

УДК 616.12-008.331.1:615.22

**С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Е.В. Гордеева,
Г.В. Семке, Н.Л. Афанасьева, Т.М. Рипп**

E-mail: Duet76@mail.ru

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
НОВОГО МЕТОДА ОЦЕНКИ НОЧНОГО
СНИЖЕНИЯ АД НА ОСНОВЕ
ОБЪЕКТИВНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ
ФАКТИЧЕСКИХ ПЕРИОДОВ НОЧНОГО
ОТДЫХА ПАЦИЕНТА НЕПОСРЕДСТВЕННО
ПО ДАННЫМ АМБУЛАТОРНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ АД**ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск,
Россия**ВВЕДЕНИЕ**

Потенциально высокая эффективность амбулаторного мониторирования АД (АМАД) для диагностики и, следовательно, лечения АГ ограничивается в настоящее время неэффективными способами анализа получаемых данных. Так, существующий метод оценки суточного ритма АД по степени ночного снижения (НС) является удивительно неточным.

При анализе данных АМАД НС АД определяет как относительная разница между дневными и ночными значениями АД. Программное обеспечение для автоматического анализа данных, поставляемое с приборами амбулаторного мониторирования, не обладает возможностью распознавать фазы дневного бодрствования и ночного отдыха, а требует их явного задания, прежде чем выполнить какой-либо анализ. По умолчанию эти программы используют произвольно заданный фиксированный стандартный интервал, например 23.00–7.00 универсально для всех случаев. Очевидно, что такой фиксированный интервал может существенно отличаться от индивидуального периода ночного отдыха и приводить к значительным ошибкам в оценке артериального давления в дневной и ночной периоды [3, 4]. Основным методом повышения точности анализа является ведение пациентами дневника и фиксирование времени ночного сна. Затем указания на индивидуальное время ночного сна вводятся в программу для анализа данных мониторирования. Однако это превращает практически мгновенную процедуру автоматического анализа в медленную и трудоемкую ручную работу без какой-либо гарантии повышения точности вследствие субъективности данных, получаемых из дневников. Оба метода показали плохую воспроизводимость оценок НС АД при повторных исследованиях у одних и тех же пациентов [5, 6], что означает

плохую точность оценки средних уровней дневного и ночного АД, используемого для его расчета.

Для решения данной проблемы нами ранее был предложен оригинальный метод точной оценки ночного снижения (дневного и ночного) АД на основе математического алгоритма объективного распознавания фактических индивидуальных периодов ночного отдыха непосредственно по данным мониторинга [7]. В специальном исследовании с 48-ч АМАД была продемонстрирована значительно более высокая воспроизводимость оценок НС АД, получаемых оригинальным методом, по сравнению с обоими стандартными подходами между 1-ми и 2-ми сутками 48-ч АМАД.

Целью данного исследования является доказательство клинической эффективности нового метода с помощью демонстрации статистически значимой связи получаемых с его помощью оценок НС с развитием осложнений («твердыми» конечными точками).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ*Метод объективного и точного распознавания
индивидуальных периодов дневного бодрствования
и ночного отдыха пациента*

Метод объективного распознавания индивидуальных периодов суточной активности пациента основан на том, что периоды дневного бодрствования и ночного сна различаются по уровню значений частоты сердечных сокращений. Чисто количественная природа данного феномена позволяет разработать математический алгоритм автоматического распознавания периода ночного отдыха, позволяющий создавать процедуры автоматического анализа данных мониторирования на основе фактических периодов дневного бодрствования и ночного отдыха. Трудность заключается в том, что выраженные случайные колебания частоты сердечного ритма не позволяют точно определить начало и конец периода его относительно низких значений, соответствующих ночному отдыху. Эффективное решение данной проблемы представляет собой трансформирование последовательности фактически измеренных значений сердечного ритма в бегущую (или накопительную) сумму этих значений (после вычитания среднего). Получаемая последовательность представляет собой значительно более гладкую функцию времени и имеет явные экстремумы (максимум и минимум) в точках начала и конца периода низких значений сердечного ритма, соответствующих ночному отдыху. В частности, она нарастает в течение дневного периода, когда значения ЧСС больше среднего за сутки, а затем снижается в течение ночного периода, когда значения ЧСС меньше среднего за сутки, и опять нарастает в утренние часы, когда значения ЧСС снова становятся больше среднего за сутки. Таким образом, началу периода низких ночных значений соответствует максимум трансформированной последователь-

