

Валиева Зарина Солтановна

**Особенности структурного и функционального состояния артериальной
стенки у больных артериальной гипертензией при различных формах
гиперальдостеронизма**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2015

Работа выполнена в отделе гипертонии и отделе новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор

Чихладзе Новелла Михайловна

доктор медицинских наук,
профессор

Балахонова Татьяна Валентиновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ

Небиеридзе Давид Васильевич

доктор медицинских наук,
профессор

Тимина Ирина Евгеньевна

заведующая отделением ультразвуковых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» МЗ РФ

Ведущая организация - ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» МЗ РФ

Защита диссертации состоится «__» _____ 2015 года в 13:30 на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан «___» «_____» 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Т.Ю. Полевая

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АРП – активность ренина плазмы
АСБ - атеросклеротическая бляшка
варСАД - вариабельность систолического артериального давления
варДАД – вариабельность диастолического артериального давления
ВГПА- вторичный гиперальдостеронизм
ГБ – гипертоническая болезнь
ГПА – гиперальдостеронизм
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИВ САД – индекс времени систолического артериального давления
ИВ ДАД - индекс времени диастолического артериального давления
ИГПА – идиопатический гиперальдостеронизм
КАП – концентрация альдостерона плазмы
НРГБ – низкорениновая гипертоническая болезнь
НРГПА – низкорениновый гиперальдостеронизм
ММР-9 – матриксная металлопротеиназа – 9
ОСА - общая сонная артерия
ПГПА – первичный гиперальдостеронизм
ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование АД
СНССАД – степень ночного снижения систолического артериального давления
СНСДАД – степень ночного снижения диастолического артериального давления
СПВкф - каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны
СПВпл - плече-лодыжечная скорость пульсовой волны
ТИМ - толщина комплекса интима-медиа
ЦАД – центральное аортальное давление
цСАД – центральное систолическое аортальное давление
цДАД – центральное диастолическое аортальное давление
ЭТ-1 – эндотелин-1
Aix – периферический индекс аугментации
Aix75 – периферический индекс аугментации, нормированный к ЧСС
Aixa0 – центральный индекс аугментации
Aixa075 – центральный индекс аугментации, нормированный к ЧСС
АASI – суточная ригидность аорты
ASI – суточная ригидность плечевой артерии
 β – индекс жесткости
САVI - кардио-лодыжечный сосудистый индекс
СС – коэффициент податливости
DC – коэффициент растяжимости
Ela - суточный индекс эластичности аорты
NO – оксид азота
РРА - амплификация пульсового давления
TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

В последние годы проведены исследования, свидетельствующие о важной роли альдостерона в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Изучается роль альдостерона в развитии фиброзных изменений в миокарде и в стенке артерий. В меньшей мере в проводимых исследованиях уделяется внимание роли альдостерона в развитии эндотелиальной дисфункции. В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции таких процессов, как дилатация и констрикция сосудов, адгезия тромбоцитов, рост гладкомышечных клеток сосудов. В этой связи особого внимания заслуживают экспериментальные исследования, свидетельствующие о неблагоприятных эффектах альдостерона на сосудистую стенку за счет супрессии оксида азота (NO) - основного эндотелиального фактора релаксации [Rosei E.A, 2006].

Актуальность изучения структурных изменений в сосудистой стенке и степени выраженности эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией (АГ) при низкорениновых формах гиперальдостеронизма определяется возможностью оценить изолированное от ренин-ангиотензиновой системы (РАС) влияние альдостерона, поскольку гиперволемиа, как следствие гиперальдостеронемии, при этой патологии приводит к супрессии РАС.

Установлена более высокая частота поражения органов-мишеней у больных АГ при низкорениновом гиперальдостеронизме (НРГПА) по сравнению с эссенциальной АГ [Millier P, 2005].

В немногочисленных исследованиях у больных АГ с первичным гиперальдостеронизмом (ПГПА) приводятся неоднозначные сведения о выраженности каротидного атеросклероза у этой категории больных. В более ранних работах высказывается мнение о протективной роли супрессии активности ренина (АРП) и об отсутствии различий в степени атеросклеротического поражения каротидных артерий у больных с ПГПА и с эссенциальной гипертензией [Rossi G.P, 1997].

Вместе с тем в последние годы приводятся немногочисленные сведения о более выраженных структурных изменениях и эндотелиальной дисфункции у больных АГ на фоне супрессии РАС, по сравнению с эссенциальной АГ с нормальными показателями РАС [Bernini G, 2008, Nishizaka M.K, 2004].

Малоизученным остается проблема взаимосвязи ригидности магистральных артерий с биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и фиброзных сосудистых изменений.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время немногочисленные наблюдения не позволяют сформировать четкое представление о роли альдостерона в развитии эндотелиальной дисфункции и каротидного атеросклероза у больных АГ с опухолевыми и неопухолевыми формами низкоренинового гиперальдостеронизма.

Представляет интерес оценка эластических свойств аорты и состояния сонных артерий в динамике после адреналэктомии у больных с альдостеромой.

В этой связи перспективным является изучение влияния альдостерона на структурные и функциональные изменения в стенке сонных артерий в сопоставлении с характером изменений эластических свойств аорты и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброзных сосудистых изменений у больных АГ при различных формах гиперальдостеронизма и оценка возможности хирургического лечения – адреналэктомии при опухолевых формах гиперальдостеронизма в коррекции выявленных изменений.

Цель исследования: Исследовать особенности структурных и функциональных изменений артериальной стенки у больных артериальной гипертонией, протекающей с гиперальдостеронизмом, по параметрам вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии и ригидности магистральных артерий в сопоставлении с биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и фиброзных сосудистых изменений.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние сосудистой стенки сонных артерий у больных с гиперальдостеронемией, используя ультразвуковые критерии наличия атеросклеротических бляшек, количественной оценки комплекса интима-медиа.
2. Исследовать показатели жесткости магистральных артерий у больных АГ с различным функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
3. Провести сравнительный анализ взаимосвязи выявленных изменений в сонных артериях и эластических свойств аорты в исследуемых группах больных АГ.
4. Исследовать вазомоторную функцию эндотелия (поток-зависимую вазодилатацию плечевой артерии) у больных АГ с повышенной и нормальной продукцией альдостерона.
5. Определить особенности взаимосвязи центрального аортального давления и давления, измеренного на плече, а также характер формирования отраженной волны в исследуемых группах больных АГ.
6. Сопоставить выявленные структурные и функциональные изменения в стенке артерий у больных АГ с различным функциональным состоянием РААС.
7. Провести анализ выявленных изменений артериальной стенки в исследуемых группах больных АГ в сопоставлении с биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и фиброзных сосудистых изменений.
8. Оценить эластические свойства аорты и сонных артерий в динамике после адреналэктомии у больных с альдостеромой

Научная новизна работы

Впервые у больных АГ с повышенной и нормальной продукцией альдостерона проведен комплексный анализ состояния артериальной стенки в сопоставлении с биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и маркерами фиброзных сосудистых изменений.

