УДК 616.151.514+616-006.3-007.17]:612.141.3

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ГЕМОФИЛИИ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Марина Владимировна КОСИНОВА[1], Надежда Николаевна КУРИНА[2], Сергей Владиславович ТРЕТЬЯКОВ[3], Людмила Николаевна ГРИЦАЙ[3]

[1] *ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница*
650066, г. Кемерово, Октябрьский пр., 22

[2] *ФБЛПУ клиническая больница № 1 ГУФСИН по Кемеровской области*
650025, г. Кемерово, пер. Чкалова, 21

[3] *ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России*
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Цель исследования – изучить суточный профиль артериального давления (АД) и определить маркеры риска формирования артериальной гипертонии у больных гемофилией с признаками соединительнотканной дисплазии сердца (ДСТ). Основная группа представлена 30 больными гемофилией с кардиальными признаками ДСТ, группа сравнения – 33 лицами с кардиальными признаками ДСТ без гемофилии, группа контроля – 21 здоровым человеком. Кардиальными признаками ДСТ служили пролапс створок митрального и трикуспидального клапанов, дополнительные хорды. Суточное мониторирование АД осуществлялось портативным осциллометрическим регистратором BpLab. Обнаружено, что в основной группе, в отличие от группы контроля и сравнения, отмечалось уменьшение среднедневного САД, ДАД и средненочного САД на фоне возрастания величины утреннего подъема САД. В основной группе, в сравнении со здоровыми и лицами с кардиальными признаками ДСТ без гемофилии, наблюдался рост скорости утреннего подъема как САД, так и ДАД. Изучение показателей нагрузки давлением демонстрирует, в сравнении со здоровыми и лицами с кардиальными признаками ДСТ без гемофилии, возрастание удельного веса лиц с повышенными значениями индекса времени ДАД в ночное время, а также удельного веса лиц в основной группе с повышенными значениями вариабельности как САД в дневное время, так и ДАД в ночное время. Изучение вариантов суточного ритма АД показало, что в основной группе, в отличие от группы контроля и сравнения, увеличивается количество лиц с недостаточной степенью («non-dipper») ночного снижения САД и ДАД. Таким образом, можно утверждать, что у больных гемофилией с кардиальными признаками ДСТ, в сравнении со здоровыми и лицами с кардиальными признаками ДСТ без гемофилии, отмечается увеличение скорости утреннего подъема САД и ДАД, вариабельности САД в дневное время и ДАД в ночное время и удельного веса лиц с недостаточной степенью («non-dipper») ночного снижения САД и ДАД.

Ключевые слова: гемофилия, артериальное давление, суточное мониторирование, синдром дисплазии соединительной ткани.

Синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ) часто встречается и имеет многообразные проявления [4, 6, 7]. Патогенез артериальной гипертонии (АГ) при ДСТ сложный: прогрессирующая дисфункция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и дисбаланс α1-адренорецепторов, снижение диапазона ауторегуляции мозгового кровотока [13]. Повышение артериального давления (АД) при ДСТ имеет признаки самостоятельной формы симптоматической АГ [10]. ДСТ у пациентов с гемофилией сочетается с дефектами системы гемостаза и относится к геморрагическим мезенхимальным дисплазиям [1, 5, 9, 11, 14, 16]. При этом состоянии наиболее часто выявляются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и повышается риск формирования артериальной гипертонии и ее осложнений [3, 17]. Среди больных гемофилией выявлен значительный удельный вес пациентов, имеющих артериальную гипертензию, и более чем у 70 % обследованных она являлась нефрогенной [2]. У большинства отмеча-

Косинова М.В. *– зав. отделением гематологии, главный областной гематолог*
Курина Н.Н. *– к.м.н., врач отделения функциональной диагностики*
Третьяков С.В. *– д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации*
Грицай Л.Н. *– к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: dub_31@mail.ru*

лись рецидивирующие почечные кровотечения, а также различная патология со стороны органов мочевыводящей системы (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит). Сделан вывод о том, что пациентов, страдающих гемофилией и имеющих рецидивирующие почечные кровотечения, целесообразно относить в группу высокого риска по развитию артериальной гипертензии [2].

В этой связи нами был изучен суточный профиль артериального давления (АД) и предприняты попытки определения маркеров риска формирования артериальной гипертонии у больных гемофилией с признаками соединительнотканной дисплазии сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основная группа представлена 30 больными гемофилией с кардиальными признаками ДСТ (средний возраст 26,5 ± 6,5 года), группа сравнения – 33 лицами с кардиальными признаками ДСТ без гемофилии (средний возраст 29,5 ± 2,87 года), группа контроля – 21 здоровым человеком (средний возраст 31,0 ± 5,9 года).

