

## ВЫЯВЛЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ БЕЗ ЯВНОГО ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ ЕГО СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ,  
Москва

У 36 практически здоровых людей и 96 больных артериальной гипертензией (АГ) проводили автоматическое амбулаторное неинвазивное мониторирование артериального давления (АД) в течение суток. Разработан способ, позволяющий в 80% случаев правильно диагностировать АГ ранних стадий, в том числе у лиц без повышения среднесуточного уровня АД.

Амбулаторное суточное мониторирование артериального давления (АД) в настоящее время считают наиболее адекватным методом оценки регуляции АД в клинической практике [1-4]. Одним из перспективных направлений является использование мониторирования АД для диагностики ранних проявлений артериальной гипертензии (АГ).

Цель настоящего исследования - разработать подход к диагностике АГ у лиц без явного повышения среднесуточного АД по данным его неинвазивного суточного мониторирования.

### МЕТОДИКА

Обследовано 36 практически здоровых людей (26 мужчин и 10 женщин, возраст 17 - 64 лет) и 96 лиц с АГ (84 мужчины и 12 женщин, возраст 15 - 70 лет). Среди последних у 58, 24 и 14 человек соответственно диагностирована нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, гипертоническая болезнь I и II стадии (по классификации ВОЗ [5]). Наличие характерного для АГ повреждения органов-мишеней устанавливали на основании данных офтальмоскопии, электро- и эхокардиографии. Медикаментозных лекарственных средств обследованные лица не получали.

Автоматическое неинвазивное мониторирование АД проводили в течение суток с интервалом между измерениями 7.5 - 15 и 15 - 30 мин в дневной и ночной периоды соответственно. Использовали Pressurometer IV Ambulatory Blood Pressure System фирмы Del Mar Avionics (США). Регистрировали систолическое, диастолическое АД (САД, ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), по формуле Хикэма рассчитывали среднее динамическое АД (СрАД) [6].

Вычисляли среднесуточные, среднедневные и средненочные величины АД и ЧСС. Вариабельность показателя характеризовали амплитудой - разностью между максимумом и минимумом сглаженной методом скользящей средней кривой данного показателя [7] за соответствующий период - дневной, ночной и сутки в целом.

Анализировали также величины первого измерения САД и ДАД в присутствии врача (САД<sub>1</sub> и ДАД<sub>1</sub>), рассчитывали разности между этими величинами и среднедневными величинами САД и ДАД ( $\Delta$ САД<sub>1</sub> и  $\Delta$ ДАД<sub>1</sub> соответственно).

Из обследованных лиц сформировали три группы: здоровых; больных АГ без гипертрофии сосудистой стенки и миокарда и среднесуточной величиной СрАД, не превышающей 100 мм рт.ст. (группа АГ-Н); а также больных АГ вне зависимости от наличия повреждения органов-мишеней и среднесуточной величиной СрАД более 100 мм рт.ст. (группа АГ-В).

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

В группах рассчитывали средние ( $M$ ) и стандартные отклонения ( $SD$ ), для проверки гипотезы о равенстве средних величин вычисляли  $t$ -статистику и аппроксимацию  $t$ -статистики для предположения о неравенстве дисперсий в сравниваемых группах [8].

Расчеты проводили на персональном компьютере, использовали системы управления базами данных типа FoxBASE, FoxPro (Fox Software Inc.), пакеты статистических программ SAS (SAS Institute Inc.) и SPSS (SPSS Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из таблицы 1 видно, что у больных АГ ранних стадий без явного повышения индивидуального среднесуточного уровня СрАД (группа АГ-Н) по сравнению со здоровыми наблюдаются большие средние величины: амплитуды колебаний ДАД в течение суток (для амплитуды колебаний САД отмечается сходная тенденция, но различия статистически недостоверны,  $p=0.09$ ), САД при первом измерении, разности между САД при первом измерении и среднесуточным САД. По среднесуточным величинам САД, ДАД и ЧСС различия между указанными группами недостоверны.

У больных АГ с явным повышением среднесуточного уровня СрАД (группа АГ-В) по сравнению со здоровыми достоверно выше среднесуточные величины и амплитуды колебаний САД и ДАД, а также их величины при первом измерении, для среднесуточной величины и амплитуды ЧСС различия недостоверны.