Впервые показана роль альдостерона в развитии функциональных и структурных изменений в сосудистой стенке, дана количественная оценка комплекса интима-медиа у больных АГ с различным функциональным состоянием РААС. Установлено, что биохимические маркеры фиброзных сосудистых изменений статистически достоверно выше в группе с низкорениновым гиперальдостеронизмом по сравнению с другими группами. Впервые у больных с низкорениновыми формами гиперальдостеронизма проанализированы эластические свойства артерий, параметры отраженной волны на протяжении суток, в дневные и ночные часы. Показано, что в повышении уровня САД (как плечевого, так и центрального), вносит вклад не только ударный объем и повышенная жесткость артерий, но и увеличение прироста отраженной волны (AIx).

Практическая значимость

На основании проведенного исследования обоснована целесообразность проведения комплекса диагностических исследований эластических свойств артерий, включая оценку показателей интенсивности отраженной волны (суточного, дневного, ночного индекса аугментации) для группы больных АГ с низкорениновым гиперальдостеронизмом.

Анализ выявленных сосудистых изменений в динамике до и после хирургического лечения больных АГ с опухолевыми формами гиперальдостеронизма позволяет оценить эффективность адреналэктомии не только в плане обеспечения адекватного снижения АД, но и улучшения эндотелиальной функции и снижения жесткости артерий, в связи с чем эти показатели требуют наблюдения в динамике.

Метод суточного мониторирования АД с использованием отечественной аппаратуры может быть успешно применен для выявления больных, как с повышенной жесткостью артерий, так и с повышенным приростом систолической волны.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику клинической и научной деятельности отдела гипертензии НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ.

Апробация диссертации состоялась 11 июня 2014г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 3 статьи (в журналах рекомендуемых ВАК). Материалы диссертации были представлены на следующих Конгрессах: 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection. London, 2012; 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection, Milan, 2013; 24rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection Athens, 2014; 40th International Congress on Electrophysiology Glasgow, 2013.

Структура и объём работы

изложена на 110 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав, выводов Диссертация, практических рекомендаций и использованных источников, включающего 112 публикаций отечественных и иностранных авторов. Работа содержит 19 таблиц и 16 рисунков.

Материалы и методы исследования

В исследование включались больные обоого пола разной степени тяжести АГ, в возрасте от 19 до 75 лет. В целом в исследование включено 87 больных АГ, из них 50 мужчин (57%) и 37 женщин (43%).

Все больные были обследованы в условиях стационара в отделе гипертонии НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ в соответствии с требованиями РМОАГ и ВНОК.

В качестве критериев отбора больных служили клинические признаки гиперальдостеронизма, гипокалиемия (уровень калия плазмы крови менее 3,8 ммоль/л), а также наличие структурных изменений в коре надпочечников по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Всем больным определялась концентрация альдостерона плазмы (КАП) и АРП до и после 4-х часовой ходьбы с последующим разделением на группы больных в зависимости от функционального состояния РААС.

У 8 больных была диагностирована альдостерома надпочечника, во всех случаях проведена лапароскопическая адреналэктомия, диагноз подтвержден гистологически.

Методы исследования

1. Исследование КАП и АРП в плазме крови проводились радиоиммунологическим методом с использованием специальных наборов фирмы «IMMUNOTEK» (Beckman Coulter, США). Измерение радиоактивности проб и первичную обработку результатов проводили на гамма-счетчиках Wizard (Perkin Elmer, США) и CliniGamma 1272 (Wallac, Финляндия).
2. Структурные изменения в надпочечниках исследовались методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Исследования проводились на приборе «Sensation 4» (фирма «Siemens», Германия)
3. Определение суточного профиля АД выполнялось методом суточного мониторирования артериального давления (СМАД) (прибор BPLab, фирма Пётр Телегин, Россия). Также при

помощи СМАД оценивался AIx за 24-часа, в дневные и ночные часы и Ela – суточный индекс эластичности аорты (отношение времени распространения пульсовой волны – $RWTT$ к росту, т.е. $Ela=RWTT/рост$).

4. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий проводилось в режиме дуплексного сканирования (прибор IU-22, Philips, Голландия). Проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и оценка атеросклеротических бляшек (АСБ) общих сонных артерий (ОСА).
5. Определение параметров жесткости, эластичности в общих сонных артериях. Проводился расчет следующих показателей упругости стенки ОСА: Коэффициент растяжимости (Distensibility Coefficient, DC), Коэффициент податливости (Cross-sectional compliance, CC), Индекс жёсткости β (Stiffness index β).
6. Функциональное состояние эндотелия оценивалось при ультразвуковом дуплексном сканировании по параметру поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией по Celermajer D.S
7. Оценка жесткости аорты проводилась с помощью определения каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны и отраженной волны в аорте с помощью прибора SphygmoCor (AtCor, Сидней, Австралия); скорость пульсовой волны плече-лодыжечным способом оценивалась методом объемной сфигмографии (Vasera VS 1000 Fukuda Denshi, Япония).
8. Показатели функционального состояния эндотелия. Определение продуктов метаболизма NO в сыворотке крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Shimadzu, Япония), уровня тромбоксана (Tx) B2 - методом твердофазного иммуноферментного анализа (Assay Designs, США), ЭТ-1- методом твердофазного иммуноферментного анализа (Biomedica, Германия).
9. Маркеры баланса коллагена. Определение матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) методом непрямого иммуноферментного анализа (R&D Systems Quantikine, США).

Статистическая обработка полученных результатов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ SPSS 14.0 и STATISTICA 10.0. Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Med) и верхняя ($BKв$) и нижняя ($HKв$) квантили в зависимости от типа распределения. Гипотезы о принадлежности распределения показателей к нормально распределенной совокупности проверялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Для описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции

Спирмена. Гипотезы о сравнении двух совокупностей, из которых извлечены выборки, проверялись в зависимости от типа распределения параметров с помощью непарного t-критерия Стьюдента или непараметрического U критерия Манна-Уитни. Для двух повторных сравнений применялись парный t-критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона. Гипотезы о сравнении трех и более совокупностей в зависимости от типа распределения параметров проводились либо с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), либо его непараметрического аналога – критерия Крускала-Уоллиса. Сравнения параметров в нескольких группах, в зависимости от типа распределения параметров и количества сравниваемых групп, проводились с помощью одного из методов множественных сравнений Тьюки, Шеффе, Ньюмана-Кейлса. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применялся точный двусторонний критерий Фишера, для таблиц m×n (m≥2 и n>2) - критерий χ^2 –Пирсона. Выявление параметров, определяющих уровень отраженной волны, проводился с помощью пошагового регрессионного анализа. Уровень статистической значимости при проверке гипотез полагался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 87 больных АГ: 50 мужчин (57%) и 37 женщин (43%). Возраст больных в среднем составил 42,9±16,5 г. Установленная по анамнезу длительность АГ составила 11,5±9 лет. Уровень АД в среднем по группе составил 143,5±15,3/89,1±10,3 мм рт.ст. При распределении по уровню АД у 37 (42%) больных имела место АГ 1 степени, у 34 (39%) больных – АГ 2 степени, и у 16 (19%) больных – АГ 3 степени (РМОАГ, ВНОК, 2010).

У большинства больных течение АГ было стабильное. У 5 (6%) больных наблюдалось кризовое течение АГ, кризы возникали не чаще 3-4 раз в год. У этой группы больных не было выявлено повышенной экскреции катехоламинов как в кризовой, так и в суточной моче.

