

УДК 616.12-008.331.1-073:615.225.2

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАбельНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗВИТИЕМ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Кастанаян А.А., Хагуш А.К., Железняк Е.И., Демидов И.А., Нажева М.И.
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aanet.ru

Цель работы – выявить особенности краткосрочной и среднесрочной variability АД у больных артериальной гипертензией (АГ) в пожилом возрасте и оценить прогностическую значимость выраженности колебаний АД для развития почечной дисфункции. Обследованы 64 пациента с АГ: основная группа – 33 пациента с началом АГ в возрасте старше 60 лет, контрольная группа – 31 пациент с неосложненной АГ и началом заболевания в возрасте до 60 лет. Оценивали variability дневного, ночного и суточного систолического и диастолического АД по результатам суточного мониторинга АД, а также внутривизитную (краткосрочную) variability АД и variability АД семи последовательных дней (среднесрочную). Изучали взаимосвязь между параметрами variability АД и характеристиками хронической болезни почек (ХБП). Установлено, что у больных АГ пожилого возраста краткосрочная и среднесрочная variability АД повышена. У пациентов с АГ пожилого возраста с развитием хронической болезни почек ассоциировано повышение среднесрочной variability систолического АД. При превышении среднесрочной variability САД уровня 9,7 мм рт.ст. риск развития ХБП повышается с диагностической чувствительностью 77,1% и диагностической специфичностью 80,8%.

Ключевые слова: variability артериального давления, пожилой возраст, хроническая болезнь почек

RELATIONSHIP OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN OLDER PERSONS WITH THE DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTION

Kastanayan A.A., Khagush A.K., Zheleznyak E.I., Demidov I.A., Nazheva M.I.
The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aanet.ru

The aim of the work was to specifically identify short and medium variability of BP patients with arterial hypertension (AH) in old age and to evaluate the prognostic value of fluctuation of BP for the development of renal dysfunction. Surveyed 64 patient with hypertension: a core group of 33 patients with start-AG over the age of 60 years, the control group – 31 patients with uncomplicated hypertension and onset before the age of 60 years. Evaluated the variability of day, night and day between systolic and diastolic BP based on daily monitoring of the BP, as well as intra-individual (short-term) variability and visit-to-visit blood pressure variability (seven consecutive days) (medium-term). Studied the relationship between the parameters of variability of BP and the characteristics of chronic kidney disease (HKD). Found that the elderly hypertension patients short-term and medium-term variability BP raised. In patients with advanced age with the development of chronic kidney disease is associated with increasing medium variability of systolic BP. At the medium level garden variability 9,7 mmHg, the risk increases with HKD 77,1% diagnostic sensitivity and specificity of 80,8%.

Keywords: variability of blood pressure, old age, chronic kidney disease

Краткосрочная и долгосрочная variability клинического артериального давления (АД) относится к показателям, вызывающим большой интерес широкого круга терапевтов и кардиологов. Данное обстоятельство обусловлено растущими по количеству сведениями о независимом прогностическом значении variability АД в отношении сердечно-сосудистого риска, развития инсульта, инфаркта миокарда [2]. К настоящему времени сформирована доказательная база о взаимосвязи высокой variability АД и поражений органов-мишеней при артериальной гипертензии [4, 6, 7]. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению межвизитной variability АД, четкие ответы на многие вопросы до сих пор не

найжены. Большинство проведенных исследований касается пациентов высокого риска [5, 9], тогда как при среднем и низком риске, а также в узких группах больных, в частности пожилого возраста, значение высокой variability АД практически не изучено. У больных артериальной гипертензией (АГ) не определены пороговые значения различных типов variability АД в отношении прогноза развития почечной дисфункции. Между тем почечная дисфункция имеет немаловажное значение в течении АГ, существенно усугубляет возможности контроля АД и профилактики кардиоваскулярных осложнений [1].

