

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-126-134>

Точная оценка степени ночного снижения артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с резистентной артериальной гипертензией

Манукян М.А., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Солонская Е.И., Хунхинова С.А., Попова А.А., Руденко В.В., Фальковская А.Ю.
Научно-исследовательский институт кардиологии Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, (ул. Киевская, д. 111а, г. Томск, 634012, Россия)

Для цитирования: Манукян М.А., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Солонская Е.И., Хунхинова С.А., Попова А.А., Руденко В.В., Фальковская А.Ю. Точная оценка степени ночного снижения артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с резистентной артериальной гипертензией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9):126–134. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-126-134

✉ Для переписки:

Манукян

Мушег Айкович

manukyan.musheg

@yandex.ru

Манукян Мушег Айкович, к.м.н., научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий

Мордовин Виктор Федорович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий

Зюбанова Ирина Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий

Личикаки Валерия Анатольевна, к.м.н., научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий

Солонская Екатерина Игоревна, к.м.н., младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий

Хунхинова Симжит Андреевна, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий

Попова Анастасия Анатольевна, лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий

Руденко Вероника Владимировна, студентка 5 курса, Сибирский государственный медицинский университет

Фальковская Алла Юрьевна, д.м.н., заведующий отделением артериальных гипертензий

Резюме

Цель. Изучить связь степени ночного снижения артериального давления (АД) с повреждениями почек, выраженностью ожирения и маркерами симпатической активности у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в сочетании с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в зависимости от точности его оценки.

Материал и методы. В поперечное исследование включено 64 пациента с СД2 и РАГ, (возраст $60,5 \pm 7,7$ года (38 женщин), 24-часовое АД (систолическое/диастолическое) (САД/ДАД) $155,9 \pm 16,7/81,4 \pm 12,7$ мм рт. ст., гликированный гемоглобин — $7,3 \pm 1,5\%$. Выполняли стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Степень ночного снижения АД (суточный индекс (СИ)) оценивали по данным мониторинга АД по стандартной методикой (с фиксированным интервалом времени сна 23–7 ч) и с помощью математического алгоритма детекции ночного периода сна (оптимизированная методика). Дополнительно измеряли липокалин-2 крови, суточную экскрецию альбумина с мочой (СЭА), содержание свободного метанефрина и норметанефрина крови. По результатам суточного мониторинга электрокардиографии определяли вариабельность сердечного ритма (ВСР) (низкочастотные (LF) и высокочастотные (HF) его компоненты).

Результаты. Выявлены значимые корреляционные связи СИ САД, вычисленного оптимизированным, но не стандартным методом, с показателями ВСР ($r = -0,64$, $p < 0,001$ для LF; $r = 0,55$, $p = 0,004$ для HF; $r = -0,65$, $p < 0,001$ для LF/HF), уровнем норметанефринов ($r = -0,47$, $p = 0,025$), СЭА ($r = -0,47$, $p = 0,008$) и липокалина крови ($r = -0,52$, $p = 0,012$). У больных с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ САД по оптимизированной методике был в 2,5 раза ниже, чем у лиц с ИМТ $< 35 \text{ кг/м}^2$ ($3,5 \pm 5,5$ и $8,7 \pm 6,6\%$, соответственно, $p = 0,003$).

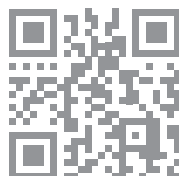
Заключение. У больных СД2 в сочетании с РАГ степень ночного снижения АД, рассчитанная на основе объективного определения времени ночного отдыха, в отличие от стандартной методики его расчета, тесно связана с маркерами повреждения почек, выраженностью ожирения, клиническими и лабораторными признаками симпатической активности.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, ночное снижение артериального давления, суточный индекс артериального давления, сахарный диабет 2-го типа, резистентная артериальная гипертензия, симпатическая активность, липокалин-2, вариабельность сердечного ритма, ожирение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено за счет средств гос. задания НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: 122020300183–4 от 03.02.2022 г. и 122020300043–1 от 03.02.2022 г.

EDN: PNZNZP





Accurate assessment of nocturnal blood pressure fall in patients with type 2 diabetes mellitus and resistant hypertension

M.A. Manukyan, V.F. Mordovin, I.V. Zyubanova, V.A. Lichikaki, E.I. Solonskaya, S.A. Khunkhinova, A.A. Popova, V.V. Rudenko, A.Yu. Falkovskaya
Cardiology Research Institute Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, (111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia)

For citation: Manukyan M.A., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Solonskaya E.I., Khunkhinova S.A., Popova A.A., Rudenko V.V., Falkovskaya A.Yu. Accurate assessment of nocturnal blood pressure fall in patients with type 2 diabetes mellitus and resistant hypertension. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 126–134. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-126-134

✉ **Corresponding author:**
Musheg Aikovich Manukyan
manukyan.musheg@yandex.ru

Musheg A. Manukyan, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension; ORCID: 0000-0003-3577-1895
Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension; ORCID: 0000-0002-2238-4573
Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension; ORCID: 0000-0001-6995-9875
Valeriia A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension; ORCID: 0000-0003-4066-869X
Ekaterina I. Solonskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension; ORCID: 0000-0001-9857-4368
Simzhit A. Khunkhinova, Junior Research Scientist, Department of Hypertension; ORCID: 0000-0002-5000-4216
Anastasiya A. Popova, Laboratory Assistant Researcher, Department of Hypertension; ORCID: 0000-0003-1192-0489
Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute; ORCID: 0000-0002-5638-3034
Veronica V. Rudenko, 5th year student, Siberian State Medical University; ORCID: 0009-0009-7346-9786

Summary

Aim. To study the relationship between nocturnal blood pressure (BP) fall and kidney damage, the severity of obesity and markers of sympathetic activity in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) combined with resistant hypertension (HTN) depending on the accuracy of its assessment.

