волны в систолу.

Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал тесную, не зависящую от уровня среднесуточного САД и офисного ПД, взаимосвязь ПД-24 с жесткостью сосудов эластического типа, определяемой по СРПВс-f. Этот факт вполне согласуется с данными других исследователей [17]. Сила выявленной корреляция была наибольшей в подгруппе высокого ПД-24. Как отмечалось выше, эта подгруппа отличалась более старшим возрастом пациентов. Известно, что по мере старения эластичность сосудистой стенки снижается [8] и, соответственно, возрастает СРПВ [5]. Это способствует повышению САД вследствие возвращения отраженной волны в систолу и уменьшения диастолической отдачи. Таким образом, снижение податливости аорты может расцениваться как одна из ос-

новых причин роста ПД в пожилом возрасте и формирования изолированной систолической АГ.

Анализ результатов исследования позволил установить, что уровень ПД-24 является независимым прогностическим фактором развития гипертрофии миокарда ЛЖ, выявляемой по индексу его массы. Толщина МЖП и ЗСЛЖ в большей степени были связаны с другими гемодинамическими параметрами — ПД-оф и САД-24. Полученные нами результаты совпадают с данными М.В. Ощепковой (2002) о преобладании ИММЛЖ и толщины миокарда у больных ГБ с ПД-24 > 53 мм рт. ст. [2]. В основе такой взаимосвязи, по-видимому, лежит дополнительная прерсорная нагрузка на миокард при высоком ПД вследствие ригидности стенки аорты и смещения отраженной пульсовой волны в систолу.

Нами впервые были проанализированы взаимоотношения среднесуточного ПД и интегрального показателя десятилетнего фатального риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE. По мере нарастания ПД-24 суммарный сердечно-сосудистый риск достоверно увеличивался. Однако среднесуточное САД имело большее предсказывающее значение, чем ПД-24. Таким образом, гемодинамическое и прогностическое сходство данных показателей СМАД не позволяют в полной мере разделить вклад пиковой (САД) и прерсорной (ПД) нагрузок в увеличение риска осложнений ГБ.

ВЫВОДЫ

1. У больных гипертонической болезнью процессы ремоделирования сосудов эластического типа и миокарда левого желудочка, а также суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений по SCORE, взаимосвязаны с уровнем среднесуточного пульсового АД. Наибольшая сила корреляции отмечалась в подгруппе с высоким ПД-24.

2. По сравнению с офисным пульсовым и среднесуточным систолическим АД данный показатель имеет более сильное независимое прогностическое значение в отношении увеличения жесткости аорты и массы миокарда левого желудочка.

3. Таким образом, среднесуточное пульсовое давление можно расценивать как один из маркеров поражения сосудов и миокарда, что, вероятно, и объясняет его высокую значимость как предиктора сердечно-сосудистых осложнений гипертонической болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в 5 т. / В.В. Митьков. — М.: Видар, 1997. — Т. 4. — 388 с.

2. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / М.В. Ощепкова, П.А. Зелвеян, М.С. Буниатян и др. // Тер. арх. — 2002. — № 12. — С. 21–24.

3. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. — СПб.: Изд-во «Бином», 2003. — 856 с.

4. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension /

P. Verdecchia, C. Porcellati, G. Schillaci et al. // Hypertension. — 1994. — Vol. 24. — P. 793–801.

5. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement / R. G. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian et al. // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 485–490.

6. De Backer G. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / G. De Backer // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24. — P. 1601–1610.

7. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study / S. Franklin, W. Gustin, N. D. Wong et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 308–315.

8. Hopkins K.D. Biochemical correlates of aortic distensibility in vivo in normal subjects / K.D. Hopkins, E.D. Lehmann, R.G. Gosling // Clin Sci. (Colch). — 1993. — Vol. 84. — P. 593–597.

9. Ichigi Y. Increased ambulatory pulse pressure is a strong risk factor for coronary endothelial vasomotor dysfunction / Y. Ichigi, H. Takano, K. Umetani // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45, N 9. — P. 1461–1466.

10. Imai Y. Predictive values of automated blood pressure measurement: what can we learn from the Japanese population — the Ohasama study / Y. Imai, A. Hozawa, T. Ohkubo // Blood Press. Monit. — 2001. — Vol. 6, N 6. — P. 335–339.

11. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction / M.L. Domanski, G.F. Mitchell, J.E. Norman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 951–958.

12. Kawamoto R. Pulse pressure and common carotid arterial wall thickness assessed by ultrasonography / R. Kawamoto, T. Doi // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. — 2000. — Vol. 37, N 6. — P. 479–485.

13. Nair G.V. Pulse pressure and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women / G.V. Nair, D. Waters, W. Rogers // Hypertension. — 2005. — Vol. 45, N 1. — P. 53–57.

14. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Cooch et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.

15. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension / J.R. Cocroft, P.J. Choweinczyk, N. Benjamin et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1036–1040.

16. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients / R. Ceravolo, R. Maio, A. Pujia et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41, N 10. — P. 1753–1758.

17. Van Ittersum F.J. Autonomic nervous function, arterial stiffness and blood pressure in patients with Type I diabetes mellitus and normal urinary albumin excretion / F.J. van Ittersum, M.T. Schram, J.J. van der Heijden-Spek // J. Hum. Hypertens. — 2004. — Vol. 18, N 11. — P. 761–768.

18. Vemmosa K.N. Pulse pressure in acute stroke is an independent predictor of long-term mortality 1 / K.N. Vemmosa // Cerebrovascular Diseases. — 2004. — Vol. 18. — P. 30–36.