

Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей

Марина Игоревна Смирнова^{1*}, Владимир Михайлович Горбунов¹,
Армине Сарибековна Курехян², Яна Николаевна Кошеляевская¹,
Александр Дмитриевич Деев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3

² Балашихинская городская больница им. А.М. Дегонского
Россия, 143980, Московская обл., Железнодорожный, Носовихинское ш., 12

Вариабельность артериального давления (ВАД) и коморбидная патология ассоциированы с прогнозом больных артериальной гипертензией (АГ). Однако комплексное изучение ВАД в проспективном наблюдении у больных АГ с хроническими болезнями нижних дыхательных путей (БНДП) не проводилось.

Цель. Изучить особенности различных видов вариабельности АД и их прогностическую роль у больных АГ с БНДП и без таковых в проспективном наблюдении.

Материал и методы. Проспективное когортное исследование больных АГ, часть которых имели бронхиальную астму (БА) или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Проводили клинические измерения АД, суточное мониторирование (СМАД) и самоконтроль АД (СКАД), спирометрию, клинический и биохимический анализы крови, стандартный опрос и осмотр исходно и через 12 мес. Через 6 мес после оценки исходных данных проводили клинические измерения и СКАД. Через 12 мес от последнего визита собирали сведения о сердечно-сосудистых осложнениях, смерти. Проводили дисперсионный анализ и анализ выживаемости. Показатели ВАД рассчитывали как SD (стандартное отклонение значения АД от среднего за определенный период), ARV (среднюю реальную ВАД), VIM (коэффициент вариации, независимый от средних значений). Группы сравнивали с поправкой на пол, возраст. Основным методом оценки внутривизитной и долгосрочной ВАД было клиническое АД, 24-часовой ВАД – СМАД, среднесрочной – СКАД.

Результаты. По данным СКАД и СМАД ВАД выше у больных с БНДП. Долгосрочная ВАД, рассчитанная по клиническим измерениям, у больных АГ с/без БНДП не различается. Повышенная ВАД днем ассоциирована с систолическим АД в ортостазе, исходным объемом форсированного выдоха за первую сек (ОФВ₁) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), в ночные часы – с ХОБЛ, креатинином, ОФВ₁ после ингаляции β₂-агониста, СКФ. Кумулятивная выживаемость в группе с БНДП ниже, а риск – выше. Предикторами неблагоприятных исходов оказались нарушения ритма сердца, SD ночного диастолического АД, уровень лейкоцитов в крови и степень ночного снижения (СНС) АД (χ^2 Вальда=14,780-4,257, $p < 0,0001-0,026$).

Заключение. У больных АГ с БА и ХОБЛ все основные виды ВАД выше по сравнению с другими больными АГ. Повышение ВАД ассоциировано с необратимой обструкцией дыхательных путей и функцией почек, а неблагоприятные исходы зависят как от ночной ВАД и СНС АД, так и от наличия суправентрикулярных нарушений ритма и уровня лейкоцитов крови (признака системного воспаления). Согласно нашим данным у этой категории больных оценка ВАД с помощью СМАД наиболее целесообразна. Необходимы дальнейшие исследования ВАД у больных АГ с БНДП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, клиническое артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, самоконтроль артериального давления, объем форсированного выдоха за 1-ю сек, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, нарушения ритма сердца, лейкоциты.

Для цитирования: Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):816-825. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825

Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases

Marina I. Smirnova^{1*}, Vladimir M. Gorbunov¹, Armine S. Kurekhyan², Yana N. Koshelyaevskaya¹, Alexander D. Deev¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Balashikha Municipal Hospital named after A. M. Degonsky. Nosovikhinskoe shosse 12, Zheleznodorozhnyj, Moscow Region, 143980 Russia

In hypertensive patients, blood pressure variability (BPV) and comorbidity are associated with prognosis. However, there have been no complex prospective studies of BPV in patients with hypertension and chronic lower airway diseases (CLAD).

Aim. To investigate specific features of different BPV types and their prognostic value in hypertensive patients with and without CLAD in a prospective study.

Material and methods. This prospective cohort study included hypertensive patients, approximately half of whom had asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Clinic blood pressure (BP) measurements, ambulatory and home BP monitoring (ABPM, HBPM), spirometry, clinical blood analysis and blood chemistry, and a standard questionnaire and physical examination were performed at baseline and 12 months later. Clinical BP measurements and HBPM were also repeated 6 months after the baseline visit. At 12 months from the last study visit, we collected the information about cardiovascular complications and deaths. Statistical methods included ANOVA and survival analysis. The BPV indices were calculated as SD for different time periods, ARV (average real variability), and VIM (variation independent of mean). The inter-group comparisons were adjusted for age and sex. The assessment of intra-visit and long-term BPV was based on clinical BP measurement. The assessment of 24-hour BPV and mid-term BPV was based on ABPM and HBPM, respectively.

Results. The BPV levels, assessed by ABPM and HBPM, were higher in patients with CLAD. There were no long-term BPV differences between two groups, in according to clinical BP data. Higher levels of daytime BPV were associated with orthostatic systolic BP, baseline forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), and glomerular filtration rate (GFR). An increase in nighttime BPV was associated with COPD, serum creatinine, FEV₁ after β₂-agonist inhalation, and GFR. In the CLAD group, the cumulative survival was lower, while the total risk was higher. The following endpoint predictors

were identified: supraventricular arrhythmias, SD of nighttime diastolic BP, blood leukocyte count and nocturnal BP fall (Wald Chi-Square 14.780-4.257; $p < 0.0001-0.026$).