Material and methods. The cross-sectional study included 64 patients with DM2 and resistant HTN, mean age 60.5±7.7 years (38 women), 24-hour BP (systolic/diastolic) (SBP/DBP) 155.9±16.7/81.4±12.7 mm Hg, HbA1c 7.3±1.5%. Patients underwent evaluation of free metanephrine, normetanephrine and lipocalin-2 levels in the blood, 24h urinary albumin excretion (UAE), 24h blood pressure monitoring and electrocardiography with assessment of heart rate variability (HRV) (low-frequency (LF) and high-frequency (HF) components). Nocturnal BP fall was determined using the standard (with a fixed sleep time interval of 23–7 h) and optimized methods (using a mathematical algorithm for detecting the nocturnal sleep period).

Results. Significant correlations were found between the degree of nighttime decrease in SBP, calculated by the optimized method, but not by standard method, and HRV indices ($r = -0.64$, $p < 0.001$ for LF; $r = 0.55$, $p = 0.004$ for HF; $r = -0.65$, $p < 0.001$ for the LF/HF ratio), with the level of normetanephrines ($r = -0.47$, $p = 0.025$), UAE ($r = -0.47$, $p = 0.008$) and lipocalin-2 ($r = -0.52$, $p = 0.012$). In patients with a body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m², degree of nighttime decrease in SBP according to the optimized method was 2.5 times lower than in individuals with a BMI < 35 kg/m² (3.5±5.5 and 8.7±6.6%, respectively, $p = 0.003$).

Conclusion. In type 2 diabetic patients with resistant hypertension, the degree of nocturnal blood pressure fall calculated on the basis of objective determination of the time of night rest, in contrast to the standard method, is closely associated with markers of kidney damage, the severity of obesity, clinical and laboratory signs of sympathetic activity.

Keywords: 24-hour blood pressure monitoring, nocturnal blood pressure fall, blood pressure variability, type 2 diabetes mellitus, resistant hypertension, sympathetic activity, lipocalin-2, heart rate variability, obesity

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

The study was carried out at the expense of the state assignment of the Research Institute of Clinical Oncology of Tomsk National Research Medical Center, state registration: 122020300183–4 dated 03.02.2022 and 122020300043–1 dated 03.02.2022.

Введение

Как известно, для артериального давления (АД) характерны колебания в зависимости от времени суток. Такие изменения в течение 24 часов получили название циркадного ритма. В норме среднее АД во время сна снижается на 10–20% по сравнению со средним его значением в дневное время. Снижение АД менее 10% или повышение в ночное время по сравнению с дневным АД считается патологическим паттерном. Циркадный ритм играет критически важную роль для многих нейрогормональных процессов, тем самым модулируя сердечно-сосудистую систему. Более того, у больных сахарным диабетом (СД2) 2-го типа показатели суточного мониторинга АД в большей степени связаны с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, чем офисное АД [1], а недостаточное ночное снижение АД характеризуется широкой распространённостью [2, 3, 4]. В исследовании Pistrosch и соавт. по данным регрессионного анализа постпрандиальная гликемия, суточная экскреция альбумина (СЭА) и продолжительность СД2 служили независимыми предикторами недостаточного ночного снижения АД [5]. Ключевым фактором, определяющим циркадный ритм АД, является функция почек [6]. Когда потребление натрия избыточно, или его экскреция в дневное время затруднена, ночное АД регулируется через механизм повышения давления/натрийуреза до уровня, необходимого для компенсации водно-солевого баланса, в результате чего изменяется суточный профиль АД. Особенно часто данный механизм реализуется у больных с СД2 и хронической болезнью почек [7, 8]. Также причиной отсутствия достаточного снижения АД в ночное время у больных с СД2 может быть диабетическая нейропатия [9] и скрытая задержка жидкости [10]. Эти факторы дополнительно связаны с развитием резистентности АД к фармакотерапии, ассоциирующейся с крайне неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [11]. Высокая частота недостаточной степени ночного снижения АД (паттерн «нон-диппер») у больных резистентной АД в сочетании с СД2 имеет важную клиническую значимость, поскольку ускоряет поражение органов-мишеней и является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, независимым от значений среднесуточного АД [12, 13]. В недавнем бразильском проспективном исследовании изучалось прогностическое значение степени ночного снижения АД у 1726 больных резистентной АД [14]. За 8,3 года наблюдения произошло 358 серьезных сердечно-сосудистых событий и 233 смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Суточные профили

«нон-диппер» и «найт-пикер» были значимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений с коэффициентом риска от 1,6 до 2,5 [14]. В крупном популяционном исследовании T. Ohkubo и соавт. (The Ohasama study) (n=1542, средний период наблюдения 9,2 года) было показано, что у лиц старше 40 лет уменьшение ночного снижения АД на 5% приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности на 20%, независимо от среднесуточного АД [15].