Использовались следующие критерии включения в основную группу: мужской пол, возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз гемофилии А или В. Критериями исключения служило наличие эндокринных заболеваний, заболеваний почек, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, врожденных и приобретенных пороков сердца.

Наиболее часто выявлялись следующие признаки ДСТ у больных гемофилией: сколиоз позвоночника – 58,6 %, миопия – 29,3 %, косолапость – 24,1 %, гипермобильность суставов – 15,4 %, арахнодактилия – 10,3 %, брахидактилия и плоскостопие – 20,6 %, килевидная деформация грудной клетки – 13,8 %.

Кардиальными признаками ДСТ были: удлинение и пролапс створок митрального (1–2 степени) и трикуспидального клапанов (1–2 степени), дополнительные хорды, располагающиеся преимущественно поперечно в полости левого желудочка на уровне верхней и средней третей. Признаки миксоматозной дегенерации створок атривентрикулярных клапанов не определялись. Для выявления кардиальных признаков ДСТ использовалась эхокардиография, которую осуществляли на аппарате «Aloka SSD-2000» по стандартной методике с использованием рекомендаций Комитета по номенклатуре и стандартизации двумерной эхокардиографии Американского эхокардиографического общества. Суточное мониторирование АД осуществлялось портативным осциллометрическим регистратором BpLab («Петр Телегин», Нижний Новгород) системы Кардиотехника 04-8 («Инкарт», Санкт-Петербург), версия обрабатывающей программы V3001 ikv300. Программирование прибора и расшифровку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных компьютерных программ. Определяли следующие показатели: среднедневное и средненочное систолическое (САД, мм рт. ст.) и диастолическое АД (ДАД, мм рт. ст.), величины утреннего подъема САД и ДАД (мм рт. ст.) и их скорости (мм рт. ст./ч), индексы времени САД и ДАД в дневное и ночное время (%), вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время (%) [7]. Определяли вариант суточного ритма АД.

Данные представлены как $M \pm m$, где M – медиана, m – квартильное отклонение. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стъюдента, критическая величина уровня значимости (p) принималась равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе, в отличие от группы контроля и сравнения, отмечалось уменьшение среднедневного САД (на 11,5 %), среднедневного ДАД (на 7,2 и 6,1 % соответственно) и средненочного САД (на 3,3 и 6,2 % соответственно) на фоне возрастания величины утреннего подъема САД (в сравнении с группой контроля на 14,2 %, $p < 0,05$; в отличие от группы сравнения в 1,6 раза, $p < 0,05$) (табл. 1). В основной группе, в сравнении со здоровыми и лицами с кардиальными признаками ДСТ без гемофилии, наблюдался рост скорости утреннего подъема как САД (соответственно на 41,7 %, $p < 0,05$, и на 35 %, $p < 0,05$), так и ДАД (на 40 %, $p < 0,05$, и на 22,5 %, $p < 0,05$ соответственно) (см. табл. 1). Высокая скорость подъема АД в утренние часы является независимым фактором риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка [12]. В утренние часы отмечается повышение сосудистого тонуса, которое совпадает с нейрогуморальными изменениями. Это время – единственный период в течение суток, когда наблюдаются повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности [цит. по 12]. В утренние часы отмечается физиологическая активация симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, рост симпатической и снижение парасимпатической активности. Выраженное повышение АД в утренние часы в сочетании с нейрогуморальными изменениями может являться триггером каскада процессов, неблагоприятных в плане сердечно-сосудистых осложнений [12].

Таблица 1

Показатели суточного мониторирования артериального давления у обследованных лиц

Показатель	Группа контроля (n = 21)	Группа сравнения (n = 33)	Основная группа (n = 30)
Среднедневное САД, мм рт. ст.	130,5 ± 4,75	130,2 ± 5,18	115,5 ± 12,25
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	76,5 ± 4,25	75,59 ± 6,79	71,0 ± 11,0
Средненочное САД, мм рт. ст.	107,0 ± 3,75	110,26 ± 3,75	103,5 ± 10,25
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	61,0 ± 5,25	58,03 ± 7,23	59,0 ± 8,25
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	45,5 ± 7,0	32,95 ± 7,25	53,0 ± 18,0*,#
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	36,0 ± 4,88	27,85 ± 4,88	37,5 ± 6,75#
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	10,5 ± 2,25	11,7 ± 3,18	18,0 ± 8,13*,#
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	6,0 ± 2,75	7,75 ± 2,04	10,0 ± 4,88*

Примечание. Здесь и в табл 2, 3 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величины соответствующего показателя: * – лиц группы контроля, # – лиц группы сравнения.