Всем обследованным проводился 4-х часовой ортостатический тест (спокойная ходьба с 9.00 до 13.00) для оценки реакции компонентов РААС на стимулирующее влияние ходьбы с учетом суточного колебания продукции альдостерона: в базальных условиях покоя (в 9.00) и после 4-х часовой ходьбы (в 13.00) определяли АРП и КАП. По результатам этого теста все пациенты были распределены на 4 группы.

Группу 1 (n=22) составили больные с низкорениновым гиперальдостеронизмом (НРГПА), диагностические критерии: концентрация альдостерона плазмы в базальных условиях покоя - КАП $p > 120$ пг/мл, активность ренина плазмы на фоне стимуляции ходьбой - АРПх < 1 нг/мл/ч.

У 8 из 22 больных (36%) из группы НРГПА результат 4 -х часового ортостатического теста свидетельствовал в пользу ПГПА: отсутствовала стимуляция или даже выявлялось снижение уровня КАП в 13.00 после ходьбы, а также низкая, нестимулируемая АРП. У всех 8 больных по данным МСКТ брюшной полости выявлены односторонние объемные образования в надпочечниках, диаметр которых

варьировал от 1,0 до 3,8 см. Из них 8 больных были прооперированы, диагноз альдостеромы был подтвержден гистологически. У остальных больных с НРГПА в 1 группе был диагностирован идиопатический гиперальдостеронизм: возрастание уровня КАП после ходьбы по сравнению с базальным уровнем, отсутствие стимуляции АРП. По данным МСКТ надпочечников у 3 больных - двустороннее диффузное утолщение коры надпочечников, у остальных 10 больных структурных изменений надпочечников не выявлено.

Группу 2 (n=17) составили больные с низкорениновой формой гипертонической болезни (НРГБ). Диагностические критерии: КАП в базальных условиях покоя в пределах нормальных величин - <120 пг/мл, АРП на фоне стимуляции ходьбой < 1 нг/мл/ч. По данным обследования патологии почек, почечных артерий, надпочечников не выявлено. Таким образом, диагностирована гипертоническая болезнь, низкорениновая форма.

Группу 3 (n=21) составили больные с вторичным гиперальдостеронизмом (ВГПА). Диагностические критерии: КАПп >120 пг/мл, АРПх >1 нг/мл/ч. По данным проведенного обследования также патологии почек, почечных артерий, надпочечников не выявлено.

Группу 4 (n=27) составили больные ГБ с нормальными показателями РААС: КАПп <120 пг/мл и АРПх >1 нг/мл/ч. У этих больных был исключен вторичный генез АГ и они составили группу сравнения.

Как следует из таблицы 1, у больных с НРГПА отмечались более высокие показатели как САД (p=0,0003), так и ДАД (p=0,008), а также более выраженная гиперальдостеронемия.

По спектру липидов, фактору курения группы статистически значимо не различались.

Таблица 1. Показатели АД, КАП, АРП, электролитов крови в исследуемых группах больных.

	1 НРГПА n=22	2 НРГБ n=17	3 ВГПА n=21	4 ГБ n=27	р-значение
КАПп пг/мл	270,10 * 176,30-410,20	75,30 38,70-97,90	239,10 160,50-342,00	65,40 40,00-101,10	0,000
АРПп нг/мл/ч	0,20 # 0,10-0,40	0,20 # 0,10-0,20	1,60 1,20-2,80	0,80 0,40-1,20	0,000
КАПх пг/мл	502,10 * 276,3-492,8	163,8 118-180,3	421,8 234,1-484,1	155,5 92,1-192,7	0,000
АРПх нг/мл/ч	0,42 # 0,10-0,60	0,41 # 0,30-0,60	3,95 2,2-5,0	2,75 1,40-3,80	0,000
Калий плазмы, ммоль/л	4,2±0,96	4,7±0,32	4,6±0,45	4,6±0,33	0,02
Натрий плазмы, ммоль/л	142,6±2,11	142,5±1,79	141,3±1,53	141,2±2,97	0,01
САД мм рт.ст	154,86±13,61*	141,88±12,09	141,00±13,47	137,48±15,77	0,0003
ДАД мм рт.ст	95,22±10,05*	88,82±7,81	87,38±11,50	85,74±9,17	0,008

Примечание: Данные представлены в виде M±SD и в виде медианы (25; 75 процентиль).

*р – достоверность отличия группы 1 от остальных групп; #р- достоверность отличия группы 1 и группы 2 от остальных групп

Таким образом, у 39 из 87 (45%) больных АГ выявлена низкорениновая форма АГ с повышенной (56%) и нормальной (44%) продукцией альдостерона, что определило возможность дальнейшей оценки изолированного от АРП влияния альдостерона на функциональное и структурное состояние артериальной стенки в сопоставлении с группами, в которых супрессия АРП отсутствовала (группа 3 – ВГПА, группа 4 -ГБ).

Оценка структурного состояния сосудистой стенки сонных артерий в группах с повышенной и нормальной продукцией альдостерона

Состояние сосудистой стенки сонных артерий оценивалось по ультразвуковым критериям наличия атеросклеротических бляшек, по количественной оценке ТИМ, локальной жесткости.

Для анализа нами был введен показатель средней величины максимальной ТИМ – рассчитывалась разница между максимальными значениями ТИМ правой и левой ОСА. Согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии по ультразвуку каротидных артерий 2008 года, для определения нормальных величин использовали индивидуальный подход с учетом пола и возраста: пороговая величина ТИМ для мужчин до 40 лет - 0,7мм, 40-50 лет - 0,8мм, старше 50 лет - 0,9мм, для женщин до 45 лет - 0,7мм, 45-60 лет - 0,8мм, старше 60 лет - 0,9 мм. Согласно этому подходу, в целом по группе у 50% больных были выявлены повышенные показатели ТИМ.

При анализе отдельно по группам в зависимости от функционального состояния РААС, частота выявления максимальной ТИМ составляла: в 1 группе – 53%, во 2 группе - 50%, в 3 группе – 15%, в 4 группе - 45%.

Таким образом, выявлено, что у больных АГ в группах, как с нормальной, так и с повышенной продукцией альдостерона в 50% случаях выявлены признаки неблагоприятного ремоделирования стенки сонных артерий в виде увеличения толщины комплекса интима-медиа.

Кроме оценки ТИМ, также оценивалась выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий. Оценка выраженности и распространенности атеросклеротического поражения сонных артерий проводилась в соответствии с классификацией, разработанной в отделе новых методов диагностики РКНПК: 0 – нет атеросклеротического поражения, 1 – единичная атеросклеротическая бляшка (АСБ) со стенозом менее 50%, 2 – множественные АСБ со стенозом менее 50%, 3 – единичные АСБ со стенозом более 50%, 4 – множественные АСБ со стенозом более 50%. Процент стеноза определялся при поперечном сканировании сонных артерий как отношение площади АСБ к общей площади сосуда. Наличие атеросклеротических бляшек >50% не выявлено у обследованных больных ни в одной группе. В группе 1 (в 50%) и в группе 2 (в 64,71%) преобладали пациенты с множественными стенозами <50%, в группе 3 - значительно преобладали пациенты с отсутствием АСБ (в 80,95%), в группе 4 - с равной

частотой были выявлены пациенты с множественными стенозами <50% (в 48,15%) и отсутствием изменений в сонных артериях (в 44,44%), и только в 7,41% случаев с единичными стенозами <50%, $p=0,003$.