Факторов, влияющих на суточный профиль АД, достаточно много, и их число не ограничивается патологией почек. Он также включает внутренний ритм центральных и периферических часовых генов, регулирующих состояние нейрогуморальных факторов и сердечно-сосудистой системы, а также частично поведенческий паттерн сна-бодрствования [16]. Как известно, жировая ткань обладает гормональной активностью и связана с симпатической нервной системой [17]. Причина увеличения симпатической активности при ожирении до сих пор не ясна, однако последние исследования показали, что такие гормоны, как лептин (секретируемый клетками жировой ткани), напрямую стимулируют структуры гипоталамуса [18, 19], а те, в свою очередь, оказывают возбуждающее действие на сосудодвигательный центр. Таким образом, выраженность ожирения может определять недостаточную степень ночного снижения АД, однако данный вопрос остаётся недостаточно изученным.

Проведение суточного мониторинга АД (СМАД) позволяет идентифицировать характер суточного ритма АД, однако точная оценка степени ночного снижения АД возможна лишь при учете фактических периодов ночного отдыха пациента. Ранее в работе С.Е. Пекарского была убедительно показана эффективность оценки ночного снижения АД на основе анализа сердечного ритма «как универсального индикатора физической и психоэмоциональной активности» [20]. Однако сведения о возможных взаимосвязях степени ночного снижения АД, рассчитанной на основе объективного определения времени ночного отдыха, с клиническими и лабораторными признаками симпатической активности, выраженностью ожирения и маркерами повреждения почек у больных резистентной АД в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа к настоящему времени отсутствуют.

Цель. Изучить связь степени ночного снижения АД с повреждениями почек, выраженностью ожирения и маркерами симпатической активности у больных резистентной АД в сочетании с СД2 в зависимости от точности его оценки.

Материал и методы исследования

В поперечное исследование были включены 64 пациента, проходивших лечение в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2011 г. по 2021 г. Критерием резистентной АД считали отсутствие контроля АД на фоне приема трех антигипертензивных препаратов

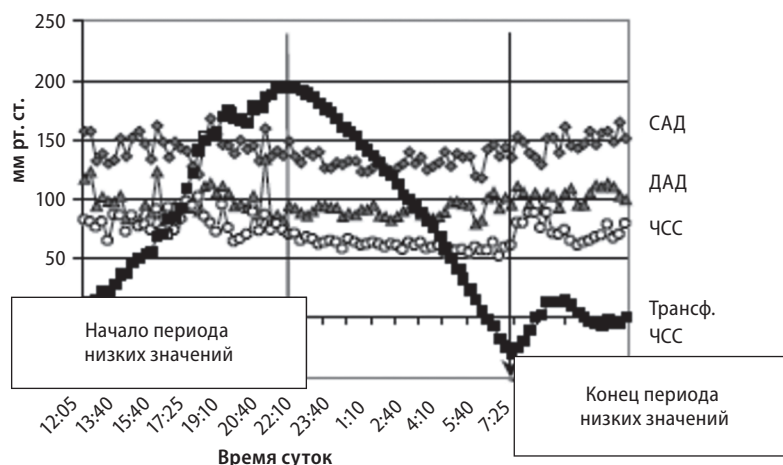
(включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах у приверженных к лечению пациентов. При этом отсутствие контроля АД подтверждено измерением АД вне медицинского учреждения (СМАД или ДМАД), а вторичные причины АД исключены. Из исследования

Рисунок 1.

Графическое представление метода распознавания периода ночного снижения АД в последовательности данных СМАД.

Примечание:

Начало и окончание периода низких значений выделены двумя вертикальными линиями. В данном случае период ночного отдыха соответствует временному диапазону 22:10–07:25.



исключали лиц с псевдорезистентностью, симптоматическими формами АГ, СД 1-го типа, уровнем гликированного гемоглобина $HbA_{1c} > 10\%$, расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73м², беременностью, перенесенными менее года назад острыми сосудистыми осложнениями, нестабильной стенокардией, хронической сердечной недостаточностью выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Всем пациентам проводили общеклинические исследования согласно стандартам обследования больных АГ, измерение офисного и среднесуточного АД.

Офисное АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) измеряли по стандартной методике. Для проведения суточного мониторинга АД использовали системы автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Суточный индекс (СИ) рассчитывали по формуле:

$$СИ = 100\% \times ((АДд - АДн) / АДд) \quad (1)$$

где АДд – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна.

На основании значений СИ пациентов классифицировали как «дипперов» (СИ=10–20%), «нон-дипперов» (СИ=0–10%), «обратных дипперов» (или «найт-пикеров», так называемая «ночная гипертензия») (СИ≤0%) и экстремальных «дипперов» (или «овердиппер») (СИ>20%). Для повышения точности определения периода ночного отдыха, помимо стандартного метода (дневниковые записи пациента с информацией о времени сна и бодрствования), нами был использован ранее разработанный в нашем отделении математический алгоритм определения периода ночного сна по данным мониторинга частоты сердечных сокращений (ЧСС) [21]. Суть метода заключается

в трансформации последовательности реальных измеренных показателей ЧСС в накопительную сумму этих значений после вычитания среднего. Полученная последовательность имеет экстремумы, соответствующие точкам начала и конца низких значений ЧСС в период ночного отдыха. Данная последовательность нарастает в течение периода бодрствования пациента, затем снижается в периоде ночного отдыха [22] (рис. 1).