Таблица 2

Показатели нагрузки давлением и вариабельности АД у обследованных лиц по данным суточного мониторирования артериального давления

Показатель	Группа контроля (n = 21)	Группа сравнения (n = 33)	Основная группа (n = 30)
Индекс времени САД, день	4 (19,0 %)	16 (48,5 %)	8 (26,6 %)
Индекс времени ДАД, день	3 (14,3 %)	12 (36,4 %)	5 (16,7 %)
Индекс времени САД, ночь	2 (9,5 %)	16 (48,5 %)	11 (36,6 %)
Индекс времени ДАД, ночь	2 (9,5 %)	5 (15,1 %)	8*,# (26,6 %)
Вариабельность САД, день	2 (9,5 %)	2 (6,1 %)	10*,# (33,3 %)
Вариабельность ДАД, день	3 (14,2 %)	2 (6,0 %)	5# (16,7 %)
Вариабельность САД, ночь	(1) 4,7	0 (0 %)	6*,# (20 %)
Вариабельность ДАД, ночь	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6,7 %)

Таблица 3

Варианты суточного ритма артериального давления у обследованных лиц

Показатель	Группа контроля (n = 21)	Группа сравнения (n = 33)	Основная группа (n = 30)
Суточный индекс САД «non-dipper»	1 (4,8 %)	4 (12 %)	14*,# (46,67 %)
Суточный индекс САД «dipper»	19 (90,4 %)	25 (76 %)	15*,# (50 %)
Суточный индекс САД «over-dipper»	1 (4,8 %)	4 (12 %)	1# (3,33 %)
Суточный индекс ДАД «non-dipper»	0 (0 %)	2 (6 %)	8*,# (26,6 %)
Суточный индекс ДАД «dipper»	19 (90,4 %)	13 (39,4 %)	18* (60 %)
Суточный индекс ДАД «over-dipper»	2 (9,6 %)	18 (54,6 %)	4 (13,4 %)

Изучение показателей нагрузки давлением (табл. 2) демонстрирует, в сравнении со здоровыми и лицами с кардиальными признаками ДСТ без гемофилии, возрастание удельного веса лиц с повышенными значениями индекса времени ДАД в ночное время (соответственно в 4 раза, $p < 0,05$, и в 1,6 раза, $p < 0,05$), а также удельного веса лиц в основной группе с повышенными значениями вариабельности как САД в дневное время (в 5 раз, $p < 0,05$), так и ДАД в ночное время (соответственно на 76,5 %, $p < 0,05$, и на 100 %, $p < 0,05$) (см. табл. 2). Возрастание указанных значений в основной группе свидетельствует об изменениях в многоконтурной системе регуляции АД, включающей центральную и периферическую нервную систему, систему сопряжения сердечного выброса и общего периферического сопротивления.

Изучение вариантов суточного ритма АД показало (табл. 3), что в основной группе, в отличие

от группы контроля и сравнения, повышается количество лиц с недостаточной степенью («non-dipper») ночного снижения САД (соответственно на 92,9 %, $p < 0,05$, и на 71,5 %, $p < 0,05$) и ДАД (соответственно с 0 до 8 раз, $p < 0,05$, и в 4 раза, $p < 0,05$). В формирование суточного ритма АД вовлечено несколько нейрогуморальных систем. Несомненное значение имеют повышение уровня вазоактивных гормонов (выявлена корреляция между величиной АД и активностью ренина плазмы, содержанием норадреналина и ангиотензина II), роль центральных механизмов и изменение общего периферического сопротивления сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных гемофилией с кардиальными признаками ДСТ, в сравнении со здоровыми людьми и лицами с кардиальными признаками ДСТ без гемофилии, отмечается увеличение скорости утреннего подъема как САД, так и ДАД, вариабельности САД в дневное время и ДАД в ночное время и удельного веса лиц с недостаточной степенью («non-dipper») ночного снижения САД и ДАД, что можно рассматривать в качестве предикторов поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений. Это диктует необходимость формирования особой группы диспансерного наблюдения и разработки профилактических мероприятий.

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» ФГБУ «НЦКЭМ» СО РАМН в рамках ГК № 16.522.11.7057.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы: 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988.

2. *Блажиевич И.А., Поспелова Т.И.* Синдром артериальной гипертензии у больных гемофилией // Бюл. сиб. мед. 2008. 7. (Прил. 2). 11–12.