Conclusion. The main BPV indices are higher in patients with asthma and COPD, in comparison with CLAD-free hypertensive patients. ABPM is the most reliable method of BPV assessment in hypertensive patients with CLAD, according to our data. The increase in BPV is associated with irreversible airway obstruction and renal function. Adverse outcomes were associated with both nighttime BPV and nocturnal BP fall, as well as with rhythm disorders and leukocyte count as a marker of systemic inflammation. BPV in patients with CLAD warrants further investigation.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, clinical blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, forced expiratory volume in 1 second, creatinine, glomerular filtration rate, arrhythmias, leukocytes.

For citation: Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N., Deev A.D. Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):816-825. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): smirnova.m.i@mail.ru

Received / Поступила: 28.11.2018

Accepted / Принята в печать: 05.12.2018

Известно, что для артериального давления (АД) характерны значительные колебания. Ряд из них, отражающих отклонения АД от систематического тренда, описывается понятием «вариабельность» (ВАД). Большое значение этому показателю стали придавать в связи с обнаружением взаимосвязи между его повышением и риском сердечно-сосудистых осложнений. Это обусловило мнение некоторых ученых о необходимости контроля не только усредненного АД, но и ВАД при ведении больных АГ [1,2].

У пациентов с АГ зачастую имеются сопутствующие заболевания. В частности, актуальным является сочетание АГ и болезней нижних дыхательных путей (БНДП), таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). Это обусловлено не только большой распространенностью АГ и данной коморбидной патологии [3], но и высокой смертностью от ХОБЛ, растущей распространенностью БА [4,5]. Наличие коморбидной патологии может ухудшать прогноз больных [3,6].

Можно полагать, что у больных АГ с БНДП присутствуют более выраженные изменения ВАД, чем у больных АГ без коморбидной патологии, в виду характера респираторных нарушений и необходимости приема бронхолитических препаратов. В ранее выполненных исследованиях у больных АГ с БА и ХОБЛ ВАД подробно не изучалась, главным образом, оценивалась степень ночного снижения АД (показатель суточного ритма) [7-9]. В одном из исследований, по сути – фундаментального характера, была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и beat-to-beat вариабельностью систолического АД (САД; $r = -0,41$, $p = 0,001$) у больных ХОБЛ [10]. Комплексное изучение ВАД в проспективном наблюдении в рутинной практике у таких пациентов не проводилось.

Целью нашего исследования было изучить особенности различных видов вариабельности АД и их прогностическую роль у больных АГ с хроническими БНДП и без таковых в проспективном наблюдении.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование больных АГ, часть которых страдала сопутствующей БА или ХОБЛ. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПМ.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 30 до 79 лет;
2. Наличие регулярной антигипертензивной терапии (АГТ) в течение не менее 14 дней подряд с уровнем клинического АД на момент включения ниже 180 и 110 мм рт.ст.;
3. У больных с БА или ХОБЛ наличие верифицирующей диагноз медицинской документации (например, выписка из истории болезни, заключение пульмонолога);
4. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Симптоматическая АГ;
2. Состояния, препятствующие проведению качественного суточного мониторирования АД (СМАД) и/или самоконтроля АД (СКАД) (выраженные нарушения ритма сердца, например, постоянная форма фибрилляции предсердий, психические заболевания и др.);
3. Регистрация разовых значений САД ≥ 200 мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД) ≥ 115 мм рт.ст. при СМАД, СКАД или клиническом измерении;
4. Сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения/декомпенсации;
5. Беременность, лактация.

В исследование последовательно отбирались пациенты из рутинной практики кардиолога государственного амбулаторно-поликлинического учреждения. У всех осуществлялись сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия, клинические и амбулаторные измерения АД.

Клиническое АД измерялось трижды в положении пациента сидя после 15-минутного отдыха и один раз – стоя через 1 мин.

Амбулаторное АД регистрировалось путем суточного мониторирования приборами Microlife WathBP 03 (Швейцария), запрограммированными на измерение АД в дневное время (07:00-23:00) каждые 15 мин, в ночное время (23:00-07:00) каждые 30 мин. Руководствовались следующими критериями качества СМАД: продолжительность мониторирования не менее 23 ч, не менее 56 успешных измерений, отсутствие «пробелов» в записи длительностью более 1 ч [11, 12].

СКАД проводился автоматическим валидированным тонометром с функцией памяти A&D UA-767PC либо домашними тонометрами пациентов любой модели. В последнем случае больные самостоятельно записывали результаты измерений в дневник. В течение 5 последовательных дней регистрировали не менее 3-х измерений АД утром и вечером с 06:00 до 09:00 и с 18:00 до 21:00.

Всем пациентам проводилась спирометрия с бронходилатационным тестом (сальбутамол 400 мкг), клинический и биохимический анализ крови.

На первом визите обследование осуществлялось на фоне ранее назначенной терапии. Большинство препаратов относилось к основным группам, входящим в отечественные и международные рекомендации по лечению АГ, БА, ХОБЛ, длительность терапии каждым препаратом была не менее 2-х нед. После визита 1 терапия могла корректироваться так, как это происходит в рутинной практике (например, при отсутствии целевых значений АД или контроля над симптомами астмы).