Для анализа вариабельности сердечного ритма (BCP) использовалась система комбинированного СМАД, ЭКГ и физической активности Card(X)plore (Meditech, Венгрия). Расчет BCP проводился на основе изменения длительности R-R (NN) интервалов между нормальными комплексами.

Оценивались следующие показатели:

- SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых NN-интервалов в течение суток;
- SDNN-I (мс) – среднее значение стандартных отклонений, рассчитанных за 5-минутные промежутки;
- LF – низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма;
- HF – высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма.

LF считали маркером симпатической активности, HF рассматривали как показатель парасимпатических влияний [23].

Содержание липокалина-2 определяли в сыворотке крови с помощью тест-системы Human Lipocalin 2 ELISA (BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Чехия). Методом иммуноферментного анализа выполняли количественное определение содержания свободного метанефрина и норметанефрина в человеческой плазме с использованием набора MetCombi Plasma ELISA (IBL International GMBH, Германия). Результаты измерения выражали в пг/мл.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0. Согласно с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При нормальном распределении непрерывные переменные представляли

в виде средней величины и стандартного отклонения – $M \pm SD$, в отсутствие нормального распределения – в виде медианы и межквартильного интервала – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Качественные показатели выражали в абсолютных и относительных величинах – n (%). При анализе

качественных данных применяли точный критерий Фишера. Оценку корреляций осуществляли с использованием параметрического коэффициента

корреляции Пирсона. Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.
Сравнение частоты различных паттернов суточных профилей САД отражено на рис. 2, который в целом демонстрирует сопоставимо высокую частоту нарушения циркадного ритма САД при стандартном и оптимизированном методе определения времени сна несмотря на то, что обследованные пациенты, согласно табл. 1, принимали от 1 до 2 препаратов в вечернее время.
Дополнительно было установлено, что при расчете СИ по оптимизированному методу

вариабельность этого показателя оказалась ниже, чем при вычислении по стандартному методу ($6,4\pm6,6$ и $6,2\pm7,6$, соответственно), в среднем на 1 единицу.
По результатам корреляционного анализа были выявлены значимые связи степени ночного снижения САД, измеренного по оптимизированной методике, с показателями ВСП и концентрациями норметанефринов крови. Как следует из табл. 2, повышение низкочастотного компонента ВСП (LF), снижение высокочастотного компонента ВСП (HF), а также повышение соотношения этих компонентов

Таблица 1.

Примечание:

Клиническая характеристика пациентов
АГ – артериальная гипертензия, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД, 24 – среднесуточный показатель, ПАД – пульсовое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АГП – антигипертензивные препараты, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия

Показатель	Резистентная АГ+СД2 (n=64)
Возраст, годы	60,5±7,7
Женский пол, n (%)	38 (59,4)
Индекс массы тела, кг/м ²	34,6±6,0
Продолжительность АГ, годы	22,4±10,0
Продолжительность СД2, годы	9,3±6,5
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	40 (62,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (17,2)
Инсульт в анамнезе, n (%)	11 (17,2)
Периферический атеросклероз, n (%)	58 (90,6)
Дислипидемия, n (%)	63 (98,4)
Курение, n (%)	13 (20,3)
Избыточная масса тела, n (%)	9 (14,1)
Ожирение, n (%)	50 (78,1)
I степени, n (%)	21 (32,8)
II степени, n (%)	19 (29,7)
III степени, n (%)	10 (15,6)
Абдоминальное ожирение, n (%)	53 (82,8)
Изолированная систолическая АГ, n (%)	27 (42,2)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	56 (87,5%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	30 (46,9%)
САД/ДАД-24, мм рт. ст.	155,9±16,7/81,4±12,7
ПАД-24, мм рт. ст.	75,0±15,0
ЧСС-24, уд/мин	65,5±9,9
Гликированный гемоглобин,%	7,3±1,5
Базальная гликемия, ммоль/л	8,6±2,8
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73м ²	70,3±21,2
Число АГП	от 3 до 5
Вечерний прием АГП	от 1 до 2
Бета-адреноблокаторы, n (%)	53 (82,8)
Блокаторы РААС, n (%)	60 (93,8)
Диуретики, n (%)	64 (100)
Антагонисты кальция, n (%)	50 (78,1)
Спиринолактон, n (%)	23 (35,9)
Дополнительные классы, n (%):	25 (39,1)
Агонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)	17 (26,6)
Альфа-адреноблокаторы, n (%)	10 (15,6)
Терапия сахарного диабета	
Диета, n (%)	6 (9,4)
ПССТ (монотерапия), n (%)	23 (35,9)
Комбинированная ПССТ, n (%)	13 (20,3)
Инсулинотерапия + ПССТ, n (%)	22 (34,4)
Статины, n (%)	64 (100)

Рисунок 2.