В группе 3, которую составили пациенты с вторичным гиперальдостеронизмом, наблюдались значимые отличия от остальных групп по возрасту - больные были значительно моложе ($27,8 \pm 7,7$ лет) и полу (преобладали мужчины-85,71%), чем и можно объяснить менее выраженные изменения сосудистой стенки сонных артерий в этой группе больных, в связи с чем было решено исключить эту группу из дальнейшего сравнительного анализа.

Таким образом, атеросклеротические бляшки в сонных артериях выявлены в целом по группе у 65% больных АГ, у 72,73% - в группе с низкорениновым гиперальдостеронизмом, у 70,59% - в группе с низкорениновой гипертонической болезнью и у 55,56% в группе сравнения - больных гипертонической болезнью с нормальными показателями РААС.

Анализ показателей жесткости аорты (СПВкф и СПВпл, суточный индекс эластичности аорты), а также показателей отраженной волны в зависимости от наличия или отсутствия атеросклеротических изменений сонных артерий.

По результатам нашего исследования выявлено, что наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях взаимосвязано с такими признаками увеличения жесткости магистральных артерий, как каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, снижение суточного индекса эластичности аорты, а также с увеличением показателей интенсивности отраженной волны (суточным, дневным, ночным индексом аугментации) (таблица 2).

Таблица 2. Показатели жесткости аорты, отраженной волны в зависимости от наличия или отсутствия АСБ.

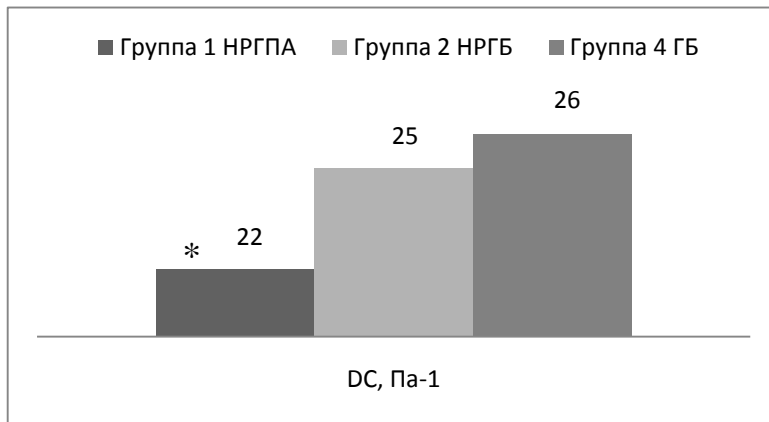
	Отсутствие АСБ	Наличие АСБ	p
Aix75сут,%	-40[-64;-15]	-16[-26;-14]	0,02
Aix75день,%	-41[-63;-14]	-18[-27;-2]	0,01
Aix75ночь,%	-51[-66;4]	-12[-32;11]	0,02
СПВкф, м/с	11[9,8;13,1]	13[11;14,5]	0,03
СПВпл, м/с	12,4[11,09;13,6]	13,7 [13,3;15,6]	0,001
Ela	1,6 \pm 0,1	1,7 \pm 0,2	0,008

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы (25; 75 процентиль). Mann-Whitney U-test, кроме Ela (t-критерий Стьюдента)

При анализе параметров локальной жесткости сонных артерий выявлено, что в группе с НРГПА коэффициент растяжимости (DC) был статистически ниже по сравнению с остальными

группами ($p=0,009$). Остальные показатели (коэффициент податливости – СС и коэффициент жесткости В) статистически значимо не различались (рис.1)

Рисунок 1. Оценка локальной жесткости стенки сонных артерий в соответствии с функциональным состоянием РААС.



Примечание: * $p<0,05$ - достоверность отличия группы 1 от каждой из остальных групп

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции таких процессов, как дилатация и констрикция сосудов, адгезия тромбоцитов, рост гладкомышечных клеток сосудов. Приводятся немногочисленные сведения о более выраженных структурных изменениях в стенке артерий и эндотелиальной дисфункции у больных АГ на фоне супрессии РАС, по сравнению с эссенциальной АГ [Nishizaka M.K и соавт, 2010].

С целью оценки функции эндотелия использовалась ПЗВД в условиях реактивной гиперемии плечевой артерий. Отклонение ПЗВД от нормы (10%) выявлено у 85% больных в группах НРГПА и НРГБ, у 81% - в группе ГБ. По показателю ПЗВД группы статистически значимо не различались между собой.

Исследование показателей жесткости аорты в группах с повышенной и нормальной продукцией альдостерона

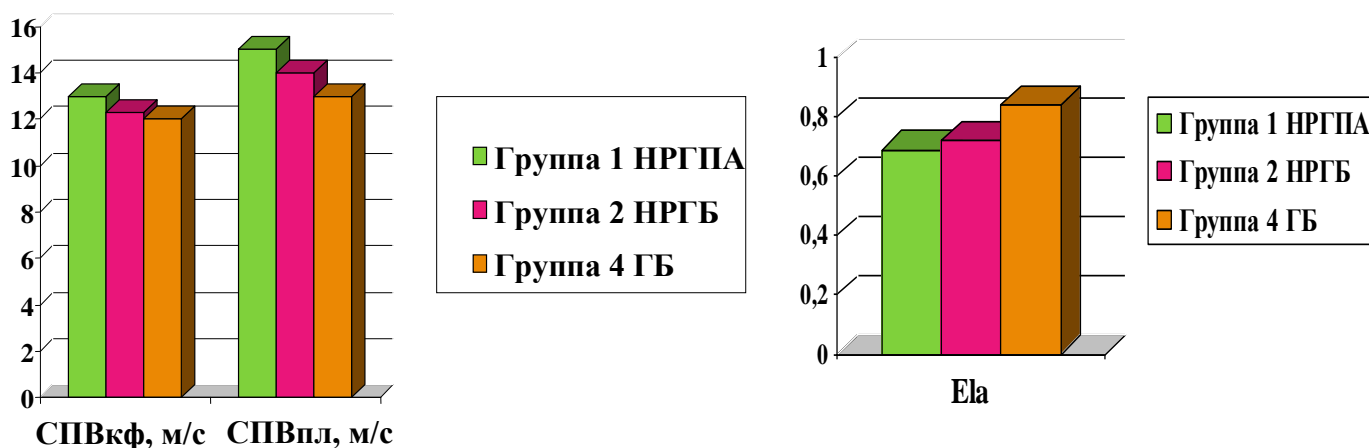
Оценка эластических свойств аорты проводилась несколькими способами: определение скорости распространения пульсовой волны (СПВпл) «плече-лодыжечным» способом; определение каротидно-фemorальной СПВ (СПВкф). Также исследовался АГх за 24-часа, в дневные и ночные часы и Еа –. Показатели жесткости магистральных артерий (каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, индекс эластичности аорты) были повышены у 80% больных АГ.