Были сформированы две группы: 1 группа – пациенты с АГ без БНДП, 2 группа – с АГ и БА или ХОБЛ (с БНДП). Основные визиты – исходный (визит 1) и через 12 мес (визит 3) – включали весь комплекс обследований. Через 6 мес от визита 1 проводился визит 2, на котором осуществляли клинические измерения АД, СКАД. Через 12 мес после визита 3 собирали сведения о *конечных точках*: смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация артерий, острая сердечная недостаточность, развитие/прогрессирование хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, частая желудочковая экстрасистолия – нарушения ритма сердца, патогномичные для ХОБЛ и ассоциирован-

ные с неблагоприятными исходами [13]), развитие стенокардии, синдрома Ляриша.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v.21 (IBM Inc., США). Использовали описательную статистику: оценку частот изучаемых показателей, анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для анализа качественных переменных проводился корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена). Для оценки статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении показателей ВАД двух групп проводилась поправка на пол, возраст. В анализе выживаемости (регрессия Кокса или модель пропорциональных рисков) изучали различия в прогнозируемых рисках наступления конечных точек в 1-й и 2-й группах, а также факторы, ассоциированные с этим риском (предикторы). Данные приведены в виде средних величин (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основным методом оценки внутривизитной и долгосрочной ВАД было клиническое АД, 24-часовой ВАД – СМАД, среднесрочной – СКАД.

Показатели ВАД рассчитывали как SD, ARV, VIM [14, 15]:

– SD (standard deviation) – стандартное отклонение значения АД от среднего за определенный период (сутки, день или ночь);

– ARV (average real variability – средняя реальная ВАД) усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями:

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{i=1}^{n-1} w \cdot (AD_{i+1} - AD_i)$$

n – число измерений, i – номер измерения, w – интервал между AD_{i+1} и AD_i ;

– VIM (variation independent of mean) – это коэффициент вариации, независимый от средних значений, рассчитываемый по формуле: $VIM = k \times SD \text{ АД} / \text{АД}^a$, где $k = M^a$, SD АД – стандартное отклонение артериального давления (САД или ДАД), АД – усредненный показатель САД или ДАД за определенный период, $a = \log_{\text{АД}}(SD \text{ АД})$, M – усредненное значение средних показателей АД всех анализируемых пациентов.

Степень ночного снижения АД (СНС АД) оценивали по формуле: $(\text{АД}_{\text{день}} - \text{АД}_{\text{ночь}}) / \text{АД}_{\text{день}} \times 100\%$; дневной период – 08:00-21:59 ч, ночной период – 00:00-05:59 ч.

Table 1. The main characteristics of patients at the enrollment visit
Таблица 1. Основные характеристики пациентов на визите включения

Параметр	1 группа (БНДП-) n=87	2 группа (БНДП+) n=69	p
Женский пол (%)	73,6%	71,0%	≥0,05
Возраст, лет	62,2±8,6	65,1±9,0	0,047
«Стаж» АГ, лет	11,4±8,4	13,8±11,2	≥0,05
«Стаж» БНДП, лет	-	8,8±11,7	-
Курение, в т.ч. в прошлом, n (%)	44,8%	42,0%	≥0,05
Индекс курения, п/л	9,0±16,3	11,6±19,2	≥0,05
Работа во вредных условиях, n (%)	25,3%	52,2%	0,001
Установлена группа инвалидности	19,5%	43,5%	0,001
Одно сопутствующее заболевание	33,3%	26,1%	≥0,05
Два или более сопутствующих заболеваний	48,3%	49,3%	≥0,05
ИБС	16,1%	10,1%	≥0,05
СВА	3,4%	2,9%	≥0,05
Реваскуляризация в анамнезе	8,0%	4,3%	≥0,05
ОНМК	5,7%	5,8%	≥0,05
Эндокринные заболевания/СД	18,4%/5,7%	17,4%/11,6%	≥0,05/≥0,05
Заболевания ОДА	2,3%	11,6%	0,019
Заболевания ЖКТ	20,7%	15,9%	≥0,05
ИМТ, кг/м ²	30,8±4,6	30,2±5,5	≥0,05
ОФВ ₁	2,6±0,7	1,9±0,8	<0,0001
ОФВ ₁ пост	2,8±0,6	2,1±0,8	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	90,6±19,9	93,1±17,3	≥0,05
СКФ, мл/мин	83,6±28,5	75,3±25,3	≥0,05
Лейкоциты крови, клеток × 10 ⁹ /л	7,1±1,7	7,5±1,5	≥0,05

БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), АГ – артериальная гипертензия, п/л – пачка/лет, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СВА – суправентрикулярные аритмии (пароксизмальные фибрилляции предсердий и наджелудочковая тахикардия), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, СД – сахарный диабет, ОДА – опорно-двигательный аппарат, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую сек, ОФВ₁пост – объем форсированного выдоха за первую сек через 15-20 мин после ингаляции салбутамола, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault

Результаты

В качестве потенциальных кандидатов для участия в исследовании было оценено 385 пациентов. Критериям включения/исключения соответствовало 156 больных АГ II-III стадии, мужчин – 43 (27,6%), женщин – 113 (72,4%). Средний возраст участников составил 63,4±8,8 лет (женщин 63,9±8,6, мужчин 62,3±9,3 лет). В 1-ю группу включено 87 пациентов, во 2-ю – 69 (49 с БА, 20 с ХОБЛ).