До сих пор не найден тот «идеальный» индекс, который был бы независим от среднего уровня АД, доступен для расчета

любому врачу-клиницисту и обладал бы высокой прогностической значимостью в отношении поражения органов-мишеней, включая почки, у больных артериальной гипертензией. Мета-анализ, проведенный K. Diaz с соавт., показал, что расчет стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (KB) является наиболее часто используемым при изучении вариативности АД параметрами: SD использовалось в 23 из 41 анализируемой когорты, а KB – в 21 когорте больных [10]. На основании полученных результатов авторы рекомендуют использовать для характеристики различных типов вариативности АД три группы индексов: SD, KB и VIM (variation independent of mean, коэффициент вариации, независимый от средних значений) [10]. Если последний показатель требует специальных знаний по математическому моделированию, то первые два параметра легко доступны для расчета колебаний АД [3, 8].

В связи с вышеизложенным целью работы явилось выявление особенностей краткосрочной и среднесрочной вариативности АД у больных АГ в пожилом возрасте и оценка прогностической значимости выраженности колебаний АД для развития почечной дисфункции.

Материалы и методы исследования

В работе были обследованы 64 пациента с АГ: основная группа – 33 пациента с началом АГ в возрасте старше 60 лет, контрольная группа – 31 пациент с неосложненной АГ и началом заболевания в возрасте до 60 лет. С учетом данных Европейского регионального бюро ВОЗ возраст от 60 до 74 лет относят к пожилому.

Критерии включения больных в основную группу были следующие:

1. Наличие артериальной гипертензии с АД > 160/100 мм рт.ст. на фоне отсутствия непрерывного антигипертензивного лечения
2. Возраст больных старше 60 и моложе 75 лет.
3. Наличие информированного согласия на участие в исследовании и проведение самоконтроля АД.

В основной группе было 20 (61%) женщин и 13 (39%) мужчин, средний возраст – $66,7 \pm 1,2$ года. Контрольную группу составили 19 (61%) женщин и 12 (39%) мужчин, средний возраст – $58,4 \pm 1,1$ года. Медиана продолжительности АГ в основной и контрольной группах была 4,4 года и 3,8 лет.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с использованием аппарата ВР1аb (Россия). Применяли стандартную методику, при которой автоматическая регистрация АД осуществлялась с интервалом 15 минут днем (с 7 до 23 часов) и 30 минут ночью (с 23 до 7 часов).

Внутривизитную (краткосрочную) вариативность АД рассчитывали как стандартное отклонение трех измерений АД на каждом визите [10].

Вариативность АД семи последовательных дней (day-to-day) расценивали как среднесрочную и определяли методом самоконтроля АД [10].

По современным представлениям, показателем ранней диагностики почечной дисфункции и независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [1].

В работе СКФ была рассчитана по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Нормальные показатели СКФ для мужчин зрелого возраста составляют 97–137 мл/мин/1,73 м², для женщин того же возраста – 88–128 мл/мин/1,73 м². После 40 лет этот показатель уменьшается на 1% ежегодно [1].

Критериями постановки диагноза хронической болезни почек (ХБП) явилось повреждение почки более 3 месяцев со снижением СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² или СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² с наличием повреждения почки или без него [1].

Наличие данных об уровне креатинина и СКФ_{MDRD} по крайней мере, на 4-х визитах, позволило рассчитать вариативность этих показателей как стандартное отклонение значений.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft) и методов описательной статистики, ROC-анализа, нелинейной аппроксимации данных, логистической регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным СМАД у пациентов основной группы исходное АД в среднем составило $162,7 \pm 2,9/102,4 \pm 2,6$ (минимальное САД 150 мм рт.ст., минимальное ДАД – 92 мм рт.ст.; максимальное САД 179 мм рт.ст., максимальное ДАД 111 мм рт.ст.). У больных контрольной группы средняя величина АД была $161,8 \pm 2,6/103,4 \pm 2,3$ (минимальное САД 151 мм рт.ст., минимальное ДАД – 92 мм рт.ст.; максимальное САД 181 мм рт.ст., максимальное ДАД 112 мм рт.ст.).

Параметры суточной, внутривизитной и среднесрочной вариативности АД в течение 7 последовательных дней представлены в табл. 1.

У больных основной группы, в отличие от контрольной, большинство параметров колебания АД были статистически значимо выше. Достоверное различие отсутствовало лишь при сравнении KB САД и параметров ДАД в дневное время, среднесрочной вариативности ДАД. Следовательно, с повышением возраста у больных АГ краткосрочная вариативность САД и ДАД, а также среднесрочная вариативность САД повышались.