Установлено, что в группе 1 с НРГПА отмечалась некоторая тенденция к повышению СПВкф и СПВпл, а также снижение Еа, однако эти изменения не достигали статистической значимости (рис.2.).

В проведенных ранее исследованиях были получены более убедительные результаты: показано, что у больных с НРГПА отмечается достоверно более высокие значения СПВ, по сравнению с пациентами с ГБ с нормальной продукцией альдостерона [Young W.F и соавт,2004].

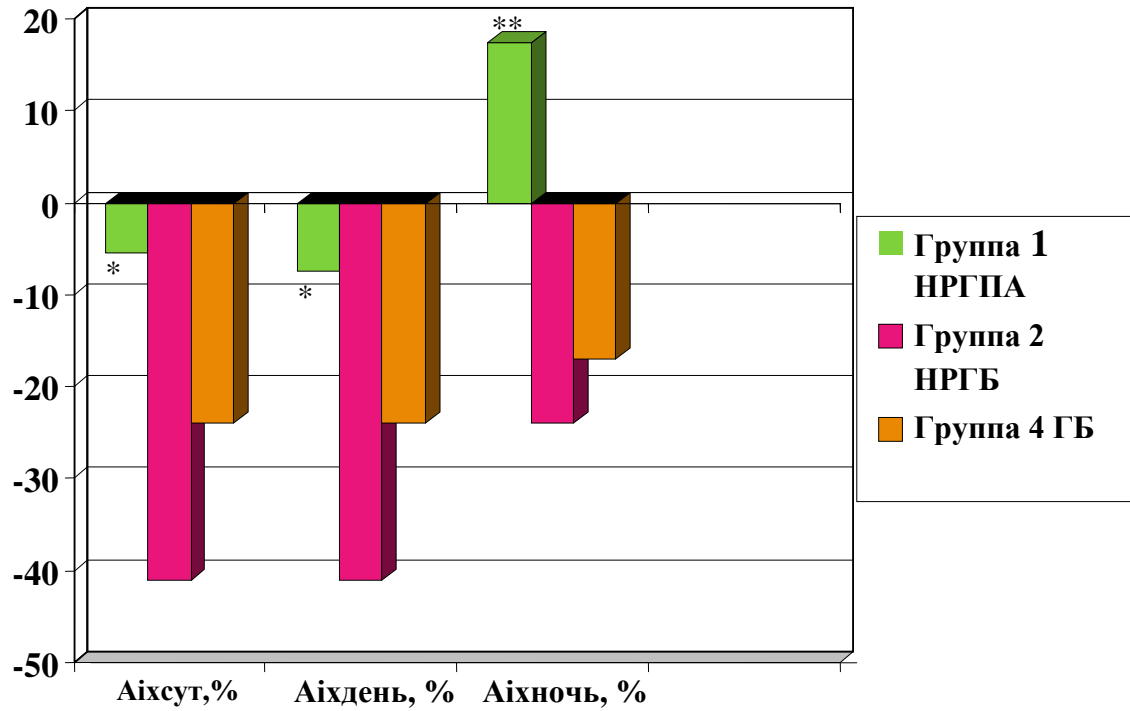
Повышение жесткости артериальной стенки приводит к возрастанию индекса «прироста систолической волны» - индекса аугментации (Аix). Проведены исследования, показавшие важную прогностическую роль Аix. Установлено, что Аix является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [Yasmin J.D, 2000]. Исследования, оценивающие характер прироста систолической волны у больных с низкорениновыми формами АГ, при которых возможна оценка изолированного от РАС влияния альдостерона на сосудистую стенку до настоящего времени не проводились.

Рисунок 2. Показателей жесткости аорты в зависимости от состояния РААС.



В нашем исследовании по показателям среднесуточного, дневного и ночного Аix в группе 1 с НРГПА установлены достоверно более высокие значения этих величин, в особенности ночного Аix (рисунок 3).

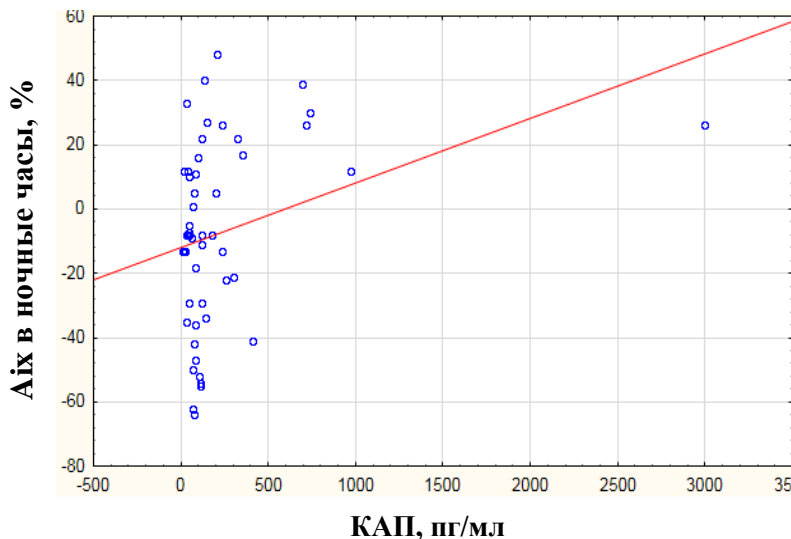
Рисунок 3. Показатели отраженной волны при различных функциональных состояниях РААС



примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,0001$

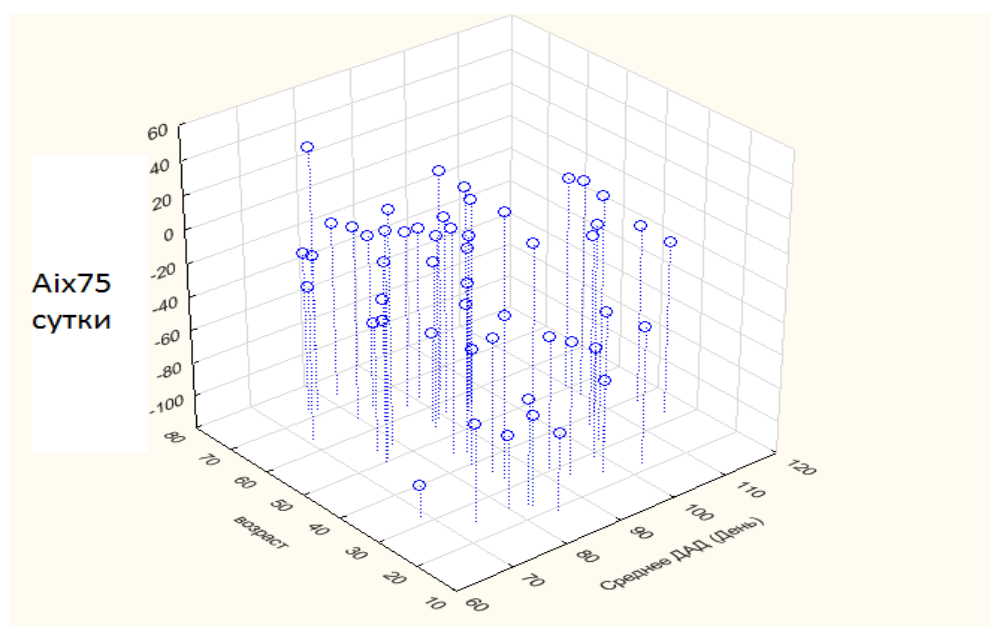
При проведении корреляционного анализа в целом по группе была выявлена положительная корреляционная связь между Аіх в ночные часы и КАП в покое ($r=0,3$, $p=0,01$) (рис.4). Выявленные изменения могут быть связаны с нарушением циркадности секреции альдостерона у больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом: высокими показателями альдостерона не только в дневные, но и в ночные часы [Dzau V, 1986 , Cugini P 1985].