Пациенты двух групп не отличались по полу, давности АГ, курению, числу лиц с сопутствующими заболеваниями, за исключением болезней опорно-двигательного аппарата, уровню клинического АД и частоте сердечных сокращений (ЧСС), АД и ЧСС в ортостазе (табл. 1 и 2). Однако 2 группа (АГ+БНДП) оказалась старше (65,2±9,0 и 62,2±8,5 лет, p<0,05), среди этих пациентов было в 2 раза больше лиц, работавших во

вредных условиях (у 44 – работа в угольных шахтах или с химическими веществами, у 7 – воздействие сверхвысоких частот, ионизирующего облучения или холода); также пациенты с БНДП имели более высокое амбулаторное САД и ночное ДАД, меньшую СНС АД (табл. 1, 2). В среднем в обеих группах значения клинического АД превышали целевой уровень, а амбулаторное АД было в пределах пороговых значений (табл. 2). В табл. 3 представлены принимавшиеся пациентами АГП. 85% пациентов с БНДП применяли регулярную терапию этих заболеваний: длительно действующие β₂-агонисты – 55,1%, ингаляционные глюкокортикостероиды – 50,7%, а также коротко действующие β₂-агонисты – 30,0%, коротко действующие м-холинолитики – 18,8%, препараты аминофиллина – 7,2%, длительно действующие м-холинолитики – 4,3%, антилейкотриеновые препараты – 2,9%.

Table 2. The main blood pressure characteristics at the enrollment visit

Таблица 2. Основные показатели артериального давления на визите включения

	1 группа (БНДП-) n=87	2 группа (БНДП+) n=69	p
Клиническое АД, мм рт.ст.			
САД/ДАД	141,6±17,4/86,1±8,8	148,2±18,9/90,1±10,9	0,025/0,011
АД в ортостазе, мм рт.ст.:			
САД/ДАД	141,5±18,1/90,1±8,3	146,6±18,5/91,2±9,9	0,051/0,319
Амбулаторное АД (СМАД), мм рт.ст.:			
САД ₂₄ /ДАД ₂₄	120,1±10,7/72,2±6,7	127,6±11,1/75,1±7,5	<0,0001/0,013
САД _д /ДАД _д	123,3±11,2/75,3±7,3	130,1±11,2/77,6±7,4	<0,0001/0,053
САД _н /ДАД _н	108,5±11,8/61,7±6,9	117,0±15,0/65,9±10,0	<0,0001/0,009
Амбулаторное АД (СКАД), мм рт.ст.:			
САД _{ув} /ДАД _{ув}	125,5±13,9/77,5±7,9	136,3±14,0/81,1±9,3	<0,001/0,011
САД _у /ДАД _у	124,9±15,1/78,2±8,6	137,4±16,0/82,5±10,3	<0,001/0,004
САД _в /ДАД _в	126,1±13,7/76,9±7,9	135,1±13,9/79,6±8,9	<0,001/0,048
СНС (СМАД),%:			
САД/ ДАД	11,9±7,0/17,8±7,0	10,1±8,0/15,1±10,0	0,159/0,060

БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СМАД – суточное мониторирование АД, 24 – среднесуточный показатель, д – средненежный показатель, н – усредненный показатель в ночные часы, ув – усредненные показатели утренних и вечерних измерений, у – усредненные утренние значения, в – усредненные вечерние значения, СКАД – самоконтроль АД, СНС – степень ночного снижения

Анализ краткосрочной вариабельности артериального давления

А. Внутривизитная вариабельность клинического АД на каждом из трех визитов

Оценивали SD САД и ДАД. Различий между группами по данному виду ВАД не выявлено.

Б. 24-часовая ВАД

Оценивалась вариабельность среднесуточного, дневного и ночного АД по показателю SD, а также ARV₂₄. Различия были статистически значимыми для SD САД_н на визите 1. Некоторые другие показатели ВАД у больных с БНДП также были выше, но на уровне тенденции к статистической значимости различий между группами (p=0,095-0,055; табл. 4).

Анализ среднесрочной вариабельности артериального давления

Среднесрочную ВАД оценивали путем анализа всех выполненных при СКАД измерений на каждом визите (SD и ARV). Показатели вариабельности ДАД между группами не различались. Значения SD и ARV САД были выше в группе 2 на визитах 1 и 3 (p=0,054-0,093), но статистически значимо более высоким было только SD САД утром на визите 1 (табл. 5).

Анализ долгосрочной вариабельности артериального давления

При оценке долгосрочной ВАД применяли показатели АД, полученные всеми тремя методами измерения. Вариабельность клинического АД оценивалась

традиционно (visit-to-visit) и между группами не отличалась. Аналогичная методика была применена для СМАД и СКАД. Были выявлены более высокие значения ряда параметров долгосрочной ВАД по данным СМАД у больных с БНДП (табл. 6). Результаты анализа СКАД продемонстрировали значимые различия вариабельности ДАД в утренние часы – этот показатель, наоборот, был выше у больных АГ без БНДП. При этом значения VIM САД были выше в группе с БНДП.

Многофакторный анализ

В логистической регрессии была изучена взаимосвязь ВАД с различными исходными характеристиками пациентов (социально-демографическими, антропометрическими, клинико-анамнестическими, включая сопутствующие заболевания, с классами АГП и их количеством, препаратами для лечения БНДП). Для оценки отобрали наиболее существенно отличающиеся между группами показатели ВАД, а именно – дневные и ночные параметры SD САД (СМАД).

Фактором, статистически значимо ассоциированным с повышенной ВАД днем, оказалось САД в ортостазе; отрицательная взаимосвязь этого параметра ВАД была с исходным ОФВ₁ и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Факторами, ассоциированными с повышенной ВАД ночью, были наличие ХОБЛ и креатинин сыворотки; отрицательная взаимосвязь выявлена с ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика и СКФ (табл. 7).

