

## ВЫЯВЛЕНИЕ СКРЫТОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБАХ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и МП  
РФ, Москва

Изучали гемодинамику при ортостатической и велоэргометрической пробах у здоровых людей и больных ранними стадиями артериальной гипертензии (АГ) с нормальным или пограничным артериальным давлением в покое. Разработан подход к диагностике АГ, основанный на использовании совокупности показателей гемодинамики при указанных пробах и позволяющий правильно выявлять АГ в 67-70% случаев.

Артериальная гипертензия (АГ) является весьма широко распространенным заболеванием, которое своевременно не диагностируется более чем у 20% больных [1-3].

Применение функциональных нагрузочных проб представляется одним из перспективных подходов к решению этой проблемы, особенно актуальна разработка объективных критериев выявления АГ у лиц без гипертрофии сосудистой стенки и миокарда и нормальным либо пограничным уровнем артериального давления (АД) в покое.

Цель настоящего исследования - разработать подход к выявлению скрытой АГ ранних стадий, основанный на использовании совокупности показателей центральной гемодинамики при пробах с изменением положения тела и физической нагрузкой (ФН).

### МЕТОДИКА

Обследован 171 практически здоровый человек 15 - 65 лет (123 мужчины и 48 женщин), 84 человека 15-50 лет с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу (66 мужчин и 18 женщин) и 58 больных 16 - 61 года (41 мужчина и 17 женщин) с гипертонической болезнью I стадии (по классификации ВОЗ). Диагноз устанавливали на основании

анамнеза, данных клинического обследования и дополнительных методов исследования (электро- и эхокардиографии, офтальмоскопии, рентгеноскопии органов грудной клетки и др.). В данное исследование были включены только лица с нормальным или пограничным уровнем систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в покое во время обследования (САД менее 160 мм рт.ст. и ДАД менее 95 мм рт.ст.), медикаментозных лекарственных средств они не получали.

Проводили активную ортостатическую пробу (АОП) с регистрацией АД, электрокардиограммы (ЭКГ) и тетраполярной грудной реограммы [4] в горизонтальном положении тела (исходное состояние - ИС), а также на 1, 3, 5 и 10 мин ортостаза. САД и ДАД измеряли методом Н.С.Короткова, частоту сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали по ЭКГ. Ударный объем определяли по тетраполярной грудной реограмме, среднее динамическое АД (СрАД), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и удельное периферическое сопротивление (УПС) рассчитывали по общепринятым формулам [4-7].

У части обследованных лиц проводили пробу с дозированной ступенчато возрастающей субмаксимальной ФН на велоэргометре в положениях тела лежа и сидя (у 75 и 29 здоровых лиц, 123 и 41 больного АГ соответственно). Начальная мощность ФН составляла 25 Вт с увеличением на 25 Вт каждые 3 мин. Нагрузку прекращали согласно критериям ВОЗ [8]. Показатели гемодинамики регистрировали в ИС и в конце каждой ступени ФН. Использовали реоплетизмограф РПГ 2-02 и поликардиографы типа "Мингограф-34", "Мингограф-82".

У 14 здоровых и 46 лиц с АГ после нагрузочных проб проводили автоматическое неинвазивное мониторирование САД и ДАД в течение суток с интервалом между измерениями 7,5 - 15 и 15 - 30 мин в дневной и ночной периоды соответственно. Рассчитывали среднесуточные и средние за период ночного отдыха величины АД. Использовали Pressurometer IV Ambulatory Blood Pressure System фирмы Del Mar Avionics (США).

При нагрузочных пробах анализировали абсолютные величины САД, ДАД, СрАД,

ЧСС, УИ, СИ, УПС, а также разности ( $\Delta$ ) величин этих показателей при пробе и в ИС.

При АОП реакцию АД оценивали по разности фактической и должной величин  $\Delta$ СрАД (величине  $\Delta$ СрАДр), способ расчета которой подробно описан нами ранее [9].

Для оценки реакции на ФН у каждого индивида методом наименьших квадратов строили модель линейной регрессии [10] вида

$$y = a_0 + a_1 \cdot x \quad (1)$$

где  $y$  - расчетная величина САД при данной мощности ФН (мм рт.ст.);

$x$  - мощность ФН (Вт);

$a_0, a_1$  - коэффициенты линейной регрессии.