Рисунок 4. Взаимосвязь между КАП и Аіх в ночные часы



С целью выявления факторов, оказывающих определяющее влияние на A_{ix} в обследуемой группе больных, мы рассмотрели модель, включающую возраст, пол, среднеедневное и средненочное САД, ДАД, пульсовое артериальное давление (ПАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), общий холестерин, триглицериды, АРП, КАП, E_{1a} , индекс массы тела (ИМТ). Применение метода пошаговой линейной регрессии позволило выявить показатели, оказывающие определяющее влияние на A_{ix} (рис.5). Такими параметрами оказались среднеедневное ДАД и возраст (коэффициент детерминации $R^2=0,34$). Эти же показатели оказывали определяющее влияние на A_{ix} в работе Funder J.W, 2008.

Рисунок 5. Зависимость A_{ix} от возраста и среднегодневного ДАД. Результаты пошагового регрессионного анализа.



Анализ показателей суточного профиля АД в группах больных в зависимости от функционального состояния РААС

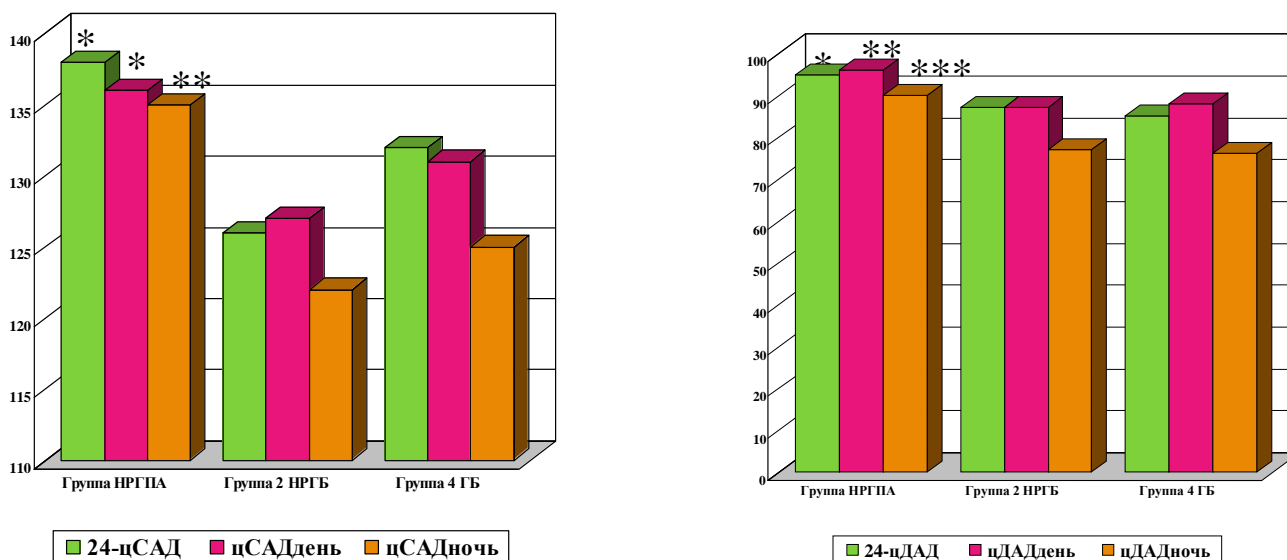
При анализе основных показателей суточного профиля АД в исследуемых группах больных выявлены статистически достоверные различия – более высокие показатели среднесуточного, дневного и ночного АД (САД и ДАД) в группе с НРГПА, по сравнению с группами НРГБ и ГБ. САД и ДАД за 24-часа в группе 1 с НРГПА, в группе 2 с НРГБ и группе 4 с ГБ, соответственно: $151 \pm 16 / 93 \pm 12$ мм рт.ст, $136 \pm 8 / 83 \pm 9$ мм рт.ст, $144 \pm 14 / 83 \pm 10$ мм рт.ст ($p < 0,0001$). Полученные результаты согласуются с результатами проведенных ранее исследований [Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М, 1984]. Кроме того, в группе с НРГПА преобладали пациенты с недостаточным снижением АД в ночное время - 83% против 60% и 39% в группах с НРГБ и группой сравнения - ГБ ($p < 0,05$). По показателям вариабельности САД и ДАД статистически значимых различий между группами не получено.

Оценка показателей ЦАД у больных с различным функциональным состоянием РААС.

Проведение СМАД позволило также оценить суточный профиль ЦАД, что является лучшим предиктором сердечно-сосудистых событий, чем АД на плечевой артерии [Roman MJ, 2007; Charalambos V. 2010]. При анализе показателей суточного профиля ЦАД в группе 1 с НРГПА отмечались статистически достоверно более высокие значения цСАД и цДАД по сравнению с группой сравнения (140 ± 14 мм рт.ст / 131 ± 13 мм рт.ст, $p=0,02$ и 95 ± 12 мм рт.ст / 85 ± 10 мм рт.ст, $p=0,01$, соответственно); по цПАД статистически достоверных различий не выявлено (рисунок 6).

Таким образом, анализ результатов СМАД позволило заключить, что в группе пациентов с низкорениновым гиперальдостеронизмом по сравнению с группами пациентов с нормальной продукцией альдостерона по данным суточного мониторирования АД отмечались более высокие значения как давления, измеренного на плече, так и центрального САД и ДАД (суточный, дневной, ночной).

Рисунок 6. Показатели ЦАД у больных с различным функциональным состоянием РААС



Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; *** - $p < 0,0001$

Анализ выявленных изменений в сонных артериях в сопоставлении с биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и маркерами фиброзных сосудистых изменений.

Проведен анализ биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброзных сосудистых изменений у больных АГ с различными функциональными состояниями РААС. Как следует из таблицы 3 в группе 1 у больных с НРГПА по сравнению с остальными группами выявлено статистически значимое повышение уровня ЭТ-1, тромбксана В2, ММР-9. Проведен корреляционный анализ этих показателей с параметрами РААС, выявлена достоверная статистическая связь КАП в покое с ЭТ-1 ($r=0,5$, $p=0,000$), ММР-9 ($r=0,4$, $p=0,000$), тромбксаном В2 ($r=0,6$, $p=0,000$).

Таблица 3. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и фиброзных сосудистых изменений у больных с различным функциональным состоянием РААС.