Table 3. Regular antihypertensive treatment and other medications at the enrollment visit

Таблица 3. Регулярно принимаемые антигипертензивные и другие препараты на визите включения

Группа препаратов	1 группа (БНДП-) n=87	2 группа (БНДП+) n=69	p
АРАII	44,8%	49,3%	≥0,05
β-адреноблокаторы	59,8%	20,3%	<0,0001
Антагонисты кальция	35,6%	50,7%	≥0,05
Диуретики	52,9%	39,1%	≥0,05
Ингибиторы АПФ	36,8%	33,3%	≥0,05
АИР	5,7%	10,1%	≥0,05
Антиагреганты, антикоагулянты	70,1%	33,3%	<0,0001
Статины	31,0%	15,9%	0,029
Антиаритмические	3,4%	2,9%	≥0,05
Гормоны щитовидной железы	3,4%	5,8%	≥0,05
Гипогликемические	2,3%	8,7%	≥0,05

БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), АРАII – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АИР – агонисты имидазолиновых I₁-рецепторов

Table 4. Short-term blood pressure variability according to the ambulatory blood pressure monitoring at the 1st and 3rd visits

Таблица 4. Краткосрочная ВАД по данным СМАД на 1-м и 3-м визитах

	Показатели ВАД	1 группа (БНДП-)	2 группа (БНДП+)	p
Визит 1	SD САД ₂₄	14,1±0,7	14,3±0,8	0,086
	SD ДАД ₂₄	11,1±0,4	11,1±0,5	0,953
	SD САД _д	13,0±0,8	13,2±0,8	0,055
	SD ДАД _д	9,9±0,4	9,9±0,5	0,377
	SD САД _н	10,3±0,8	10,6±0,8	0,049
	SD ДАД _н	8,1±0,3	8,2±0,3	0,089
	ARV 24САД	10,4±0,6	10,5±0,7	0,103
	ARV 24ДАД	7,7±0,3	7,8±0,4	0,149
Визит 3	SD САД ₂₄	14,1±0,7	14,3±0,7	0,085
	SD ДАД ₂₄	11,1±0,4	11,1±0,5	0,811
	SD САД _д	12,9±0,8	13,2±0,8	0,082
	SD ДАД _д	9,9±0,4	9,9±0,5	0,379
	SD САД _н	10,3±0,8	10,6±0,8	0,078
	SD ДАД _н	8,1±0,3	8,2±0,3	0,140
	ARV 24САД	10,3±0,7	10,6±0,7	0,060
	ARV 24ДАД	7,7±0,3	7,8±0,4	0,095

ВАД – вариабельность артериального давления, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), SD – стандартное отклонение, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ARV – средняя реальная вариабельность АД, 24 – среднесуточный показатель, д – усредненный показатель в дневные часы, н – усредненный показатель в ночные часы

Анализ выживаемости

Средняя продолжительность наблюдения пациентов составила 29,3±8,0 мес (от 5,9 до 38,7 мес), в 1-й группе – 30,4±7,4 мес, во 2-й группе – 27,9±8,6 мес (p=0,053). Выбыли 13 пациентов. Из них 7 отказались от участия в исследовании на разных этапах, 4 умерли, 2 поменяли место жительства.

Зарегистрировано 32 конечные точки: смерть (4), ОНМК (1), ТИА (2), реваскуляризация артерий (7), развитие ХСН (2), фибрилляция предсердий (10) и

частая желудочковая экстрасистолия (4), стенокардия (6), стенозирующий атеросклероз нижних конечностей (синдром Лярише, реваскуляризация не проводилась – 1). Среди пациентов с конечными точками было больше мужчин, чем женщин (34,9% и 15,0% от их общего числа, соответственно; p=0,006). Количество конечных точек в обеих группах составило 16 (p=0,466). У больных ХОБЛ конечных точек было статистически значимо больше, чем у больных БА (у 40% и 17% пациентов, соответственно, p=0,021). При-

Table 5. Mid-term blood pressure variability according to home blood pressure measurement at each visit

Таблица 5. Среднесрочная ВАД по данным СКАД на каждом визите

	Показатели ВАД	1 группа (БНДП-)	2 группа (БНДП+)	р
Визит 1	SD САД _{ув}	10,1±0,6	10,3±0,6	0,054
	SD САД _у	8,6±0,6	8,8±0,6	0,048
	SD САД _в	9,2±0,5	9,4±0,5	0,071
	ARV САД	6,4±0,5	6,5±0,5	0,093
Визит 2	SD САД _{ув}	10,1±0,6	10,2±0,6	0,116
	SD САД _у	8,6±0,6	8,8±0,6	0,116
	SD САД _в	9,2±0,5	9,4±0,5	0,128
	ARV САД	6,4±0,5	6,5±0,5	0,128
Визит 3	SD САД _{ув}	10,1±0,6	10,3±0,5	0,073
	SD САД _у	8,6±0,6	8,8±0,5	0,074
	SD САД _в	9,2±0,5	9,4±0,5	0,064
	ARV САД	6,4±0,5	6,5±0,5	0,062

ВАД – вариабельность артериального давления, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), SD – стандартное отклонение, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ARV – средняя реальная вариабельность АД, ув – усредненные показатели утренних и вечерних измерений, у – усредненный показатель в утренние часы, в – усредненный показатель в вечерние часы

Table 6. Long-term blood pressure variability (12 months)

Таблица 6. Долгосрочная ВАД (12 мес)

