

## ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПО ДАННЫМ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е,  
НИИ кардиологии Томского научного центра сибирского отделения РАМН

### Резюме

Целью исследования было изучение предсказательной ценности факторов риска в отношении развития цереброваскулярных осложнений у больных артериальной гипертензией по данным пятилетнего наблюдения. Исследование включало 80 пациентов в возрасте от 25 до 60 лет, страдающих эссенциальной гипертензией. Всем больным исходно и повторно через 5 лет наблюдения были проведены клинично-лабораторное обследование, ЭхоКГ, УЗИ сонных артерий, суточное мониторирование АД. После 5-летнего периода наблюдения у 11 (13,7%) пациентов течение артериальной гипертензии осложнилось развитием мозгового инсульта. Большинство этих пациентов являлись курящими, у них отмечался повышенный уровень холестерина и высокая степень АГ. Выявлено, что повышение систолического АД явилось предиктором развития инсультов. Кроме того, у пациентов с осложнениями наблюдалось повышение вариабельности АД, недостаточное ночное снижение АД или его ночное повышение. Осложнения ГБ чаще наблюдались у пациентов, которые не принимали гипотензивные препараты. Полученные данные свидетельствуют, что огромное значение в развитии цереброваскулярных осложнений придается курению, гиперхолестеринемии, степени повышения систолического АД и нарушению суточного профиля АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, цереброваскулярные осложнения, факторы риска, систолическое АД.

Сердечно-сосудистые заболевания справедливо называют эпидемией XX века. В течение многих лет они являются ведущей причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, в том числе и в России, составляя 55-56% от общей смертности [1, 2]. Согласно статистике последних лет, в структуре смертности от ССЗ 85,5% приходится на долю ишемической болезни сердца (46,8%) и мозгового инсульта (38,7%).

Из всех факторов индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее мощное влияние на длительность жизни оказывает артериальная гипертензия. Различные типы инсультов мозга (геморрагический, ишемический) тесно связаны с артериальной гипертензией. Объединённые данные девяти проспективных исследований свидетельствуют о том, что у лиц с диастолическим давлением 105 мм рт.ст. риск развития инсультов мозга в 10 раз выше, чем у лиц с диастолическим давлением 76 мм рт.ст. [3, 12]. Гипотензивная терапия приводит, по данным разных авторов, к существенному снижению частоты инсульта [8, 11], снижение диастолического давления на 5-10 мм рт.ст. приводит к уменьшению частоты инсультов мозга на 34-56% [3, 6].

В настоящее время активно изучается предсказательная ценность показателей суточного мониторирования АД в возникновении мозговых осложне-

ний у пациентов с АГ [10]. Продемонстрировано существенное увеличение числа цереброваскулярных осложнений у больных АГ с ночным снижением АД менее 10% [13]. Многими исследователями степень ночного снижения АД предложена как потенциальный предсказатель цереброваскулярной заболеваемости и смертности при гипертонической болезни. Но имеются противоречивые данные, что недостаточная степень ночного снижения АД не является независимым маркером риска для сосудистых событий.

При определении степени риска развития осложнений помимо артериальной гипертензии учитываются факторы индивидуального риска, которые при одновременном действии усиливают влияние друг друга, тем самым резко повышая риск цереброваскулярных осложнений. Поэтому научной концепцией предупреждения осложнений стала концепция факторов риска [14]. В практической деятельности часто приходится иметь дело с пациентами, у которых одновременно имеется 2-3 и более факторов риска. Поэтому, оценивая риск развития осложнений, следует учитывать все имеющиеся у пациента факторы риска, то есть определять суммарный риск. Таким образом, решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной профилактике, заключающейся в максимально

возможном предотвращении влияния факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Как известно, основными индивидуальными факторами риска являются возраст, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Частота курения в России является одной из самых высоких среди индустриально развитых стран. Так, 63% мужчин и 10% женщин являются регулярными курильщиками. Действие никотина увеличивает АД и ЧСС, вызывает спазм периферических сосудов, никотин оказывает неблагоприятное влияние на липидный обмен. Под влиянием никотина нарушается функция эндотелия, нарастает агрегация тромбоцитов. Курение является независимым фактором риска внезапной смерти, а также церебральных изменений [14].

Влияние метаболических показателей на частоту цереброваскулярных осложнений остается неизученным. Несмотря на то, что в 45 популяционных исследованиях по материалам наблюдения в течение 5-30 лет за 450 тыс. человек связь между уровнем холестерина крови и риском смертельного инсульта не прослеживается, в последнее время большое значение придается нарушениям обмена веществ (дислипидемия, ожирение, сахарный диабет), которые приводят к атерогенным изменениям стенки сосудов, что, в свою очередь, способствует развитию цереброваскулярных осложнений [5,7]. Изучается эффективность статинов в отношении предупреждения мозговых осложнений у пациентов с дислипидемиями.