Наши результаты о соотношении величины АД при первом измерении и его среднесуточного уровня хорошо согласуются с данными Пикеринга и соавт. [9], согласно которым разность между величинами САД и ДАД в кабинете врача и их средним уровнем при мониторинге АД дома в дневной период составляет соответственно -4 и -1 мм рт.ст. в группе здоровых, 5 и 6 мм рт.ст. в группе пограничной АГ, 6 и 4 мм рт.ст. в группе эссенциальной АГ.

По сравнению с группой АГ-Н в группе АГ-В достоверно выше величины САД и ДАД при первом измерении и в среднем за сутки, а также амплитуда колебаний САД.

Таким образом, при АГ выявлено увеличение амплитуды колебаний АД в течение суток, в том числе у больных АГ ранних стадий с отсутствием повышения среднесуточного уровня АД. Эти результаты согласуются с известными данными хронобиологической литературы, послужившими основанием для введения термина “амплитудная гипертензия” [10].

Однако попытки использовать для индивидуальной диагностики скрытой АГ отдельные показатели, в частности амплитуду колебаний АД, не дают удовлетворительных ре-

зультатов (таблица 2, критерии I - III). Положительный результат диагностики констатировали при индивидуальной величине показателя, превышающей сумму его средней величины и удвоенного стандартного отклонения в группе здоровых. Из данных таблицы 2 видно, что критерии I и II, использующие амплитуды САД и ДАД соответственно, имеют очень низкую чувствительность. Критерий III, использующий величину САД при первом измерении, различия по которой между группами АГ-Н и здоровых высокодостоверны ( $p=0.0001$ ), также обладает неудовлетворительной чувствительностью (32%). Следовательно, поставленную в настоящем исследовании задачу не удастся решить, используя подобные описанным выше одномерные критерии.

Одним из возможных подходов представляется применение классификационного дискриминантного анализа по нескольким переменным [8]. Мы использовали логистическую линейную регрессию для двоичного ответа, так как известно, что она является более предпочтительной по сравнению с дискриминантным методом в случае, если переменные не имеют многомерного нормального распределения внутри классов [11]. В качестве обучающего набора данных использовали группы здоровых и АГ-Н. Наличие у индивида АГ, диагностированной с учетом всех имеющихся данных (за исключением мониторинга АД), считали присутствием наблюдаемого события, у лиц из группы здоровых констатировали отсутствие наблюдаемого события. Затем строили модели логистической регрессии [12] для различных сочетаний показателей 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

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

где  $e$  - натуральное основание,

$Y$  - величина, рассчитываемая по приведенной ниже формуле (2).

Заболевание диагностируют при  $PP > PP_\alpha$ . В настоящей работе кроме особо оговоренных

случаев применяли  $PP_{\alpha} = 0.5$ .

При выборе модели множественной логистической регрессии руководствовались: ее эффективностью (по показателям чувствительности, специфичности, доли правильных предсказаний, ложноположительных и ложноотрицательных результатов); уровнем значимости модели с данной комбинацией переменных; устойчивостью результатов ее применения в подвыборках различного состава [13]; а также известными из литературы данными о патогенетической роли среднего уровня АД и его максимальных величин [1]. Разработанная нами модель имеет вид

$$Y = -14.283 + 0.079 \cdot \text{МСАД}_д - 0.055 \cdot \text{МЧСС}_д + 0.098 \cdot \text{МДАД}_н + 0.115 \cdot \Delta \text{САД}_1 + 0.092 \cdot \text{АДАД}_н \quad (2)$$

где  $\text{МСАД}_д$  - среднедневное САД (мм рт.ст.),

$\text{МЧСС}_д$  - среднедневное ЧСС (уд./мин),

$\text{МДАД}_н$  - средненочное ДАД (мм рт.ст.),

$\Delta \text{САД}_1$  - разность величины САД при первом измерении и среднедневной величины САД (мм рт.ст.),

$\text{АДАД}_н$  - амплитуда колебаний ДАД за ночной период (мм рт.ст.).

Модель статистически высокодостоверна ( $p < 0.0001$ ), показатели ее эффективности приведены в таблице 2 (критерий IV). Для подтверждения устойчивости результатов применения модели была произведена проверка на 9000 случайных подвыборок с числом наблюдений от 21 до 85. При этом в 90% случаев доля правильных предсказаний была не менее 77.8%.