Методы измерения АД	Показатели ВАД	1 группа (БНДП-)	2 группа (БНДП+)	р
СМАД (1-3)	SD САД ₂₄	6,9±2,1	7,6±1,9	0,038
	SD ДАД ₂₄	4,4±0,7	4,5±0,6	0,307
	SD САД _у	9,0±1,5	9,5±1,6	0,046
	SD ДАД _у	6,7±0,4	6,9±0,5	0,062
	SD САД _д	7,4±2,1	8,1±1,9	0,043
	SD ДАД _д	4,8±0,5	4,9±0,4	0,330
	SD САД _в	7,9±1,6	8,4±1,5	0,056
	SD ДАД _в	5,3±0,4	5,3±0,4	0,863
	SD САД _н	8,9±1,5	9,4±1,5	0,048
СКАД (1-2-3)	SD САД _{ув}	6,2±0,3	6,2±0,3	0,830
	SD ДАД _{ув}	3,7±0,2	3,6±0,2	0,084
	SD САД _у	6,8±0,6	6,7±0,6	0,148
	SD ДАД _у	4,3±0,3	4,1±0,3	0,034
	SD САД _в	7,0±0,8	7,1±0,7	0,446
	SD ДАД _в	4,1±0,4	4,1±0,3	0,958
	VIM САД	7,0±2,1	7,6±1,9	0,047
	VIM ДАД	4,4±0,7	4,5±0,7	0,400

АД – артериальное давление, ВАД – вариабельность артериального давления, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), СМАД – суточное мониторирование АД, СКАД – самоконтроль АД, 1,2,3 – номер визита, SD – стандартное отклонение, VIM – вариабельность АД, независимая от среднего, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, 24 – среднесуточный показатель, у – усредненный показатель в утренние часы, д – усредненный показатель в дневные часы, в – усредненный показатель в вечерние часы, н – усредненный показатель в ночные часы, ув – усредненные показатели утренних и вечерних измерений

чины смерти двух пациентов 1-й группы – острая сердечная недостаточность (мужчина) и онкологическое заболевание (мужчина), признаков которого на момент включения в исследование не было. Причины смерти двух пациентов с ХОБЛ: острая сердечная не-

достаточность (женщина) и прогрессирующая дыхательная недостаточность (мужчина).

Кумулятивные выживаемость и риск в группе больных АГ с БНДП оказались хуже, чем у больных АГ без данной патологии (рис. 1). Предидикторами неблаго-

Table 7. Factors associated with increased variability of systolic blood pressure

Таблица 7. Факторы, взаимосвязанные с повышенной вариабельностью САД

На визите 1	Факторы	β	χ^2 -Вальда	p
SD САД днем ≥13,0 мм рт.ст.*	ОФВ ₁	-0,953	17,556	<0,0001
	СКФ ≥82,0 мл/мин**	-1,991	30,629	<0,0001
	САД в ортостазе >140 мм рт.ст.**	0,806	5,297	0,021
	Constant	2,115	9,479	0,002
SD САД ночью ≥10,5 мм рт.ст.*	ХОБЛ	2,064	6,322	0,012
	ОФВ ₁ пост	-0,850	7,213	0,007
	СКФ ≥82,0 мл/мин**	-0,931	4,148	0,042
	Креатинин ≥83,0 мкмоль/л**	0,988	4,358	0,037
	Constant	1,010	1,064	0,302

*пороговое значение определено по результатам дисперсионного анализа данных, **пороговое значение соответствует третьему квинтилю

САД – систолическое артериальное давление, SD – стандартное отклонение, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую сек исходный (до ингаляции салбутамола), СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОФВ₁ пост – объем форсированного выдоха за первую сек через 15-20 мин после ингаляции бронхолитика

Table 8. Endpoint related factors in survival analysis (n=156)

Таблица 8. Факторы, взаимосвязанные с конечными точками в анализе выживаемости

Параметр	β	χ^2 -Вальда	p
СВА	2,231	14,780	<0,0001
SD ДАДн	1,796	7,155	0,007
Уровень лейкоцитов крови	0,241	4,257	0,039
СНС ДАД	-5,335	4,972	0,026
Принадлежность к группе с БНДП	0,140	0,130	0,718

СВА – суправентрикулярные нарушения ритма сердца, СНС ДАД – степень ночного снижения диастолического артериального давления, SD ДАДн – вариабельность диастолического артериального давления в ночные часы, БНДП – болезни нижних дыхательных путей

приятных исходов оказались нарушения ритма сердца, SD ДАДночь, уровень лейкоцитов в крови (прямая связь) и СНС АД (обратная связь). Наличие БНДП, как и других сопутствующих заболеваний, включая ИБС, СД, не вносило вклад в развитие конечных точек (табл. 8).

Обсуждение

Существует много причин колебаний АД: от биологических (например, циркадные изменения и изменения, обусловленные разной выраженностью физической или психоэмоциональной активности, патологическими процессами), куда входит и ВАД, до связанных с неправильными (по разным причинам) результатами измерений АД [16,17]. Определений ВАД в настоящее время несколько. В отечественной научной литературе конца XX века 24-часовая ВАД характеризовалась как отклонение от кривой суточного ритма [11]. Более универсальное определение было предложено сотрудниками НМИЦ ПМ: вариабель-

ность – это отклонения АД от систематического тренда, как правило, выражаемые с помощью SD или родственных SD индексов [18]. В соответствии с рекомендациями РМОАГ, ВАД являются колебания АД, превышающие физиологическую норму [19], однако это определение представляется менее точным [20].

В нашем исследовании мы изучали как многочисленные показатели вариабельности, так и другие характеристики АД. Как и в ряде других работ, продемонстрировано, что у включенных в наблюдение пациентов с БНДП отмечались более высокие показатели АД и его вариабельности, чем у других больных АГ. Научная новизна представленного исследования заключается в подробном, систематическом изучении ВАД с учетом исходов. Из трех методов регистрации АД наиболее значимые отличия ВАД между группами больных получены при анализе результатов СМАД, что относится как к краткосрочной, так и к долгосрочной ВАД. При этом выявлено прогностическое значение показателей ВАД, доступных для оценки в рутинной практике врача функциональной диагностики (SD САД в дневной и ночной периоды, SD ДАД ночью). Ранее, например в работах В.С. Задионченко и соавт., было отмечено более высокое значение СНС АД у больных ХОБЛ [21]. Однако наше исследование показало независимое от СНС АД прогностическое значение ВАД (табл. 8). Следует отметить, что СНС АД является наиболее изученным показателем суточного профиля АД у больных АГ с сопутствующими хроническими БНДП. Отнесение этого показателя к ВАД, согласно мнению большинства специалистов, не вполне точно [22,23].