3. *Земцовский Э.В.* Соединительнотканные дисплазии сердца. СПб.: Политекс – Норд – Вест, 2000.

4. *Капустин С.И., Шмелева В.М., Паншина А.М.* Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза // Ученые записки СПбГМУ. 2004. 3. 10–15.

5. *Клеменов А.В.* Первичный пролапс митрального клапана. Современный взгляд на проблему. Нижний Новгород, 2002.

6. *Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д.* Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атритовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами // Терапевт. арх. 1996. (2). 40–43.

7. *Мартынов А.М., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др.* Врожденные дисплазии соединительной ткани // Вестн. РАМН. 1998. (2). 47–54.

8. *Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др.* Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы) / Ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атьков. М., 1997.

9. *Суханова Г.А., Калашникова Е.В., Якимов В.М. и др.* Нарушения гемостаза у больных диспластическим сколиозом // Гематол. трансфузиол. 1994. 39. (5). 44–45.

10. *Холкина И.А.* Нарушение ритма сердца и толерантность к физической нагрузке у молодых людей с артериальной гипертензией и дисплазией соединительной ткани // Консилиум. 2000. (1). 11–14.

11. *Шмырев В.И., Степура О.Б., Курильченко Д.С. и др.* Клинико-неврологическая симптоматика при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца // Рос. мед. журн. 1998. (3). 55–58.

12. *Чазова И.Е., Ратова Л.Г.* Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД) // Consilium medicum. 2007. (1). 18–26.

13. *Яхонтов Д.А., Верещагина Г.Н.* Артериальная гипертензия у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани // Консилиум. 2000. (1). 15–17.

14. *Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S.* Endothelial function and hemostasis // Zeitschr. Kardiol. 2000. 89. 160–167.

16. *Girolami A., Ruzzon E., Fabris F.* Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients // Acta Haematol. 2006. 116. (2). 120–125.

17. *Takamoto T., Nitta M., Tsujibayashi T.* Prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrom: an echocrdiographic and pathological comparative // J. Cardiol. Suppl. 1991. 25. 75–86.

FEATURES OF PARAMETERS OF ARTERIAL PRESSURE DAILY PROFILE AT HEMOPHILIA WITH SYNDROME OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Marina Vladimirovna KOSINOVA[1], Nadezhda Nikolaevna KURINA[2], Sergey Vladislavovich TRETYAKOV[3], Lyudmila Nicolayevna GRITSAY[3]

[1] *Kemerovo District Clinical Hospital*
650066, Kemerovo, Oktaybrski av., 22

[2] *Clinical Hospital No 1*
650025, Kemerovo, Chkalov lane, 21

[3] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630090, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

The purpose of research was to study an arterial pressure daily profile and to determine the markers of the arterial hypertension risk forming at the patients with hemophilia with the signs of heart connective tissue dysplasia (HCD). The main group consists of 30 patients with hemophilia with the signs of heart connective tissue dysplasia (HCD), the comparison group consists of 33 people with cardial signs of HCD without hemophilia, and the control group consists of 21 healthy people. (21 person, mean age 31.0±5.87 year). Cardial signs of HCDH were: mitral valve prolapse and tricuspid valve prolapse, additional chords. The arterial pressure daily monitoring was carried out with the portable oscillometric registrar BpLab. It has been revealed that in the main group as against the control group the decrease in average daily SAP, DAP and average nightly SAP on a background of increase of level of AP morning rise was registered. In the main group in comparison with healthy people and patients with cardial signs of HCD without a hemophilia the growth of the morning rise speed of both SAP and DAP was observed. Studying of variants of AP daily rhythm showed that in the main group in comparison with control and comparison groups the number of people with insufficient degree («non-dipper») of SAP and DAP nightly decrease was risen. Thus, at patients with hemophilia and cardial signs of HCD in comparison with healthy people and patients with cardial signs of HCD without hemophilia the increase in speed of morning rise of both SAP and DAP, SAP variability in the day–time and DAP at night and the ratio of people with insufficient degree («non-dipper») nightly decrease of SAP and DAP have been revealed.

Key words: hemophilia, arterial pressure, daily monitoring, syndrome of connective tissue dysplasia.

Kosinova M.V. *– head of department for hematology, main regional hematologist*
Kurina N.N. *– candidate of medical sciences, physician of department for functional diagnostics*
Tretyakov S.V. *– doctor of medical sciences, professor of the chair for hospital therapy and medical rehabilitation*
Gritsay L.N. *– candidate of medical sciences, assistant of the chair of therapy, hematology and transfusiology,*
e-mail: dub_31@mail.ru