Суточные профили систолического артериального давления в зависимости от способа учета времени сна

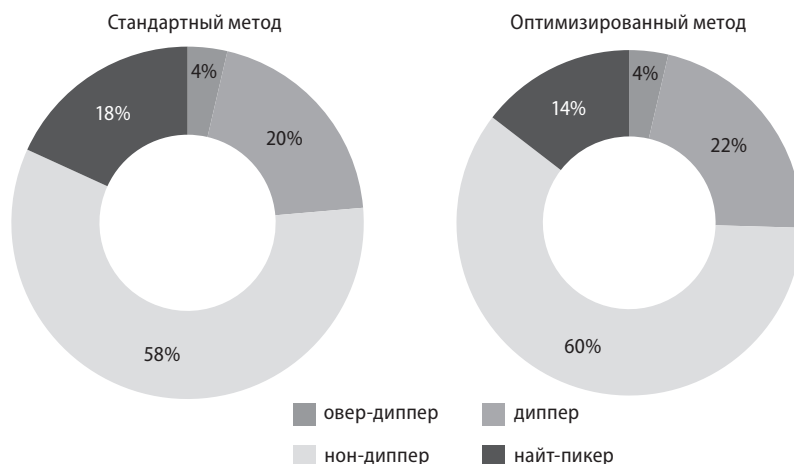
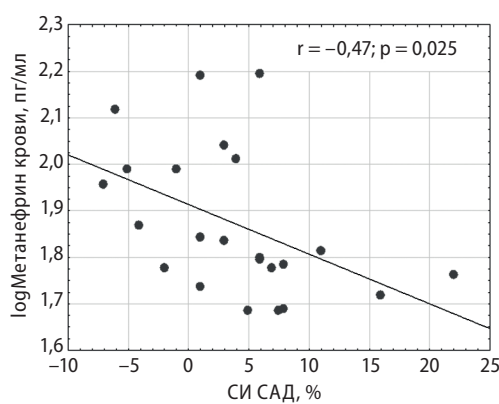


Рисунок 3.

Корреляционная связь уровня метанефринов крови и степени ночного снижения систолического артериального давления (n=22)



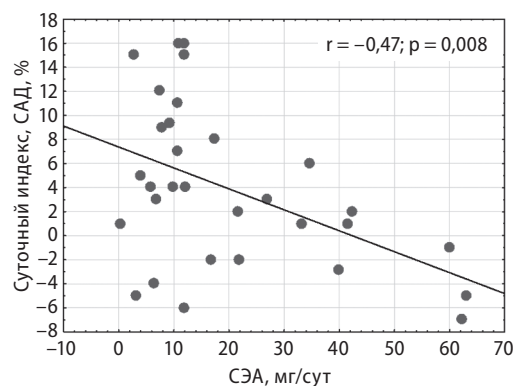
в пользу LF сопровождались уменьшением степени ночного снижения АД.

Дополнительно к этому была документирована обратная связь СИ САД с другим косвенным признаком симпатической гиперактивации – уровнем норметанефринов крови, отраженная на рис. 3.

В дальнейшем были изучены взаимосвязи суточного профиля АД с характеристиками структурно-функционального состояния почек, учитывая их участие в развитии ночной гипертензии. При сопоставлении характера суточного профиля АД с суточной экскрецией альбумина с мочой принимали во внимание то, что у большинства пациентов (74%) (у 33 из 38 доступных определений) наблюдался нормальный или умеренно повышенный уровень экскреции альбумина (A1 и A2 по номенклатуре KDIGO 2020). При этом только у 5 пациентов (26%) определялась выраженная альбуминурия (A3). Частота суточного профиля «нон-диппер» в группах пациентов с альбуминурией A1, A2 и A3 была сопоставимой и составляла 75% (15 из 20), 77% (10 из 13) и 60% (3 из 5) соответственно. Небольшое количество пациентов с выраженной альбуминурией (A3) ограничивало адекватную оценку распределения суточного профиля АД в данной группе больных. По этой же причине пациенты этой группы были исключены из корреляционного анализа связи СИ с СЭА. Результаты этого анализа представлены на рис. 4 и демонстрируют нарастание альбуминурии по мере уменьшения степени ночного снижения АД.

Рисунок 4.

Корреляционная связь между суточной экскрецией альбумина и степенью ночного снижения систолического артериального давления (n=31)



Следует отметить выявленную нами обратную корреляционную связь между степенью ночного снижения САД и концентрацией в крови маркера канальцевого повреждения почек – липокалина-2 (рис. 5).

Аналогичные взаимосвязи для стандартного способа оценки степени ночного снижения САД отсутствовали. Корреляционных связей СИ с другими клиническими данными, независимо от способа оценки времени сна, выявлено не было.

Таким образом, установлена высокая частота нарушения суточного профиля АД, которое имело место в среднем у трех из четырех больных резистентной АГ в сочетании с СД2. Впервые для оценки связей СИ с клиническими данными

Рисунок 5.

Корреляционная связь между концентрацией в крови липокалина-2 и степенью ночного снижения систолического артериального давления (n=23)

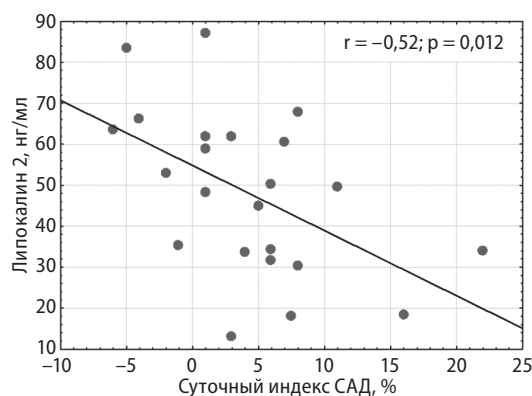


Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи исходного отношения LF/HF и суточного индекса систолического артериального давления (по данным фактического времени сна)