На рисунке 1 представлены результаты диагностики с использованием этой модели при различных критических уровнях вероятности  $PP_{\alpha}$ . Так, при  $PP_{\alpha} = 0.50$  чувствительность, специфичность и доля правильных предсказаний составляют соответственно 92%, 69% и 83%; при  $PP_{\alpha} = 0.63$  их величины равны 78%. Выбирая уровень  $PP_{\alpha}$ , можно оптимизировать результаты диагностики применительно к задачам обследования конкретного контингента. При этом решается известная задача о “цене” ошибок I и II рода [14]. Применительно к зада-

чам раннего выявления скрытой АГ представляется целесообразным уменьшение ошибки II рода, т.е. повышение чувствительности. Из рисунка 1 видно, что разработанная модель позволяет обеспечить чувствительность порядка 90% при удовлетворительной доле правильных предсказаний.

В описанной выше модели используются как средние величины АД и ЧСС, так и показатели вариабельности АД. Попытка исключить из модели какую-то из этих групп переменных приводит к снижению эффективности диагностики приблизительно на 15%. Исключение показателей ночного периода (либо их замена на аналогичные показатели дневного периода) также заметно снижает эффективность модели - доля правильных предсказаний уменьшается на 10%.

Особый интерес представляет переменная  $\Delta\text{САД}_1$ , представляющая собой разность между величиной САД при первом измерении в лечебном учреждении сразу после установки прибора для мониторинга АД в присутствии медицинского персонала и среднесуточной величины САД, вычисляемой по совокупности измерений САД в автоматическом режиме прибора, без участия медицинского персонала и пациента, в условиях обычной жизнедеятельности последнего. При пошаговом отборе эта переменная имеет наибольшую дискриминантную силу, ее исключение из модели снижает долю правильных предсказаний более чем на 10%. В то же время модель, использующая одну эту переменную, обладает весьма низкой специфичностью (25%). Можно предположить, что высокая информативность  $\Delta\text{САД}_1$  у лиц с ранними стадиями АГ связана с тем, что в данном случае имеет место своеобразная проба с нервно-психической нагрузкой. Из данных таблицы 1 видно, что у здоровых людей величина  $\Delta\text{САД}_1$  достоверно меньше нуля, т.е. САД при первом измерении меньше среднего уровня САД в течение дня. В группе АГ-Н, напротив, САД при первом измерении больше среднесуточного САД и  $\Delta\text{САД}_1$  больше нуля. Это согласуется с представлениями о свойственной больным гипертонической болезнью склонности к прессорным реакциям на психоэмоциональные раздражения [15-16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным мониторинга АД в течение суток в 80% случаев возможна правильная диагностика АГ, в том числе у лиц без явного повышения среднесуточного уровня АД и характерных повреждений органов-мишеней. Для этого необходимо автоматическое неинвазивное измерение систолического, диастолического АД и ЧСС в дневной и ночной периоды, а также измерение АД медицинским работником непосредственно после установки регистрирующего прибора со специальной отметкой в протоколе исследования. Частота измерения АД и ЧСС должна обеспечивать достаточно точное вычисление их средних величин в дневной и ночной периоды (этот вопрос подробно рассмотрен в нашей предыдущей публикации [17]), а также возможность построения сглаженной методом скользящей средней кривой АД для расчета амплитуды его изменений в ночной период.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pickering T.G., Harshfield G.A., Devereux R.B. et al.* What is the role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertensive patients? // *Hypertension*. 1985. V. 7. № 2. P. 171.
2. *Sleight P.* Ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension*. 1985. V. 7. № 2. P. 163.
3. *O'Brien E., Atkins N., Staessen J.* State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices // *Hypertension*. 1995. V. 26. № 5. P. 835.
4. *Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al.* Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers // *Hypertension*. 1996. V. 27. № 1. P. 130.
5. Arterial hypertension: Report of a WHO expert committee: Technical report, series № 628. Geneva: WHO, 1978. 58 p.
6. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: Справочник / Под ред. Т.С. Виноградовой. М.: Медицина, 1986. С. 369.
7. *Славин М.Б.* Методы системного анализа в медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1989. 303 с.
8. *SAS Institute Inc.* SAS/STAT user's guide, version 6.4th ed. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1993. 464 p.
9. *Pickering T.G., Harshfield G.A., Kleinert H.D. et al.* Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise: comparison of values in normal and hypertensive subjects // *J.A.M.A.* 1982. V. 247. № 7. P. 992.
10. *Caradente F., Ahlgren A., Halberg F.* Mesor-hypertension: hints by chronobiologists // *Chronobiologia*. 1984. V. 11. № 3. P. 189.
11. *Press S.I., Wilson S.* Choosing between logistic regression and discriminant analysis // *J. Amer. Statistical Association*. 1978. V. 73. P. 699.