На основании результатов нашей работы можно полагать, что патогенетической причиной повышения ВАД у больных с БНДП являются именно респираторные нарушения и обструкция дыхательных путей, т.к. многофакторный анализ не подтвердил взаимосвязи ВАД с приемом разных групп препаратов для лечения

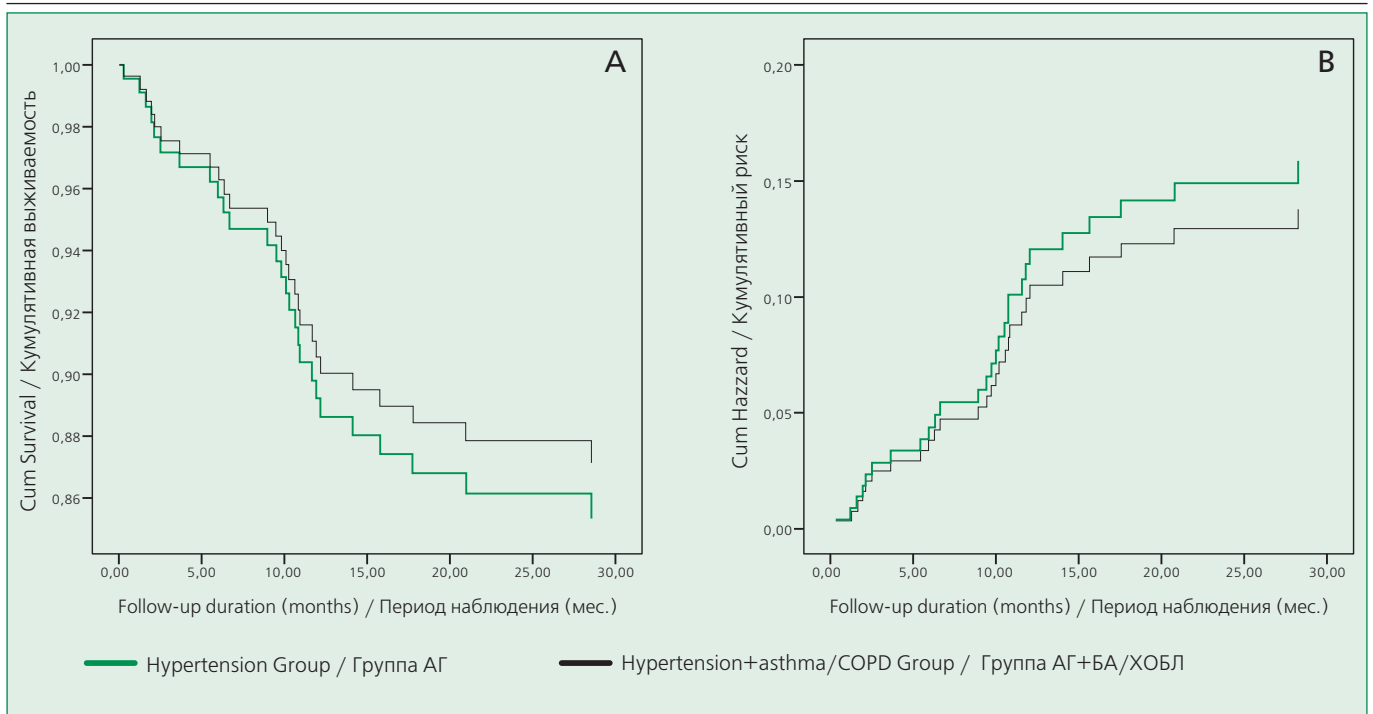


Figure 1. Cumulative survival (A) and cumulative risk (B) in hypertensive patients with and without lower airway diseases (average follow-up 29.3±8.0 years; n=156)

Рисунок 1. Кумулятивная выживаемость (А) и кумулятивный риск (В) у больных АГ с и без БНДП (средняя длительность наблюдения 29,3±8,0 лет; n=156)

ХОБЛ и БА, включая ингаляционные и пероральные бронхолитики, а также с наличием ишемической болезни сердца, сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний. Представляется важным, что факторы, ассоциированные в нашем исследовании с ВАД (ОФВ₁, креатинин, СКФ), являются маркерами сердечно-сосудистого риска [24,25]. Весьма существенно, что ночная ВАД влияет на исходы больных АГ, независимо и наряду с СНС АД, пароксизмальными суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, показателем лейкоцитов крови (как признака системного воспаления).