Параметр	СИ САД,%	СИ ДАД,%	СИ ср. АД,%
LF, усл. ед.	r= -0,64, p<0,001	r= -0,51 p=0,009	r= -0,60 p=0,002
HF, усл. ед.	r=0,55 p=0,004	r=0,48 p=0,015	r=0,55 p=0,004
LF/HF, усл. ед.	r= -0,65 p<0,001	r= -0,55 p=0,004	r= -0,64 p<0,001

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от ИМТ

Показатель	Группа с ИМТ≥35кг/м ² (n=31)	Группа с ИМТ<35кг/м ² (n=33)	p
Возраст, годы, М±SD	59,2±6,8	62,9±8,0	0,076
ИМТ, кг/м ² , М±SD	39,2±3,4	30,3±3,5	0,001
Число АГП, М±SD	4,4±1,0	4,2±1,0	0,548
Вечерний прием АГП, М±SD	1,6±0,9	1,4±0,6	0,191
САД-24, мм рт. ст.	157,2±20,0	156,3±15,3	0,839
ДАД-24, мм рт. ст.	79,2±14,4	82,3±11,3	0,386
СИ САД,%	3,5±5,5	8,7±6,6	0,003
СИ ДАД,%	8,7±6,5	14,2±7,2	0,005

использована методика на основе фактического определения периодов бодрствования и ночного отдыха. В отличие от стандартной методики определения СИ, нарушения СИ САД, рассчитанного с учетом фактического времени сна, имели тесную связь с косвенными признаками симпатической активности и маркерами почечного повреждения.

При анализе особенностей суточного профиля АД в зависимости от выраженности ожирения, отраженном в табл. 3, обращало на себя внимание то, что, несмотря на сопоставимый уровень АД-24, степень ночного снижения АД в группе с индексом массы тела (ИМТ)≥35кг/м² были существенно ниже, чем в группе сравнения.

Обсуждение

В настоящей работе впервые для изучения суточного профиля АД использован оригинальный метод точной оценки степени его ночного снижения на основе объективного распознавания фактических периодов ночного отдыха пациента по данным мониторингирования частоты сердечных сокращений, показана его связь с признаками симпатической гиперактивации и нарушением функции почек. Распространенность паттерна недостаточного снижения АД ночью по данным литературных источников крайне вариабельна и составляет от 30 до 73% [3, 5, 24, 25], во многом зависит от коморбидной патологии [26, 27] и связана с органной патологией [28]. В нашем исследовании недостаточное снижение АД (суточный индекс менее 10%) наблюдалось у 75,1% больных резистентной АГ в сочетании с СД2, несмотря на вечерний приём препаратов. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, изучавших особенности суточного профиля у больных АГ в сочетании с СД2 [29, 30]. Например, в исследовании Moran и соавт. [31] достаточное снижение ночного АД (СИ менее 10%) отсутствовало у 70% пациентов с СД2 и АГ несмотря на то, что 80% исследуемой популяции получали антигипертензивные препараты. В другом небольшом исследовании Hänninen и соавт. [25] данный феномен наблюдался у 38% пациентов с АГ и СД2, а в работе Ayala и соавт., включавшей почти 3000 пациентов – у 62,1% [24]. Возможно, разнородность результатов связана с различиями в изучаемых выборках больных, а также с неадекватным определением периодов активности и отдыха [21]. В то же время в исследовании Astrup

и соавт. [12] по данным регрессионного анализа Кокса увеличение степени снижения АД на 1% приводило к значимому снижению смертности от всех причин (p=0,033). В под-исследовании МАРЕС с участием 3344 пациентов со средним периодом наблюдения 5,6 лет было документировано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 17% на каждые 5 мм рт. ст. снижения среднесуточного САД во сне (p <0,001) [32]. Следует отметить, что в настоящей работе впервые представлены данные о характере суточного профиля для селективной группы больных СД2 в сочетании с резистентной АГ, тогда как в предыдущих работах анализ проводился преимущественно среди пациентов с контролируемой АГ. Важным результатом настоящей работы стала выявленная взаимосвязь нарушения циркадного профиля АД с косвенными признаками повышения симпатической активности и нарастанием альбуминурии как проявления утраты зарядо- и размеро-селективности клубочкового фильтра. Ранее связь нарушения суточного профиля с альбуминурией наблюдали Equiluz-Bruck с соавт.: в данном исследовании среди 72 пациентов с АГ и СД2 распространенность профиля «нон-диппер» была связана с экскрецией альбумина разной выраженности [33]. Связь ожирения с ночной гипертонией и недостаточным ночным снижением АД хорошо известна [34]. В исследовании Cuspidi и соавт., включавшем 658 больных нелеченной АГ 1-й и 2-й степени, было показано, что при сопоставимом уровне среднесуточного АД пациенты с избыточной массой тела/

ожирением чаще имели недостаточное снижение или повышение АД ночью, чем лица с нормальной массой тела [35]. Ожирение оказывает многофакторное негативное влияние на уровень АД [36], реализуемое через повышение симпатической активности при активном участии почек [37]. В связи с этим

выраженность ожирения может быть фенотипическим индикатором вовлеченности гиперсимпатикотонии и почечного компонента в механизмы развития и прогрессирования АГ. Полученные нами данные о связи ожирения с исходным снижением СИ САД в целом подтверждают эту гипотезу.