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ между вариативностью АД, возрастом и параметрами функционального состояния почек. Соответствующие результаты анализа представлены в табл. 2.

Таблица 1

Параметры краткосрочной и среднесрочной вариабельности АД у больных АГ клинических групп

Показатель	Контрольная группа (n = 31)	Основная группа (n = 33)	p
Вариабельность САД 24, мм рт.ст.	14,4 ± 0,8	16,8 ± 1,0	0,043
Вариабельность ДАД 24, мм рт.ст.	12,6 ± 0,7	15,1 ± 0,9	0,048
КВ САД 24, %	13,4 ± 0,4	15,2 ± 0,5	0,042
КВ ДАД 24, %	11,2 ± 0,5	14,3 ± 0,7	0,037
Вариабельность САД дн., мм рт.ст.	14,6 ± 0,5	17,2 ± 0,8	0,049
Вариабельность ДАД дн., мм рт.ст.	12,8 ± 0,6	13,8 ± 0,7	0,13
КВ САД дн., %	9,4 ± 0,8	10,9 ± 0,6	0,064
КВ ДАД дн., %	11,6 ± 0,5	12,7 ± 0,8	0,073
Вариабельность САД н., мм рт.ст.	13,9 ± 0,4	15,1 ± 0,6	0,044
Вариабельность ДАД н., мм рт.ст.	11,4 ± 0,7	13,2 ± 0,5	0,041
КВ САД н., %	10,2 ± 0,3	11,9 ± 0,4	0,039
КВ ДАД н., %	11,9 ± 0,5	13,7 ± 0,7	0,047
Внутривизитная вариабельность САД, мм рт.ст.	3,7 ± 0,3	4,6 ± 0,2	0,035
Внутривизитная вариабельность ДАД, мм рт.ст.	3,4 ± 0,4	4,2 ± 0,3	0,049
Среднесрочная вариабельность САД, мм рт.ст.	11,4 ± 0,3	13,9 ± 0,5	0,036
Среднесрочная вариабельность ДАД, мм рт.ст.	9,9 ± 0,5	10,5 ± 0,4	0,083

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между вариабельностью АД, возрастом и функциональным состоянием почек

Показатель	Контрольная группа			Основная группа		
	Возраст	СКФ	SD СКФ	Возраст	СКФ	SD СКФ
Вариабельность САД 24	0,60*	-0,28	0,38*	0,54*	-0,35	0,42*
Вариабельность ДАД 24	0,57*	-0,25	0,32	0,52*	-0,30	0,39
Внутривизитная вариабельность САД	0,46*	-0,32	0,37	0,56*	-0,33	0,45
Внутривизитная вариабельность ДАД	0,42*	-0,27	0,31	0,51*	-0,28	0,40
Среднесрочная вариабельность САД	0,57*	-0,35	0,41	0,75*	-0,62*	0,82*
Среднесрочная вариабельность ДАД	0,46*	-0,30	0,38	0,71*	-0,55*	0,68*

Пр и м е ч а н и е . * – Статистически значимая корреляционная связь при $p < 0,05$.

В контрольной группе среди больных АГ зрелого возраста связь между величинами как краткосрочной, так и среднесрочной вариабельности АД и возрастом была статистически значимой и прямой. В этой же группе достоверных взаимосвязей между колебаниями АД и СКФ, а также ее вариабельностью, установлено не было. Исключение составила лишь прямая зависимость между суточной вариабельностью САД и стандартным отклонением СКФ ($r = 0,38$, $p = 0,047$). Обращало на себя внимание, что у больных АГ в пожилом возрасте структура корреляционных связей была иной. Если закономерность зависимости вариабельности АД и возраста повторилась, то принципиально новым оказался факт наличия статистически значимой обратной связи между среднесрочной вариабельностью САД и ДАД, с одной

стороны, и СКФ, с другой. В основной группе по тесноте наиболее выраженной была связь между вариабельностью АД и разбросом СКФ. Так, прямая, достоверная корреляция была установлена между суточной вариабельностью САД и стандартным отклонением СКФ ($r = 0,42$, $p = 0,02$), среднесрочной вариабельностью САД и стандартным отклонением СКФ ($r = 0,82$, $p = 0,001$), среднесрочной вариабельностью ДАД и колебанием СКФ ($r = 0,68$, $p = 0,01$). Следовательно, в пожилом возрасте у больных АГ среднесрочная вариабельность САД имела значимое влияние на развитие дисфункции почек со снижением СКФ и увеличением ее вариабельности. Для доказательства этой гипотезы было предпринято несколько этапов от описательной статистики до логической регрессии и ROC-анализа.