Целью исследования было изучение предсказательной ценности факторов риска в отношении развития цереброваскулярных осложнений у больных артериальной гипертензией по данным пятилетнего наблюдения.

### Материал и методы

Исследование включало 80 пациентов (35 женщин и 45 мужчин) в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст —  $48 \pm 8$  лет), страдающих эссенциальной гипертензией 1-3 степени тяжести (1 степень тяжести — у 14 (17,7%) человек, 2 степень — у 35 (43,6%) человек, 3 степень — у 31 (38,7%) пациентов). Основными критериями включения пациентов в исследование являлись:

- наличие в качестве основного заболевания эссенциальной артериальной гипертензии с исключением симптоматической, что соответствует гипертонической болезни I-II стадии;
- согласие пациентов на участие в проводимом исследовании;
- возраст до 60 лет;
- отсутствие явных клинических проявлений органических поражений органов-мишеней (инфаркт

миокарда, инсульт, стенозирующий атеросклероз коронарных и сонных артерий и т.д.);

- отсутствие тяжёлых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания;

Спустя пятилетний период проводилось повторное обследование пациентов. Всем больным как исходно, так и повторно, было проведено клинико-лабораторное обследование, ЭхоКГ, УЗИ сонных артерий, суточное мониторирование АД (СМАД).

### Инструментальные методы исследования

#### Суточное мониторирование АД

Суточное мониторирование АД проводили с помощью аппаратов АВРМ-02 (Meditech, Hungary). Мониторы были запрограммированы на выполнение измерений осциллометрическим методом через 15 минут как днем, так и ночью, в течение 24 часов. Анализировали средние показатели суточного, дневного и ночного систолического и диастолического давления, степень ночного снижения давления (СИ), время длительности гипертензии (ИВ) и показатели вариабельности давления.

#### Эхокардиография

Измерение параметров левого желудочка проводилось в М-режиме в соответствии с соглашением Penn (Penn convention), масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле Devereux, получившей подтверждение по данным аутопсии [9]. Для оценки ГЛЖ также использовался индекс массы миокарда левого желудочка к росту больного по D.Levy. Гипертрофия ЛЖ при этом оценивалась как ММЛЖ  $> 218$  г для мужчин и  $> 142$  для женщин, ИММЛЖ по D.Levy  $> 134$  г/м для мужчин и  $> 111$  г/м для женщин [4].

#### Допплерография сонных артерий

Скорости кровотока измерялись во внутренней сонной артерии на уровне бифуркации общей сонной артерии при ее хорошей визуализации. Определялось наличие атеросклеротических бляшек, их характер и степень стенозирования сосуда.

#### Методы математической обработки полученных данных

Результаты представлены как М (среднее значение)  $\pm$  SD (стандартное отклонение). Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента для параметрических переменных, для непараметрических качественных вариант использовался метод четырехпольных таблиц с определением  $\chi^2$ . Для оценки независимого влияния факторов использовался метод множественной линейной регрессии.

### Результаты и обсуждение

Стратификация больных по степени риска опиралась на международную оценку поражения органов мишеней и сердечно-сосудистые осложнения.

**Таблица 1**  
**Распределение пациентов по степени риска сердечно-сосудистых осложнений**

	низкий	средний	высокий	очень высокий
исходно	5%	53%	30%	12%
через 5 лет	2%	10%	65%	23%

При исходном обследовании пациенты представляли собой группы в основном среднего и высокого риска, через пятилетний период наблюдения – в основном, высокого и очень высокого риска (табл.1).

Спустя 5-летний период наблюдения у 11 (13,7%) пациентов течение артериальной гипертензии осложнилось развитием мозгового инсульта, из них двое скончались (причина смерти по медицинской документации – геморрагический инсульт). Все случаи осложнений были верифицированы в неврологических отделениях стационаров города. Среди пациентов с осложнениями было 9 мужчин и 2 женщины. Все пациенты при исходном обследовании были отнесены в группы высокого и очень высокого риска развития осложнений.