Заключение

У больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа степень ночного снижения АД, рассчитанная на основе объективного определения времени ночного отдыха, в отличие от стандартной методики его расчета, тесно связана с маркерами повреждения почек, выраженностью ожирения, клиническими и лабораторными признаками симпатической активности.

Благодарности:

авторский коллектив выражает благодарность научному сотруднику отделения клинической лабораторной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ к.фарм.н. Гусаковой Анне Михайловне за работу по определению содержания в крови уровней липокалина –2, свободного метанефрина и норметанефрина.

Ограничения исследования: настоящее исследование было ограничено небольшим количеством больных.

Практическая значимость: метод может быть рекомендован для изучения патофизиологии органных повреждений и более точной оценки эффективности

Acknowledgments:

The authors express their gratitude to the research fellow of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center, PhD in Pharmacy Anna Mikhailovna Gusakova for her work on determining the blood levels of lipocalin-2, free metanephrine and normetanephrine.

Литература | References

1. Böhm M., de la Sierra A., Mahfoud F. et al. Office measurement vs. ambulatory blood pressure monitoring: associations with mortality in patients with or without diabetes. *Eur Heart J*. 2024;45(31):2851–2861. doi: 10.1093/eurheartj/ehae337.
2. Afsar B., Sezer S., Elsurur R., Ozdemir F.N. Is HOMA index a predictor of nocturnal nondipping in hypertensives with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus? *Blood Pressure Monitoring*. 2007;12(3):133–139. doi: 10.1097/MBP.0b013e3280b08379.
3. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Normotensive and Hypertensive Type 2 Diabetics Prevalence of Impaired Diurnal Blood Pressure Patterns. *American Journal of Hypertension*. 1993;6(1):1–7. doi: 10.1093/ajh/6.1.1.
4. Nikolaidou B., Anyfanti P., Gavrilaki E. et al. Nondipping pattern in early-stage diabetes: association with glycemic profile and hemodynamic parameters. *J Hum Hypertens*. 2022;36(9):805–810. doi: 10.1038/s41371-021-00587-4.
5. Pistrosch F., Reissmann E., Wildbrett J. et al. Relationship Between Diurnal Blood Pressure Variation and Diurnal Blood Glucose Levels in Type 2 Diabetic Patients: *American Journal of Hypertension*. 2007;20(5):541–545. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.10.010.
6. Zhang J., Sun R., Jiang T. et al. Circadian Blood Pressure Rhythm in Cardiovascular and Renal Health and Disease. *Biomolecules*. 2021;11(6):868. doi: 10.3390/biom11060868.
7. Bankir L., Bochud M., Maillard M. et al. Nighttime Blood Pressure and Nocturnal Dipping Are Associated With Daytime Urinary Sodium Excretion in African Subjects. *Hypertension*. 2008;51(4):891–898. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105510.
8. Motiejunaite J., Flamant M., Arnoult F. et al. Predictors of daytime blood pressure, nighttime blood pressure, and nocturnal dipping in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2024;47(9):2511–2520. doi: 10.1038/s41440-024-01778-5.
9. Kimura G. Importance of inhibiting sodium-glucose cotransporter and its compelling indication in type 2 diabetes: pathophysiological hypothesis. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(3):271–278. doi: 10.1016/j.jash.2016.01.009.
10. Mulec H., Blohmé G., Kullenberg K. et al. Latent overhydration and nocturnal hypertension in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1995;38(2):216–220. doi: 10.1007/BF00400097.
11. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084.
12. Astrup A.S., Nielsen F.S., Rossing P. et al. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *J Hypertens*. 2007;25(12):2479–2485. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f06428.
13. Chiriaco M., Sacchetta L., Forotti G. et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: A 21-year longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(11):2127–2137. doi: 10.1111/dom.14798.
14. Cardoso C.R.L., Salles G.F. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2021;39(6):1177. doi: 10.1097/HJH.0000000000002775.
15. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20(11):2183–2189. doi: 10.1097/00004872-200211000-00017.
16. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension*. 2018;71(6):997–1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.
17. Shams E., Kamalumpundi V., Peterson J. et al. Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension. *J Hum Hypertens*. 2022;36(9):785–793. doi: 10.1038/s41371-021-00644-y.