Для характеристики индивидуальной реакции САД на ФН использовали параметры модели (1). Величина  $a_1$  характеризует скорость прироста САД по мере увеличения мощности нагрузки, величина  $a_0$  является условным показателем, представляющим собой рассчитанное по уравнению регрессии значение САД при мощности нагрузки, равной нулю. Вычисляли также разность фактической величины САД в ИС и величины  $a_0$ .

Аналогичную модель строили для зависимости ЧСС от мощности ФН.

В ИС, при АОП и ФН описанным ранее [9] способом рассчитывали показатель адекватности соотношения периферического сопротивления сосудов и сердечного выброса, представляющий собой разность фактического и должного УПС, которую обозначали как УПСр.

Критерии диагностики АГ разрабатывали, используя модели линейной логистической регрессии для двоичного ответа. Из обследованных лиц сформировали две группы - здоровых и больных АГ, к последней отнесли всех пациентов с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу и гипертонической болезнью I стадии. Наличие у индивида диагностированной с учетом всех имеющихся данных (кроме нагрузочных проб) АГ считали наличием наблюдаемого события, у лиц из группы здоровых констатировали отсутствие наблюдаемого события. Затем строили модели логистической регрессии [11] для различных

сочетаний показателей гемодинамики в ИС и при нагрузочных пробах с целью поиска модели, позволяющей наиболее эффективно предсказывать наличие или отсутствие события, т.е. принадлежность индивида к больным АГ или здоровым соответственно. Это предсказание основывалось на величине предсказанной вероятности

$$PP = e^Y / (1 + e^Y) \quad (2)$$

причем

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + \dots + b_h \cdot X_h \quad (3)$$

где  $X_1 \dots X_h$  - величины показателей гемодинамики;

$b_0 \dots b_h$  - коэффициенты модели логистической регрессии.

Если величина  $PP$  меньше критического уровня вероятности  $PP_\alpha$ , констатировали отсутствие предсказанного события, в противном случае констатировали наличие предсказанного события. Поиск оптимального значения  $PP_\alpha$  представляет собой самостоятельную задачу, решение которой зависит от конкретных условий использования диагностической модели. В настоящей работе кроме специально оговоренных случаев применяли  $PP_\alpha = 0,5$ .

Эффективность моделей характеризовали выраженными в % чувствительностью (Ч), специфичностью (С), долей правильных предсказаний (ПП), ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов.

Расчеты проводили на персональном компьютере, использовали системы управления базами данных типа FoxBASE, FoxPro (Fox Software Inc.), пакеты статистических программ SAS (SAS Institute Inc.) и Statgraphics (STSC Inc. and Statistical Graphics Corporation).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из механизмов гемодинамических сдвигов при изменении положения тела и ФН [12-14] можно ожидать, что эти функциональные пробы будут эффективны при диагностике АГ. Однако применение описанных в литературе критериев гипертензивной реакции на ортостаз [15-16] и ФН [17-21] не дает хороших результатов, особенно для выявления ран-

них стадий АГ при отсутствии явного повышения АД в покое, как это будет показано ниже. Перечисленные критерии используют, как правило, 1 - 2 показателя. Например, при ортостатической пробе это сдвиги ДАД [16] или СрАД [15], при ФН - максимальные величины САД и/или ДАД или их сдвигов [17, 19] либо величины АД при ФН определенной мощности [18, 20-21].

В настоящей работе в качестве критерия выявления АГ применяли величину предсказанной вероятности события, вычисленную с использованием модели множественной логистической регрессии.

Предлагаемая для выявления АГ по данным АОП модель включает САД, ДАД, ЧСС в горизонтальном положении тела и величину  $\Delta$ СрАДр. Модель высокодостоверна ( $p < 0,0001$ ) и обеспечивает правильное предсказание в 70% случаев. На этом же контингенте обследованных лиц была проверена эффективность описанных в литературе критериев оценки индивидуальной реакции АД на ортостаз [15-16]. Сравнительные данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о явных преимуществах предлагаемого нами способа.