Частота встречаемости некоторых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и поражение органов мишеней у обследованных пациентов была представлена следующим образом:

- возраст увеличивает экспоненциально уровень относительного риска развития АГ и мозгового инсульта. Наибольшее количество пациентов входило в возрастную группу от 40 до 49 лет – 37 (46,1%), 31 (38,7%) больных были старше 50 лет и 12 (38,7%) обследуемых были моложе 40 лет. Пациенты, у которых развились мозговые осложнения, при исходном обследовании, 5 лет назад, были старше по возрасту, чем пациенты без осложнений ( $52,2 \pm 5,9$  лет и  $46,7 \pm 8,3$  соответственно;  $p=0,011$ ).

- курение является независимым фактором риска внезапной смерти, а также церебральных изменений. Сорок три процента ( $n=35$ ) обследованных больных курили, шестнадцать человек из них выкуривали более 10 сигарет в день. Стаж курения составлял в среднем, 16,3 года. В группе с мозговыми осложнениями

8 (73%) пациентов были курильщиками (в сравнении с группой без осложнений, где курили 32% пациентов,  $\chi^2=6,43$ ;  $p=0,011$ ).

- ожирение – один из основных факторов, определяющих распространённость артериальной гипертензии в общей популяции. По данным Фремингемского исследования, у большинства мужчин (78%) и женщин (64%) артериальная гипертензия обусловлена ожирением. В основном, у пациентов, вошедших в обследование, отмечалось ожирение I степени – 34,7% ( $n=28$ ). Ожирение II степени (ИМТ от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>) сопутствовало 11,4% ( $n=9$ ) пациентов, а третьей степени (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>) встречалось в 4,1% ( $n=3$ ) случаев.

По массе тела и индексу Кетле пациенты без осложнений статистически значимо не отличались от пациентов с осложнениями (масса тела  $85,9 \pm 14,1$  кг и  $82,8 \pm 10,6$  кг соответственно;  $p=0,322$ ; и индекс Кетле  $30,5 \pm 4,5$  и  $28,9 \pm 4,3$  соответственно;  $p=0,708$ ).

- гиперхолестеринемия (общий сывороточный холестерин более 6,5 ммоль/л) наблюдалась в 41,3% ( $n=33$ ) случаев. Пациенты с сахарным диабетом в исследование не включались. По исходным биохимическим анализам крови пациенты с развившимися мозговыми осложнениями по уровню глюкозы, креатинина и электролитов крови не различались (табл. 2). Уровень холестерина был одинаково повышен как в группе с осложнениями, так и в группе без осложнений (6,04 и 6,23 ммоль/л соответственно,  $p=0,456$ ). Значимых различий по показателям липидного спектра между группами также не наблюдалось (табл. 2). Липидснижающие препараты не получал ни один пациент в обеих группах.

- наследственная отягощенность при АГ в значительной мере имеет семейную предрасположенность. Из анамнеза обследованных нами больных выявлено, что у 71% ( $n=57$ ) пациентов родители или близкие кровные родственники страдают или страдали артериальной гипертензией. У пациентов с мозговыми осложнениями была отягощена наследственность по артериальной гипертензии по материнской линии в 64% случаев.

**Таблица 2**

**Исходные лабораторные показатели у пациентов с осложнениями и без осложнений гипертонической болезни**

	Без осложнений	С осложнениями	p
Глюкоза крови, ммоль/л	$4,83 \pm 0,86$	$5,12 \pm 1,08$	0,293
Креатинин крови, мкмоль/л	$74,9 \pm 11,02$	$82,7 \pm 12,02$	0,562
Общий холестерин крови, ммоль/л	$6,23 \pm 0,85$	$6,04 \pm 0,83$	0,465
Триглицериды крови, ммоль/л	$2,24 \pm 0,7$	$2,51 \pm 0,92$	0,313
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,05 \pm 0,19$	$1,09 \pm 0,20$	0,707
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,8 \pm 0,88$	$4,12 \pm 0,82$	0,637
ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП	$3,89 \pm 0,91$	$4,44 \pm 0,63$	0,741
Натрий крови, ммоль/л	$146,9 \pm 3,2$	$148,4 \pm 2,8$	0,212
Калий крови, ммоль/л	$4,47 \pm 0,39$	$4,47 \pm 0,68$	0,975
Кальций крови, ммоль/л	$1,01 \pm 0,093$	$0,99 \pm 0,138$	0,473