18. Chumakova G.A., Ott A.V., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Shenkova N.N. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):107–110. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2015–4–107–110.
Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Шенкова Н.Н. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):107–110. doi: 10.15829/1560–4071–2015–4–107–110.
19. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E. et al. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:191–198. doi: 10.2147/DMSO.S182406.
20. Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Gordeeva E.V. et al. Assessment of the nocturnal blood pressure dip based on the original mathematical algorithm of detecting real nighttime periods according to ABPM data. *Siberian Medical Journal*. 2009;24(2–1):23–26. (In Russ.)
Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Гордеева Е.В. и др. Клиническая эффективность нового метода оценки ночного снижения АД на основе объективного распознавания фактических периодов ночного отдыха пациента непосредственно по данным амбулаторного мониторингирования АД. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;24(2–1):23–26.
21. Pekarskii S.E., Mordovin V.F., Kolodina M.V. et al. Recognition of actual periods of nocturnal rest from 24-hour heart rate profile. *Kardiologiia*. 2005;45(2):2023. (In Russ.)
Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Колодина М.В. и соавт. Метод точного автоматического анализа данных амбулаторного мониторингирования артериального давления на основе распознавания фактических периодов ночного отдыха по суточному профилю сердечного ритма. *Кардиология*. 2005;45(2):20–23.
22. Pekarsky S. E., Mordovina V.F., Semke G.V. et al. [A method for accurately assessing the nocturnal decrease in blood pressure based on objective recognition of the actual periods of the patient's night rest directly from outpatient monitoring data]. New medical technologies in the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases: Guidelines. Tomsk: *Tomskii natsional'nyi issledovatel'skii meditsinskii tsentr Rossiiskoi akademii nauk*. 2018. pp. 236–244. (In Russ.)
Метод точной оценки ночного снижения артериального давления, основанный на объективном распознавании фактических периодов ночного отдыха пациента непосредственно по данным амбулаторного мониторингирования / С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке [и др.] // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: Методические рекомендации. – Томск: Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 2018. – С. 236–244.
23. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Cardiology and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
24. Ayala D.E., Moyá A., Crespo J.J. et al. Circadian Pattern of Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients With and Without Type 2 Diabetes. *Chronobiology International*. 2013;30(1–2):99–115. doi: 10.3109/07420528.2012.701489.
25. Hänninen J.A., Takala J.K., Keinänen-Kiukaanniemi S.M. Blood pressure control in subjects with type 2 diabetes. *J Hum Hypertens*. 2000;14(2):111–115. doi: 10.1038/sj.jhh.1000947.
26. Alicheva Ya.M., Shpagina L.A., Panacheva L.A., Shpagin I.S., Bazhenova K.O. Circadian blood pressure profile and the state of the autonomic nervous system in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014; 29(1):43–47. (In Russ.) doi: 10.29001/2073–8552–2014–29–1–43–47.
Аlicheva Я.М., Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Шпагин И.С., Баженова К.О. Суточный профиль артериального давления и состояние вегетативной нервной системы у пациентов старших возрастных групп с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2014;29(1):43–47. doi: 10.29001/2073–8552–2014–29–1–43–47.
27. Gubanova M.V., Kushnarenko N.N., Karavaeva T.M. Clinical significance of 24-hour blood pressure monitoring in prediction of hypertension development in patients with gout. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 36(3):104–110. (In Russ.) doi: 10.29001/2073–8552–2021–36–3–104–110.
Губанова М.В., Кушнаренко Н.Н., Караваева Т.М. Клиническое значение суточного мониторингирования артериального давления в прогнозировании развития артериальной гипертензии у больных подагрой. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):104–110. doi: 10.29001/2073–8552–2021–36–3–104–110.
28. Gapon L.I., Sereda T.V., Leontyeva A.V. Carotid atherosclerosis and 24-hour blood pressure profile in indigenous and alien populations of the Far North. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;29(1):30–34. (In Russ.) doi: 10.29001/2073–8552–2014–29–1–30–34.
Гапон Л.И., Середа Т.В., Леонтьева А.В. Каротидный атеросклероз и суточный профиль артериального давления у коренного и пришлого населения Крайнего Севера. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2014;29(1):30–34. doi: 10.29001/2073–8552–2014–29–1–30–34.
29. Eguchi K., Pickering T.G., Hoshida S. et al. Ambulatory Blood Pressure Is a Better Marker Than Clinic Blood Pressure in Predicting Cardiovascular Events in Patients With/Without Type 2 Diabetes. *American Journal of Hypertension*. 2008;21(4):443–450. doi: 10.1038/ajh.2008.4.
30. Afsar B., Elsurur R. Increased renal resistive index in type 2 diabetes: Clinical relevance, mechanisms and future directions. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2017;11(4):291–296. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.019.
31. Moran A., Palmas W., Pickering T.G. et al. Office and Ambulatory Blood Pressure Are Independently Associated With Albuminuria in Older Subjects With Type 2 Diabetes. *Hypertension*. 2006;47(5):955–961. doi: 10.1161/01.HYP.0000216634.73504.7d.
32. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R., Mojón A. Sleep-Time Blood Pressure: Prognostic Value and Relevance as a Therapeutic Target for Cardiovascular Risk Reduction. *Chronobiology International*. 2013;30(1–2):68–86. doi: 10.3109/07420528.2012.702581.
33. Equiluz-Bruck S., Schnack C., Kopp H.P., Scherthaner G. Nondipping of Nocturnal Blood Pressure Is Related to Urinary Albumin Excretion Rate in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Hypertension*. 1996;9(11):1139–1143. doi: 10.1016/0895–7061(96)00302–0.
34. Moczulska B., Zechowicz M., Leśniewska S. et al. The Impact of Obesity on Nighttime Blood Pressure Dipping. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(12):700. doi: 10.3390/medicina56120700.
35. Cuspidi C., Meani S., Valerio C. et al. Body mass index, nocturnal fall in blood pressure and organ damage in untreated essential hypertensive patients. *Blood Pressure Monitoring*. 2008;13(6):318–324. doi: 10.1097/MBP.0b013e32830d4bf8.
36. Chumakova G.A., Kuznetsova T.Y., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. «*Arterial'naya Gipertenziya*» («*Arterial Hypertension*»). 2021;27(3):260–268. (In Russ.) doi: 10.18705/1607–419X–2021–27–3–260–268.
Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):260–268. doi: 10.18705/1607–419X–2021–27–3–260–268.
37. Hall M.E., Cohen J.B., Ard J.D. et al. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021;78(5):e38–e50. doi: 10.1161/HYP.0000000000000202.