12. *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.
13. *Максимов Г.К., Сеницын А.Н.* Статистическое моделирование многомерных систем в медицине. Л.: Медицина, 1983. 142 с.
14. *Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H.* Clinical epidemiology - the essentials. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982. 223 p.
15. *Ланг Г.Ф.* Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 496 с.
16. *Мясников А.Л.* Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965. 612 с.
17. *Вилков В.Г., Шамарин В.М., Лифшиц И.И.* Характеристики точности среднесуточных величин артериального давления при амбулаторном мониторинге // Физиология человека. 1996. Т. 22. № 4. С. 96.

Рис. 1. Зависимость доли правильных предсказаний ( $a$ ), чувствительности ( $b$ ) и специфичности ( $c$ ) от критического уровня вероятности  $PP_\alpha$ .

Таблица 1

Средние показатели суточного мониторирования АД в группах здоровых людей, больных АГ с отсутствием (АГ-Н) и наличием (АГ-В) повышения среднесуточного уровня АД ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа		
	здоровые ( $n=36$ )	АГ-Н ( $n=60$ )	АГ-В ( $n=36$ )
МСАД	117.7±9.7	121.9±10.6	140.9±10.0 <sup>***,***</sup>
МДАД	72.4±7.0	73.8±7.2	91.9±7.2 <sup>***,***</sup>
МЧСС	70.7±8.6	68.7±9.0	73.9±10.2 <sup>*</sup>
АСАД	53.8±14.5	59.1±14.8	66.4±16.6 <sup>**,*</sup>
АДАД	43.2±10.3	48.1±12.8 <sup>*</sup>	51.9±12.5 <sup>**</sup>
АЧСС	57.0±14.6	56.0±13.5	60.6±13.8
САД <sub>1</sub>	116.3±9.3	128.7±14.7 <sup>***</sup>	143.1±14.8 <sup>***,***</sup>
ДАД <sub>1</sub>	72.8±10.4	76.4±10.4	91.1±12.7 <sup>***,***</sup>
ΔСАД <sub>1</sub>	-4.0±9.4	3.4±14.9 <sup>**</sup>	-0.6±16.7
ΔДАД <sub>1</sub>	-1.5±7.3	0.8±9.5	-2.4±12.1

*Примечание.* МСАД, АСАД, САД<sub>1</sub>, ΔСАД<sub>1</sub> - соответственно среднесуточная величина САД, амплитуда САД за весь период регистрации, величина первого измерения САД, разность последней и среднесуточной величины САД (мм рт.ст.); МДАД, АДАД, ДАД<sub>1</sub>, ΔДАД<sub>1</sub> - соответствующие величины ДАД (мм рт.ст.); МЧСС и АЧСС - среднесуточная величина ЧСС и амплитуда ЧСС за весь период регистрации (уд./мин);  $n$  - число обследованных лиц в группах; достоверность различий между группами больных АГ и здоровых обозначена \*, \*\* и \*\*\* для уровней значимости  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  и  $p<0.001$  соответственно, между группами АГ-Н и АГ-В - \*, \*\* и \*\*\* соответственно.

Таблица 2

## Эффективность выявления АГ в группе АГ-Н

Критерий	<i>n</i>		Ч	С	ПП	ЛП	ЛО
	здоровые	АГ-Н					
I	36	60	5	97	40	25	62
II	36	60	10	97	43	14	61
III	36	60	32	94	55	10	55
IV	36	60	92	69	83	17	17

*Примечание.* Критерии диагностики: I - по амплитуде САД за весь период регистрации, II - по амплитуде ДАД за тот же период, III - по величине САД при первом измерении, IV - по разработанной нами модели; Ч, С, ПП, ЛП, ЛО - соответственно чувствительность, специфичность, доля правильных предсказаний, ложноположительных и ложноотрицательных результатов (в %); прочие обозначения и условные сокращения те же, что и в табл. 1.