Для проб с ФН в положениях лежа и сидя оптимальные модели различаются.

В первом случае модель включает САД в ИС и на высоте нагрузки, максимальный прирост ДАД при нагрузке и коэффициенты линейной регрессии, отражающей зависимость САД от мощности ФН у данного индивида, вычисленные по модели (1). Модель статистически достоверна ( $p < 0,0001$ ) и обеспечивает правильное предсказание в 68% случаев.

Модель для ФН в положении сидя включает максимальное ДАД при нагрузке и параметры индивидуальных зависимостей САД и ЧСС от мощности ФН. Модель статистически достоверна ( $p < 0,05$ ) и обеспечивает правильное предсказание в 70% случаев.

Использование модели, объединяющей показатели АОП и ФН, улучшает результаты диагностики АГ (ПП = 73%) по сравнению с их отдельным применением только при ФН в положении лежа.

В таблицах 2 и 3 представлены результаты диагностики АГ по данным велоэргомет-

рии в положениях лежа и сидя соответственно с использованием описанных выше моделей и известных по данным литературы критериев. Рассмотрены следующие критерии гипертензивной реакции на ФН: максимальное САД более 200 мм рт.ст. [17], то же или максимальный прирост ДАД более 10 мм рт.ст. при условии, что абсолютная величина ДАД превышает 90 мм рт.ст. [19], САД более 200 мм рт.ст. или ДАД более 100 мм рт.ст. при ФН мощностью 100 Вт либо САД более 140 мм рт.ст. или ДАД более 90 мм рт.ст. через 5 мин после прекращения ФН [18, 21], превышение САД по сравнению с его должной величиной, рассчитанной с учетом мощности нагрузки, пола, возраста и веса обследуемого [20]. Мы стремились максимально отразить разные известные подходы к решению рассматриваемой задачи, однако представленные данные не могут, конечно, охватить всего многообразия описанных в литературе критериев.

Из таблиц 2 и 3 видно, что предлагаемый нами способ явно превосходит прочие по чувствительности, доле правильных предсказаний, числу ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Данные таблиц 1 - 3 убедительно свидетельствуют о том, что описанные в литературе критерии выявления гипертензивной реакции на ортостаз и ФН неэффективны у лиц с ранними стадиями АГ и отсутствием повышения АД в покое, причем их главным недостатком является низкая чувствительность. В процессе разработки собственного способа диагностики у нас сложилось впечатление, что эта задача вряд ли может быть решена в рамках одномоментного подхода. Более того, потребовалась разработка ряда "промежуточных" показателей типа  $\Delta\text{СрАДр}$  при АОП или параметров индивидуальных регрессионных зависимостей САД и ЧСС от мощности ФН с последующим их включением в модели множественной логистической регрессии. Положительной стороной этих показателей является некоторое обобщение данных о реакции на нагрузочную пробу уже на индивидуальном уровне.

Использование моделей со слишком большим числом переменных может привести к чрезмерному влиянию особенностей обучающей выборки на параметры модели. Поэтому мы

стремились по-возможности уменьшить число переменных в моделях, в частности за счет использования описанных выше "промежуточных" показателей. Учитывая перспективу внедрения, особое внимание обращали на показатели гемодинамики, наиболее доступные в клинической практике. Так, оказалось, что исключение из моделей показателей, требующих определения сердечного выброса, существенно не повлияло на эффективность диагностики АГ.

Для подтверждения стабильности результатов применения разработанных моделей была произведена проверка на большом количестве (около 6 тыс.) случайных подвыборок с различным числом наблюдений. При этом оказалось, например, что доля правильных предсказаний по модели для АОП в 3381 случайной выборке была не ниже 67,5% в 90% случаев.

Для некоторых практических приложений разработанного подхода (например, в кардиологическом скрининге) представляет интерес возможность изменять соотношение чувствительности и специфичности за счет изменения критического уровня вероятности  $PP_{\alpha}$ . На рисунке 1 представлены результаты диагностики с использованием модели для АОП при различных значениях  $PP_{\alpha}$ . В данном случае при доле правильных предсказаний около 70% специфичность может быть повышена до 90% путем увеличения  $PP_{\alpha}$  до 0,62, но это повлечет за собой резкое снижение чувствительности (почти до 50%). Можно, напротив, повысить чувствительность, например, до 80%, за счет резкого снижения специфичности и умеренного снижения доли правильных предсказаний в целом.