Ограничения исследования: не все пациенты с БНДП получали базисную терапию (85%), имелась диспропорция в количестве пациентов с БА и ХОБЛ, число визитов для оценки долгосрочной ВАД было от-

носителю небольшим. Несмотря на это, мы считаем, что полученные результаты подтверждают клиническое значение ВАД у больных АГ с БНДП. Согласно полученным данным, информативными оказались стандартные показатели 24-часовой ВАД, что подтверждает целесообразность использования СМАД для обследования больных АГ с БНДП. Актуальной остается дальнейшая разработка подходов к ведению таких больных АГ, включая лечение как самой АГ, так и коморбидной патологии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Celik M., Yuksel U.C., Yildirim E., et al. The relationship between blood pressure variability and Pooled Cohort Risk Assessment Equations 10-year cardiovascular risk score. *Blood Pressure Monitoring*. 2016;5(21):282-7. doi:10.1097/MBP.0000000000000200.
2. Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2012;59:1091-3. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193037.
3. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-9. doi:10.1183/09031936.00012408.
4. The top 10 causes of death. WHO news, 24 May 2018. [cited by Dec 10, 2018]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
5. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5:691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
6. Corlateanu A., Covantev S., Mathioudakis A.G., et al. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Investig*. 2016;54(6):387-396. doi:10.1016/j.resinv.2016.07.001.
7. Karoli N.A., Rebrov A.P., Roshchina A.A. Features of the daily monitoring of blood pressure in patients with bronchial asthma. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2008;4(4):42-6 (In Russ.) [Кароли Н.А., Ребров А.П., Рощина А.А. Особенности суточного мониторинга артериального давления у больных бронхиальной астмой. *Саратовский Научно-Медицинский Журнал*. 2008;4(4):42-6].

8. (In Russ.) [Кароли Н.А., Долишня Г.Р., Ребров А.П. Взаимосвязь суточного профиля артериального давления и суточного показателя жесткости артерий у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XIII международной научно-практической конференции. Новосибирск: СибАК; 2012].
9. Bazdyrev E.D., Gerasimova E.B., Polikutina O.M., et al. Cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinician*. 2014;1:22-7. (In Russ.) [Баздырев Е.Д., Герасимова Е.Б., Поликутина О.М., и др. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2014;1:22-7].
10. van Gestel A.J., Clarenbach C.F., Stöwhas A.C., et al. The speed of blood pressure fluctuations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;3(23):280-6. doi:10.1016/j.hlc.2013.08.010.
11. Rogozha A.N., Nikol'skiy V.P., Oschepkova E.V. et al. Daily monitoring of blood pressure in hypertension. Methodical issues. Moscow: RKNKP; 1997 (In Russ.) [Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы. М.: РКНKP; 1997].
12. Oganov R.G., Deev A.D., Gorbunov V.M. Comparative informational content of various methods of analyzing the results of daily blood pressure monitoring in assessing the effectiveness of antihypertensive therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003;1:17-25 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Деев А.Д., Горбунов В.М. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2003;1:17-25].
13. Engström G., Wollmer P., Hedblad B., et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914," Malmö, Sweden. *Circulation*. 2001;103:3086-91.
14. Mena L., Pintos S., Queipo N.V., et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2003;23:505-11. doi:10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a.
15. Da J., Zhang Z., Shen Y., et al. Blood pressure variability is independent of systolic pressure in adolescent and young adult patients undergoing hemodialysis. *Pediatr Res*. 2018;83(3):615-21. doi:10.1038/pr.2017.293.
16. Rose G. Standardisation of observers in blood-pressure measurement. *Lancet*. 1965;7387(285):673-4. doi:10.1016/S0140-6736(65)91827-1.
17. Sharman J.E., Howes F., Head G.A., et al. How to measure home blood pressure: recommendations for healthcare professionals and patients. *Aust Fam Physician*. 2016;45(1):31-4.
18. Gorbunov V.M. Modern views on the variability of blood pressure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):810-8. (In Russ.) [Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(6):810-8]. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-6-810-818.
19. Chazova I.E. Optimization of antihypertensive therapy from the position of correction of increased blood pressure variability - an additional reduction in the risk of cardiovascular complications. Conclusion of the Council of Experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension. *Atmosphere. Cardiology News*. 2013;1:29-32 (In Russ.) [Чазова И.Е. Оптимизация антигипертензивной терапии с позиции коррекции повышенной вариабельности артериального давления – дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Заключение Совета экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013;1:29-32].
20. Gorbunov V.M., Smirnova M.I., Volkov D.A. Problems of assessing seasonal blood pressure variability. *Preventive Medicine*. 2017;5:81-9 (In Russ.) [Горбунов В.М., Смирнова М.И., Волков Д.А. Проблемы оценки сезонной вариабельности артериального давления. *Профилактическая Медицина*. 2017;5:81-9]. doi:10.17116/profmed201720583-89.
21. Adasheva T.V., Fedorova I.V., Zadiionchenko V.S., et al. Clinical and functional characteristics of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart: A Journal for Practising Physicians*. 2009;6(8):345-50 (In Russ.) [Адашева Т.В., Федорова И.В., Задионченко В.С., и др. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сердце: Журнал для Практикующих Врачей*. 2009;6(8):345-50].
22. Stergio G.S., Parati G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension*. 2011;57:1041-2.
23. Parati G., et al. Assessment and management of blood pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:143-55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172924.
24. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333-9. doi:10.1164/rccm.2110093.
25. Cardiovascular prophylaxis (2017). Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика (2017). Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(6):7-122]

About the Authors:

Marina I. Smirnova – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Vladimir M. Gorbunov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Kurekhyan Armine Saribekovna – MD, Cardiologist, Balashikha Municipal Hospital named after A. M. Degonsky

Yana N. Koshelyaevskaya – Programmer, Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexander D. Deev – PhD (Physics and Mathematics), Head of Biostatistics Laboratory, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах

Смирнова Марина Игоревна – к.м.н., в.н.с., лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Горбунов Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Курехян Армине Сарибековна – врач-кардиолог, Балашихинская ГБ им. А.М. Дегонского

Кошеляевская Яна Николаевна – программист, лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биostatистики, НМИЦ ПМ