Показатели	1 группа НРГПА	2 группа НРГБ	4 группа ГБ	p
NO, пг/мл	0,68[0,29;0,98]	0,52[0,23;0,84]	0,55[0,26;0,85]	0,06
ЭТ-1, фмоль/л	86,2[46,1;100,4]	32,6[26,5;37,5]	24,1[17,9;40,8]	0,000*
Тромбоксан В2, пг/мл	803,5[630;879]	98[90;130]	100,6[86;178,5]	0,000*
ММР-9, нг/мл	45,2[26,8;50,1]	24,9[20,6;28,3]	23,5[21,7;27,9]	0,02*
ТИМР-1, нг/мл	246,1[220,3;264,5]	237,5[199,5;242,3]	222,1[198,6;251,2]	0,06

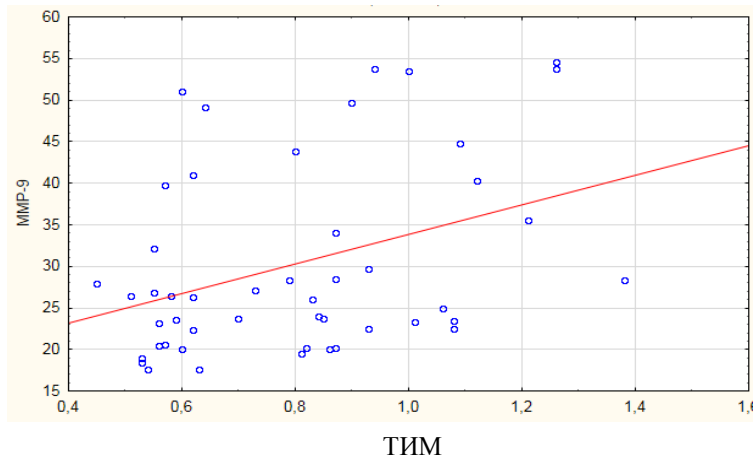
примечание: Данные представлены в виде медианы [25;75перцентиль]. Mann-Whitney U-test.

*p- достоверность отличия группы 1 от каждой из остальных групп

Проведено сопоставление исследованных маркеров с состоянием сосудистой стенки сонных артерий по критерию ТИМ.

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически достоверная связь толщины комплекса интима-медиа с показателем ММР-9 ($r=0,4$, $p=0,004$).

Рисунок 10. Корреляционная взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа с ММР-9.



Таким образом, нами впервые было проведено комплексное исследование не только локальной жесткости сонных артерий, но и жесткости аорты, включая оценку показателей интенсивности отраженной волны (суточного, дневного, ночного индекса аугментации) у больных АГ с различным функциональным состоянием РААС в сопоставлении с показателями эндотелиальной дисфункции и фиброзных сосудистых изменений. Применение комплекса диагностических исследований позволило выявить особенности структурных и функциональных изменений в сосудистой стенке у больных с НРГПА.

Оценка эластических свойств аорты и состояния сонных артерий в динамике после адреналэктомии у больных с альдостеромой

У 8 больных из группы НРГПА была диагностирована альдостерома коры надпочечников, во всех случаях было проведено хирургическое лечение, диагноз подтвержден гистологически. Больные наблюдались в динамике на протяжении 6 месяцев после лапароскопической адреналэктомии. Проведена оценка влияния адреналэктомии как на показатели РААС, суточного профиля АД, так и на показатели жесткости магистральных артерий и прироста систолической волны.

Анализ параметров РААС позволил выявить статистически достоверное снижение КАП и нормализацию АРП и повышение до нормального уровня содержания калия в плазме крови после оперативного лечения по сравнению с исходными уровнями. Также отмечено достоверное снижение офисного АД (таблица 4). Целевые уровни АД за время наблюдения из 8 больных достигнуты у 5 (63%).

Таблица 4. Динамика офисного АД, показателей РААС и уровня калия крови до и после хирургического лечения

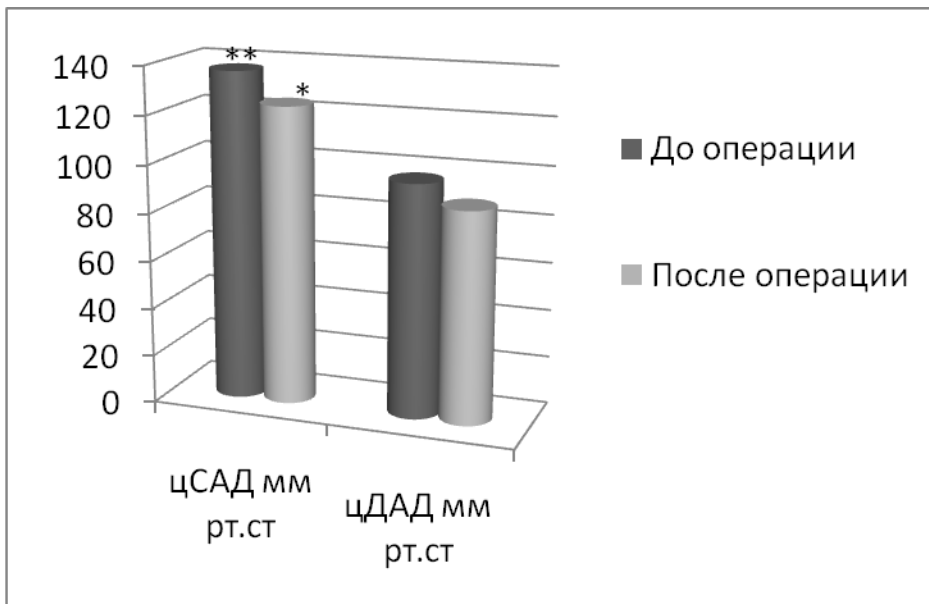
Показатели	До хирургического лечения	После хирургического лечения	p
КАП в покое, пг/мл	707 [297;858]	74 [29;168]	0,01
АРП при ходьбе, нг/мл/ч	0,2 [0,07;0,6]	2,9 [0,6;9]	0,03
Калий плазмы, ммоль/л	3,6±0,8	4,7±0,3	0,02
САД, мм рт.ст	156±17	145±13	0,01
ДАД, мм рт.ст	99±18	87±8	0,01

примечание: Данные представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы (25; 75 перцентиль). Mann-Whitney U-test - для КАП и АРП ; t-критерий Стьюдента - для остальных показателей

По данным СМАД отмечалось достоверное снижение САД и ДАД у всех пациентов ($p < 0,05$). Суточный ритм АД восстановился у 6 больных (75%).

При анализе параметров ЦАД и отраженной волны выявлено достоверное снижение ρ САД и ρ ДАД (рисунок 11), индекса аугментации за сутки, день и ночь после оперативного лечения по сравнению с исходными уровнями (рисунок 12).

Рисунок 11. Динамика центрального аортального давления до и после хирургического лечения



примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$;

Рисунок 12. Динамика показателей индекса аугментации до и после хирургического лечения



Проанализировано также состояние сонных артерий, параметров жесткости магистральных артерий после хирургического лечения по сравнению с исходными данными. Результаты представлены в таблице 5. Выявлена достоверная положительная динамика показателей ПЗВД плечевой артерии, повышение коэффициента податливости, растяжимости, снижение индекса жесткости, снижение СПВ кф.