Хотя содержательная интерпретация многомерных моделей представляет значительные трудности, можно отметить следующие факты.

Выявлена тесная положительная связь ( $p < 0,02$ ) между индивидуальными величинами  $PP$ , вычисленными для описанных моделей, и величинами УПСр в ИС, при АОП и ФН. Это означает, что чем выше предсказанная по разработанными моделям вероятность отнесения индивида к группе АГ, тем в большей степени фактическое УПС у него превышает должное. Это согласуется с представлениями о роли неадекватного для данного сердечного выброса повышения периферического сопротивления сосудов в гемодинамическом механизме

ме всех стадий АГ [1, 12, 22-23].

Выявлена также достоверная положительная связь между величинами *PP* и средним уровнем АД по данным его суточного мониторирования, который считают показателем, наиболее точно отражающим нарушения регуляции АД при АГ, особенно пограничной [24-25].

Приведенные данные могут рассматриваться как косвенное подтверждение адекватности разработанных моделей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая весьма сложный с точки зрения диагностики контингент обследованных лиц полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности предлагаемого подхода к разработке критериев выявления АГ. Использование в описанных моделях просто и надежно определяемых физиологических показателей в условиях традиционных для клиники нагрузочных проб облегчает внедрение способа в практику.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шхвацабая И.К.* Гипертоническая болезнь//Руководство по кардиологии. М.: Медицина, 1982. Т. 4. С. 5.
2. *Stephens T., Craig C.L., Ferris B.F.* Adult physical fitness and hypertension in Canada: Findings from the Canada fitness survey II//Canad. J. publ. Hlth. 1986. V. 77. № 4. P. 291.
3. *Delabays A., Waeber B., Nussberger J., Brunner H.R.* Interets de la mesure ambulatoire de la pression arterielle dans le diagnostic et le traitement de l'hypertension arterielle//Inform. cardiol. 1988. V. 12. № 1. P. 30.
4. *Kubicek W., Karnegis J., Patterson R. et al.* Development and evaluation of an impedance cardiac output system//Aerospace Med. 1966. V. 37. № 12. P. 1208.
5. *Савицкий Н.Н.* Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л.: Медицина, 1974. 311 с.
6. *Палеев Н.Р., Каевецер И.М.* Реография//Руководство по кардиологии. М.: Медицина, 1982. Т. 2. С. 40.
7. *Полицук В.И., Терехова Л.Г.* Техника и методика реографии и реоплетизмографии. М.: Медицина, 1983. 175 с.
8. Физические тесты для оценки функциональной способности сердечно-сосудистой системы//Хроника ВОЗ. 1971. Т. 25. № 8. С. 380.
9. *Вилков В.Г.* Способ оценки изменений артериального давления при ортостатическом воздействии: Рукопись депонирована в Гос. центральной научной медицинской библиотеке. № Д-22671. М., 1992. 36 с.
10. *Урбах В.Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975. 295 с.
11. *SAS Institute Inc.* SAS Technical Report P-200, SAS/STAT Software: CALIS and LOGISTIC Procedures, Release 6.04. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1990. 236 p.