Таблица 3

Параметры функционального состояния почек в зависимости от терцеля среднесрочной вариабельности САД у больных основной группы

Параметр	SD САД < 13, мм рт.ст.	SD САД 13–15,1, мм рт.ст.	SD САД > 15,1, мм рт.ст.
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	91,3 ± 2,13	82,4 ± 2,94*	69,4 ± 3,71*°
SD СКФ, мл/мин/1,73 м ²	12,2 ± 0,9	16,9 ± 1,1*	21,5 ± 1,6*°
Креатинин, мкмоль/л	79,3 ± 2,42	82,5 ± 2,55	89,1 ± 2,37
SD креатинина, мкмоль/л	13,9 ± 1,1	14,6 ± 1,5	13,6 ± 1,4

Примечания: * – достоверные отличия по сравнению с первым терцилем при $p < 0,05$, ° – по сравнению со вторым терцилем при $p < 0,05$.

При анализе распределения величин среднесрочной вариабельности САД в основной группе было установлено, что медиана ряда составила 14 мм рт.ст., межквартильный диапазон от 13 до 15,1 мм рт.ст. Соответственно, были выделены терцили вариационного ряда соответствующего показателя – менее 13 мм рт.ст., от 13 до 15,1 мм рт.ст. и более 15,1 мм рт.ст. для последующей оценки зависимости параметров деятельности почек (табл. 3).

Анализ результатов табл. 3 позволил установить, что с повышением среднесрочной вариабельности САД у больных АГ пожилого возраста величина СКФ снижалась, а вариабельность СКФ повышалась. Вариабельность СКФ в общем по группе варьировала от 2,9 до 31,0 мл/мин/1,73 м². Значения креатинина крови и его вариабельности были сопоставимы в подгруппах, выделенных в зависимости от среднесрочной вариабельности САД.

Методом логистической регрессии было получено математическое выражение, описывающее зависимость между прогнозом развития ХБП у больных АГ и возрастом, а также величиной среднесрочной вариабельности САД:

$$K = \exp(-0,55 + (4,3) \cdot x + (-0,7) \cdot y) / (1 + \exp(-0,55 + (4,3) \cdot x + (-0,7) \cdot y)),$$

где K – коэффициент прогноза развития хронической болезни почек в долях единицы; x – вариабельность САД семи последовательных дней (day-to-day) в мм рт.ст.; y – возраст в годах.

Учитывая ошибки 1 и 2 рода, было определено, что при $K \geq 0,75$ риск развития ХБП высокий, а при $K < 0,75$ – низкий.

Подставляя в разработанную нами формулу индивидуальные значения возраста больного и среднесрочной вариабельности САД, можно рассчитать коэффициент прогноза развития дисфункции почек конкретного у пациента. Например, у больного АГ

в возрасте 55 лет при среднесрочной вариабельности САД 9 мм рт.ст., прогноз развития ХБП равен 0,41:

$$K = \exp(-0,55 + (4,3) \cdot 9 + (-0,7) \cdot 55) / (1 + \exp(-0,55 + (4,3) \cdot 9 + (-0,7) \cdot 55)) = 0,41.$$

Риск почечной дисфункции был низким.

Если у больного 70 лет среднесрочная вариабельность САД имела значение 12 мм рт.ст., то прогноз развития ХБП повышался и был равен 0,89:

$$K = \exp(-0,55 + (4,3) \cdot 12 + (-0,7) \cdot 70) / (1 + \exp(-0,55 + (4,3) \cdot 12 + (-0,7) \cdot 70)) = 0,89.$$

Риск почечной дисфункции у больного был высоким.