Таблица 3

## Исходные показатели СМАД у пациентов с осложнениями и без осложнений гипертонической болезни

	Без осложнений	С осложнениями	p
Ср.-суточное САД, мм рт.ст.	148,3±14,96	168,8±17,6	0,000
Ср.-суточное ДАД, мм рт.ст.	95,8±10,77	105,0±9,16	0,002
Степень ночного снижения САД, %	3,4±9,12	2,8±8,47	0,789
Степень ночного снижения ДАД, %	6,9±7,32	4,3±7,71	0,199
Индекс времени суточного САД, %	64,7±24,48	88,0±11,44	0,000
Индекс времени суточного ДАД, %	65,7±20,83	81,6±14,18	0,004
Ср.-дневное САД, мм рт.ст.	149,8±15,02	170,7±18,0	0,000
Ср.-дневное ДАД, мм рт.ст.	97,9±10,73	106,8±9,70	0,003
Вариабельность ср.-дн. САД, мм рт.ст.	13,4±3,92	14,4±2,72	0,507
Вариабельность ср.-дн. ДАД, мм рт.ст.	13,4±4,23	18,4±5,50	0,026
Индекс времени дневного САД, %	62,9±25,55	88,6±12,50	0,000
Индекс времени дневного ДАД, %	70,8±21,47	85,4±15,77	0,024
Ср.-ночное САД, мм рт.ст.	145,1±19,62	165,5±19,2	0,000
Ср.-ночное ДАД, мм рт.ст.	91,1±12,74	102,5±11,5	0,001
Вариабельность ср.-ноч.САД, мм рт.ст.	11,6±5,91	12,2±5,67	0,856
Вариабельность ср.-ноч.ДАД, мм рт.ст.	11,1±5,44	12,6±5,67	0,853
Индекс времени ночного САД, %	60,1±33,75	80,3±19,75	0,025
Индекс времени ночного ДАД, %	57,2±36,74	76,9±22,81	0,067

По длительности АГ группы пациентов не различались. У пациентов с мозговыми осложнениями по сравнению с группой без осложнений отмечались достоверно более высокие исходные показатели офисного САД (191,4 и 177,7 мм рт. ст. соответственно,  $p=0,048$ ). По уровню офисного ДАД и частоты сокращений сердца статистически значимых различий не было.

Пациенты с мозговыми осложнениями при исходном обследовании обращали на себя внимание высокой степенью артериальной гипертонии. У большинства из этой группы (91%) отмечалась 3-я степень артериальной гипертонии (по сравнению – в группе без осложнений 3-я степень отмечалась у 31%) ( $\chi^2=14,6$ ;  $p=0,0001$ ).

По результатам исходно проведенного суточного мониторирования АД у пациентов с осложнениями также были зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели средне-дневного и средне-ночного САД и ДАД, индексов времени повышенного САД и ДАД, как в дневное, так и в ночное время (табл. 3). В этой группе пациентов отмечались повышенные показатели вариабельности АД, преимущественно в дневное время (табл. 3).

У 9 (80%) пациентов с развившимися осложнениями наблюдалось исходное нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного ночного снижения АД (у 55% пациентов) или ночного повышения АД (25%), хотя и недостоверно, у пациентов без осложнений – соответственно 46% и 17%,  $p=0,239$ .

Проводились ультразвуковые методы исследования сердца и сонных артерий для оценки степени поражения органов-мишеней на фоне артериальной гипертонии. Гипертрофия миокарда была обнаружена у 55% пациентов.

У 91% пациентов с мозговыми осложнениями по результатам исходного обследования выявлялись признаки гипертрофии левого желудочка (у пациентов без осложнений – в 46% случаев;  $\chi^2=7,54$ ,  $p=0,006$ ), причем эта группа пациентов отличалась более выраженной степенью гипертрофии левого желудочка (МЖП 1,3 и 1,17 см соответственно,  $p=0,028$ ; ЗСЛЖ – 1,16 и 1,11 см соответственно,  $p=0,229$ ; ММЛЖ – 340,94 и 273,6 г соответственно,  $p=0,031$ ).

Группы пациентов с мозговыми осложнениями и без осложнений статистически значимо не различались между собой по частоте встречаемости признаков атеросклеротического поражения сонных артерий по результатам исходного обследования (42% и 47% соответственно;  $p=0,883$ ).

Все пациенты, у которых произошли осложнения, после исходного обследования были отнесены к группе высокого и очень высокого риска развития осложнений. После выписки из стационара им была рекомендована постоянная гипотензивная терапия. Из обследуемых пациентов 36 (45,1%) человек в течение последних 5 лет получали регулярную гипотензивную терапию, 44 (54,9%) больных регулярно не лечились. Осложнения гипертонической болезни достоверно чаще наблюдались у нелеченых пациентов (в 34% случаев), чем у леченых (в 13% случаев) ( $\chi^2=4,31$ ,  $p=0,037$ ).