12. Умидова З.И., Глезер Г.А., Янбаев Х.И., Королев Г.П. Очерки кардиологии жаркого климата. Ташкент: Медицина УзССР, 1975. 397 с.
13. Осадчий Л.И. Положение тела и регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1982. 143 с.
14. Васильева В.В., Стёпочкина Н.А. Мышечная деятельность//Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1986. С. 335.
15. Frohlich E.D., Tarazi R.C., Ulrych M. et al. Tilt test for investigating a neural component hypertension. Its correlation with clinical characteristics//Circulation. 1967. V. 36. P. 387.
16. Januszewicz W., Sznajderman M., Wocial B. et al. Реакция симпатической системы на ортостаз при пограничной и стабильной гипертонии//Cor et Vasa, Ed Ross. 1982. T. 24. C. 430.
17. Davidoff R., Scharoth C.L., Goldman A.H. et al. Postexercise blood pressure as a predictor of hypertension//Aviat. Space Envir. Med. 1982. V. 53. № 6. P. 591.
18. Franz I.-W., Lohmann F.W. Die bedeutung ergometrischer untersuchungen bei arterieller hypertonie//Herz. 1982. V. 7. № 3. P. 156.
19. Dlin R.A., Hanne N., Silverberg D.S. et al. Follow-up normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise//Am. Heart J. 1983. V. 106. № 2. P. 316.
20. Heck H., Rost R., Hollmann W. Normwerte des blutdrucks bei der fahrradergometrie//Dtsch. Z. Sportmed. 1984. Bd. 35. № 7. S. 243.
21. Franz I.-W. Exercise hypertension: its measurement and evaluation//Herz. 1987. V. 12. № 2. P. 99.
22. Turner P. The clinical pharmacology of some antihypertensive drugs//Medicographia. 1981. V. 3. № 1. P. 6.
23. Dreslinski G.R., Messerli F.H., Dunn F.G., Fronlich E.D. Early hypertension and cardiac work //Amer. J. Cardiol. 1982. V. 50. № 1. P. 149.
24. Parati G., Pomidossi G., Albini F. et al. The value of 24 hour intra-arterial blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension//Eur. J. Clin. Invest. 1985. V. 15. № 2. Pt. II. P. A12.

25. *Sleight P.* Ambulatory blood pressure monitoring//Hypertension. 1985. V. 7. № 2. P. 163.

Рис. 1. Зависимость доли правильных предсказаний (сплошная линия), чувствительности (прерывистая линия) и специфичности (прерывистая линия с точками) от критического уровня вероятности  $PP_\alpha$  при использовании модели для активной ортостатической пробы.

Таблица 1

Эффективность различных способов выявления АГ по данным ортостатической пробы

Способ	n		Ч	С	ПП	ЛП	ЛО
	здоровые	АГ					
I	165	134	66,2	73,7	70,0	28,9	31,0
II	165	134	15,5	86,5	50,3	45,6	50,4
III	165	134	34,5	69,9	51,8	45,7	49,4

*Примечание.* Способы диагностики: I - по предлагаемой модели для АОП, II - по Фроличу и соавт. [15], III - по Янушкевичу и соавт. [16]; n - число обследованных лиц в группах здоровых и больных АГ; Ч, С, ПП, ЛП, ЛО - соответственно чувствительность, специфичность, доля правильных предсказаний, ложноположительных и ложноотрицательных результатов (в %).

Таблица 2

Эффективность различных способов выявления АГ по данным пробы с физической нагрузкой в положении лежа

Способ	n		Ч	С	ПП	ЛП	ЛО
	здоровые	АГ					
I	69	77	71,4	63,8	67,8	31,3	33,3
II	69	77	20,8	66,7	42,5	59,0	57,0
III	69	77	37,7	36,2	37,0	60,3	65,8
IV	69	77	19,5	78,3	47,3	50,0	53,4
V	69	77	26,0	72,5	47,9	48,7	53,3

*Примечание.* Способы диагностики: I - по предлагаемой модели для физической нагрузки в положении лежа, II - по Давидовфу и соавт. [17], III - по Длину и соавт. [19], IV - по Францу и Лохману [18, 21], V - по Хеку и соавт. [20]; прочие обозначения и условные сокращения те же, что и в табл. 1.

Таблица 3

Эффективность различных способов выявления АГ по данным пробы с физической нагрузкой в положении сидя

Способ	n		Ч	С	ПП	ЛП	ЛО
	здоровые	АГ					
I	29	30	66,7	72,4	69,5	28,6	32,3
II	29	30	26,7	82,8	54,2	38,5	47,8
III	29	30	33,3	75,9	54,2	41,2	47,6
IV	29	30	3,6	89,7	47,4	75,0	50,9
V	29	30	23,3	89,7	55,9	30,0	46,9

*Примечание.* Способы диагностики: I - по предлагаемой модели для физической нагрузки в положении сидя; прочие обозначения и условные сокращения те же, что и в табл. 2.