Таблица 5. Динамика функционального состояния сонных артерий, параметров жесткости магистральных артерий до и после хирургического лечения

Показатели	До хирургического лечения	После хирургического лечения	p
ПЗВД, %	1,2 [0,7;2,3]	6,7 [3,7;8,2]	0,01
ДС, Па ⁻¹	17,4 [14,6;24,4]	31,5 [20;37,8]	0,01
СС, мм ² /кПа	0,98 [0,86;1,12]	1,44 [1,06;1,65]	0,01
β	6 [4,89;7,94]	4 [3,7;7,2]	0,04
СПВкф, м/с	11,3 [10,1;12,4]	9,8 [8,7;11,5]	0,01

примечание: данные представлены в виде медианы [25;75перцентиль]. Mann-Whitney U-test.

Таким образом, после адреналэктомии и последующей нормализации продукции альдостерона отмечен статистически значимый эффект, проявившейся в снижении показателей как клинического, так и суточного профиля АД, а также центрального аортального давления, показателей отраженной волны, в положительной динамике функционального состояния стенки артерий.

Выводы

1. У больных АГ в группах, как с нормальной, так и с повышенной продукцией альдостерона в 50% случаях выявлены признаки неблагоприятного ремоделирования стенки сонных артерий в виде увеличения толщины комплекса интима-медиа. Выраженность этих изменений коррелировала с уровнем матриксной металлопротеиназы-9 в плазме крови.
2. Атеросклеротические бляшки в сонных артериях выявлены в целом по группе у 65% больных АГ, у 72,73% - в группе с низкорениновым гиперальдостеронизмом, у 70,59% - в группе с низкорениновой гипертонической болезнью и у 55,56% в группе сравнения - больных гипертонической болезнью с нормальными показателями РААС.
3. Показатели жесткости магистральных артерий (каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, индекс эластичности аорты) повышены у 80% больных АГ, при этом статистически значимых различий по этим показателям между пациентами с повышенной и нормальной продукцией альдостерона не выявлено. Вместе с тем у больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом выявлено достоверное снижение локальной эластичности сонных артерий (p=0,009).

4. В группе с низкорениновым гиперальдостеронизмом ($p=0,02$) выявлены достоверно более высокие значения показателей отраженной волны (суточный, дневной, ночной индекс аугментации).
5. Выявлена достоверная взаимосвязь среднесуточного индекса аугментации с возрастом, длительностью артериальной гипертензии, уровнем АД по данным суточного мониторирования артериального давления. Выявлена слабая положительная корреляционная связь между индексом аугментации в ночные часы и концентрацией альдостерона плазмы ($r=0,2$, $p=0,03$).
6. Не установлено существенного различия в состоянии вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии у больных АГ в зависимости от уровня альдостерона.
7. Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных АГ с различным функциональным состоянием РААС взаимосвязано с такими признаками увеличения жесткости магистральных артерий, как каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, снижение суточного индекса эластичности аорты, а также увеличение показателей интенсивности отраженной волны (суточный, дневной, ночной индекс аугментации).
8. В группе пациентов с низкорениновым гиперальдостеронизмом, по сравнению с группами пациентов с нормальной продукцией альдостерона, по данным суточного мониторирования АД отмечались более высокие значения как давления, измеренного на плече, так и центрального САД и ДАД (суточный, дневной, ночной).
9. Биохимические маркеры фиброзных сосудистых изменений статистически достоверно выше в группе с низкорениновым гиперальдостеронизмом ($p=0,001$) по сравнению с другими группами. Выявлена взаимосвязь концентрации альдостерона плазмы с биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и фиброзных сосудистых изменений.
10. В послеоперационном периоде после адреналэктомии и устранения гиперальдостеронемии отмечается не только достоверное снижение АД, но и центрального аортального давления, показателей отраженной волны. Кроме того, выявлена достоверная положительная динамика функционального состояния стенки артерий (поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии, коэффициента растяжимости, коэффициента податливости, индекса жесткости β общей сонной артерии), параметров жесткости аорты.

Практические рекомендации

1. При обследовании больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом целесообразно использовать комплексный анализ, как локальной жесткости сонных артерий, так и

региональной жесткости магистральных артерий, включая оценку показателей интенсивности отраженной волны (суточного, дневного, ночного индекса аугментации).

2. Для выявления больных с повышенной жесткостью артерий, а также больных с повышенным приростом систолической волны, может быть использована не только зарубежная специализированная аппаратура, но и новая отечественная разработка на основании суточного мониторинга АД.
3. Своевременная адреналэктомия у больных АГ, обусловленной альдостеромой надпочечников, приводит не только к снижению цифр АД и улучшению эндотелиальной функции артерий, но и к снижению жесткости артерий, в связи, с чем эти показатели, как и уровень АД и показатели РААС могут быть рекомендованы для динамического наблюдения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Валиева З.С, Чихладзе Н.М, Сахнова Т.А, Блинова Е.В, Пантелеев И.В, Трипотень М.И , Балахонова Т.В, Чазова И.Е. Влияние адреналэктомии на состояние миокарда и артерий у больной АГ при первичном гиперальдостеронизме. Системные гипертензии.2013;10 (1):70-75.
2. Сахнова Т.А, Блинова Е.В, Чихладзе Н.М, Валиева З.С, Ермалицкая А.А, Саидова М.А, Добровольская С.В, Рогоза А.Н, Чазова И.Е. Изменения показателей ортогональной электрокардиограммы у больных артериальной гипертензией на фоне гиперальдостеронизма. Кардиологический вестник.2013;8 (20):41-45.
3. Валиева З.С, Чихладзе Н.М, Рогоза А.Н, Яровая Е.Б, Босых Е.Г, Чазова И.Е. Суточное мониторирование индекса «прироста систолической волны» у больных с низкорениновыми формами артериальной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9 (86): 38-44
4. Valieva Z.S, Chikhladze N.M, Rogoza A.N, Chazova I.YE. Association of central aortic pressure indicators and the level of plasma aldosterone concentration and renin activity in patients with various forms of hyperaldosteronism. 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection. London, 2012. Journal of Hypertension, Vol 30, e-Supplement A, April 2012, e403.
5. Valieva Z.S, Chikhladze N.M, Litonova G.N, Tripoten M.I, Balakhonova T.V, Rogoza A.N, Chazova I.YE. The dynamics of blood pressure, the level of plasma aldosterone concentration and renin activity in relation to endothelial dysfunction in patient with primary

- hyperaldosteronism before and after adrenalectomy. 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection. Abstract book, Milan, 2013. V26 (Suppl 1).S289.
6. Rogoza A.N, Chikhladze N.M, Valieva Z.S, Chazova I.YE. 24-hour profile of central aortic pressure, pulse wave transit time and intensity of reflected waves in patients with hyperaldosteronism. 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection. Abstract book, Milan, 2013. V26 (Suppl 1).S137.
 7. Sahnova T.A, Blinova E.V, Ryabikina G.V, Chikhladze N.M, Valieva Z.S, Chazova I.YE. Changes of electrocardiogram in low-renin hypertension. 40th International Congress on Electrocardiology Glasgow, 2013. Journal of Electrocardiology Volume 46, Issue 4, Pages e11.
 8. Valieva Z.S, Chikhladze N.M, Bosih E.G, Rogoza A.N, Chazova I.YE. The characteristic of 24-hour blood pressure profile, arterial stiffness in hypertensive patients with hyperaldosteronism. 24rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection. Abstract book, Athens, 2014. PP.33.07 , Volume 32, e-Supplement 1.