Для определения факторов, оказывающих независимое влияние на развитие мозговых осложнений, использовался метод множественной линейной регрессии (табл. 4). По ее результатам были не только определены наиболее существенные показатели суточного профиля АД и показатели клинико-лабораторного исследования, но и продемонстрировано их

**Таблица 4**  
**Факторы, оказывающие независимое влияние на развитие мозговых осложнений**

Показатели	Коэффициенты парной корреляции	p
Возраст	0,199	0,098
Уровень холестерина крови	0,260	0,046
Ср.-дневное САД	0,815	0,000
Ср.-ночное САД	0,370	0,032

независимое от возраста влияние на развитие мозговых осложнений (табл. 4). В регрессионную модель были включены показатели профиля АД, возраст и уровень холестерина крови (параметры линейной модели:  $r=0.614$ ,  $r^2=0.377$ ,  $p=0,0001$ ). Были построены и другие варианты моделей с различными комбинациями факторов риска, показателей суточного мониторирования АД и клинично-инструментального обследования. Во всех моделях статистически значимым являлось независимое от других факторов влияние систолического АД, что позволило нам считать его предиктором развития мозговых осложнений.

Независимого влияния других клинично-инструментальных и клинично-лабораторных показателей, а также показателей суточного мониторирования АД не выявлено.

Таким образом, обнаружено, что пациенты с развившимися мозговыми осложнениями не отличались от пациентов без осложнений по степени выражен-

ности атеросклеротического поражения сонных артерий, у них одинаково был повышен уровень холестерина крови, но по результатам множественной линейной регрессии выявлено, что повышенный уровень холестерина является предиктором развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с преимущественным повышением систолического АД.

### Выводы

1. Больные гипертонической болезнью с развившимися мозговыми осложнениями не отличались от пациентов без осложнений по степени выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий и по уровню холестерина крови, но по результатам статистического анализа выявлено, что повышенный уровень холестерина является предиктором развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с преимущественным повышением систолического АД.

2. У пациентов с мозговыми осложнениями имеет важное предикторное значение не только повышенный уровень систолического АД, но и нарушение суточного профиля АД: повышение вариабельности АД, недостаточное ночное снижение АД или его ночное повышение.

3. У пациентов с мозговыми осложнениями при исходном обследовании чаще выявлялись признаки гипертрофии левого желудочка

4. Осложнения гипертонической болезни достоверно чаще наблюдались у пациентов, которые не принимали гипотензивные препараты

### Литература

1. Трошин В.Д. и соавт. Острые нарушения мозгового кровообращения. Ниж. Новгород. 2000.
2. Шевченко О.П., Яхно Н.Н и соавт. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. М. 2001г.
3. ВОЗ. Борьба с артериальной гипертонией // Доклад Комитета экспертов ВОЗ, 1999, с. 1-64.
4. Bhadelia R., Anderson M., Polak J. et al. Prevalence and Associations of MRI-Demonstrated Brain Infarcts in Elderly Subjects With a History of Transient Ischemic Attack. The Cardiovascular Health Study // Stroke. 1999;30:383-388.
5. Bowman T., Sesso H., Jing M. Cholesterol and the Risk of Ischemic Stroke //Stroke,2003;34:2930
6. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // Lancet. 1990; 335: 827-838.
7. de Simone G., Wachtell K., Palmieri V. Body Build and Risk of Cardiovascular Events in Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy // Circulation. 2005;111:1924-1931.)
8. Friday G., Alter M., Lai S.-M. Control of Hypertension and Risk of Stroke Recurrence // Stroke, November, 1, 2002; 33(11): 2652 - 2657.
9. Haubrich C, Mull M, Hecklinger J, Noth J, Block F. Hypertensive encephalopathy with a focal cortical edema in MRI // J. Neurol. 2001 Oct;248(10):900-2
10. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study // Eur. Heart. J. 1992; 13 (Suppl. 6): 34-42.
11. Klungel OH, Stricker BHC, Paes AHP, Seidell JC, Bakker A, Voko Z, Breteler MB, de Boer A. Excess stroke among hypertensive men and women attributable to undertreatment of hypertension // Stroke, 1999;30:1312-1318
12. MacMahon S. Blood pressure reduction and the prevention of stroke. // J Hypertens Suppl 1991 Dec;9(7):S7
13. O'Brien E; Coyle D. Ambulatory blood pressure measurement and the occurrence of hypertensive organ involvement // Neth. J. Med., 1995 Oct;47(4):145-51.
14. Stampfer M., Ridker P. Risk Factor Criteria // Circulation. 2004;109:IV-3-IV-5.

Поступила