Дифференциальной точкой разделения среднесрочной вариабельности САД (day-to-day) или точкой «cut-off» по результатам применения ROC-анализа была величина 9,7 мм рт.ст. При превышении среднесрочной вариабельности САД уровня 9,7 мм рт.ст., риск развития ХБП повышался с наибольшей диагностической чувствительностью (77,1%) и диагностической специфичностью 80,8%.

Таким образом, прогностическая ценность среднесрочной вариабельности САД в отношении определения риска развития ХБП была установлена для больных АГ пожилого возраста. Установленный факт требует дальнейшего изучения патогенетического механизма связи между вариабельностью АД и повреждением органов-мишеней у больных АГ с возрастом.

Выводы

1. У больных АГ пожилого возраста краткосрочная и среднесрочная вариабельность АД повышена.

2. У больных АГ пожилого возраста с развитием хронической болезни почек ассоциировано повышение среднесрочной вариабельности систолического АД.

3. При превышении среднесрочной вариабельности САД уровня 9,7 мм рт.ст., риск развития ХБП повышается с диагностической чувствительностью 77,1% и диагностической специфичностью 80,8%.

Список литературы

1. Батушин М.М., Повилайтите П.Е. Клиническая нефрология. – Элиста: Джангар, 2009. – 656 с.
2. Горбунов В.М. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 98–104.
3. Котовская Ю.В., Троицкая Е.И., Кобалава Ж.Д. Межвизитная вариабельность артериального давления: клиническое и прогностическое значение // Кардиология. – 2014. – № 1. – С. 73–79.
4. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии // Терапевтический архив. – 2012. – № 10. – С. 91–97.
5. Blacher J., Blacher J., Safar M.E., Ly C. et al. Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? // *J Hum Hypertens.* – 2014. – doi: 10.1038/jhh.2014.44.
6. Chang T.I., Flythe J.E., Brunelli S.M. et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and outcomes in hemodialysis // *J Hum Hypertens.* – 2014. – № 28(1). – P. 18–24.
7. Chen S.H., Liu Y.H., Cai J. et al. Impact of systolic blood pressure on visit-to-visit blood pressure variability in middle-aged and elderly people // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2013. – № 41(3). – P. 219–223.
8. Chowdhury E.K., Owen A., H.Krum H. et al. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients // *J Hypertens.* – 2014. – № 32(3). – P. 525–533.
9. Di Iorio B., Di Micco L., Torraca S. et al. Variability of blood pressure in dialysis patients: a new marker of cardiovascular risk // *J Nephrol.* – 2013. – № 26(1). – P. 173–182.

10. Diaz K.M., Muntner P., Levitan E.B. et al. The effects of weight loss and salt reduction on visit-to-visit blood pressure variability: results from a multicenter randomized controlled trial // *J Hypertens.* – 2014. – № 32(4) – P. 840–848.

References

1. Batjushin, M.M., Povilajtite P.E. *Klinicheskaja nefrologija* [Clinical Nephrology]. Jelista: Dzhangar, 2009. 656 p.
2. Gorbunov V. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2012, no. 5, pp. 98–104.
3. Kotovskaja Ju.V., Troickaja E.I., Kobalava Zh.D. *Kardiologija*, 2014, no. 1, pp. 73–79.
4. Ostroumova O.D. *Terapevticheskij arhiv*, 2012, no. 10, pp. 91–97.
5. Blacher J., Blacher J., Safar M.E., Ly C. et al. *J. Hum Hypertens.*, 2014, doi: 10.1038/jhh. 2014.44.
6. Chang T.I., Flythe J.E., Brunelli S.M. *J. Hum Hypertens.*, 2014, vol. 28, no. 1, pp. 18–24.
7. Chen S.H., Liu Y.H., Cai J. et al. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*, 2013, vol. 41, no. 3, pp. 219–223.
8. Chowdhury E.K., Owen A., H.Krum H. *J. Hypertens.*, 2014, vol. 32, no. 3, pp. 525–533.
9. Di Iorio B., Di Micco L., Torraca S. et al. *J. Nephrol.*, 2013, vol. 26, no. 1, pp.173–182.
10. Diaz K.M., Muntner P., Levitan E.B. et al. *J. Hypertens.*, 2014, vol. 32, no. 4, pp. 840–848.

Рецензенты:

Воробьев Б.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 с основами физиотерапии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Харсеева Г.Г., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.