ности, а концу – минимум. Соответствующие значения времени определяют искомый интервал. Периоды относительно высокой или низкой ЧСС могут возникать в период мониторингирования вне связи с основным суточным ритмом сна и бодрствования, например, дневной сон или кратковременные периоды бодрствования в ночное время. Однако данные периоды всегда короче, чем основные интервалы дневного бодрствования и ночного сна, и соответствующие им максимумы и минимумы всегда меньше, чем главные максимум и минимум, обусловленные суточным ритмом сна и бодрствования.

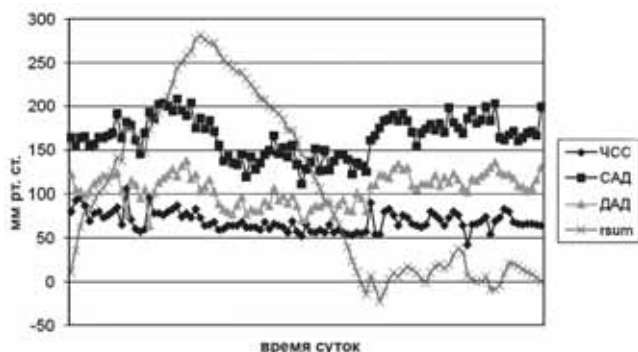


Рис. 1. Суточный профиль АД и ЧСС

Для оценки эффективности нового метода точного автоматического анализа данных амбулаторного мониторингирования на основе распознавания фактических периодов дневного бодрствования и ночного отдыха было выполнено сравнительное исследование связи ночного снижения АД, полученного с помощью данного метода и рассчитанного стандартным способом на основе фиксированного интервала 23.00–7.00, с частотой развития сердечно-сосудистых осложнений в течение последующих 5 лет. Для каждой суточной последовательности данных мониторингирования НС АД как $100 \times (\text{средне-дневное АД} - \text{средне-ночное АД}) / \text{средне-дневное АД}$ рассчитывалось дважды – отдельно для каждого метода анализа. Для практической реализации нового метода точного автоматического анализа данных амбулаторного мониторингирования артериального давления на основе распознавания фактических периодов дневного бодрствования и ночного отдыха использовалось оригинальное компьютерное приложение, позволяющее выполнять также традиционный вариант анализа данных амбулаторного мониторингирования.

Подробные данные клинического наблюдения за течением заболевания и развитием сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет были получены для 99 больных, 54 мужчин и 45 женщин в возрасте 34–64 лет по результатам повторных расширенных клинико-инструментальных обследований в кардиологическом стационаре (включавших АМАД), анализа медицинской документации и данных территориального отделения ЗАГС (для умерших пациентов).

Клиническая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Показатель	Количество
Женщин	45 (45,98%)
Мужчин	54 (54,01%)
Возраст, лет	49,14±6,61
Курильщики	27 (27,73%)
Индекс массы тела г/м ²	30,17±4,25
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,94±0,99
Глюкоза крови, ммоль/л	4,98±0,78
Креатинин крови, мкмоль/л	79,42±14,2
Распределение АГ по степени:	
1-я степень	36 (36,3%)
2-я степень	32 (32,3%)
3-я степень	27 (27,3%)

Суточное мониторингирование АД проводилось с помощью аппаратов ABPM-04 (Meditech, Венгрия). Измерения производились осциллометрическим методом в течение 24 часов с интервалом 15 минут как днем, так и ночью.

Методы математической обработки полученных данных

Оценка связи ночного снижения АД и частоты развития осложнений для стандартного способа и нового метода была выполнена путем сравнения частоты возникновения составной конечной точки (СКТ) в виде развития в период наблюдения одного из следующих событий: инфаркта миокарда, инсульта мозга, возникновение стенокардии и операции реваскуляризации – между 3 группами пациентов, сформированными в соответствии с терцилями распределения исходных значений НС АД: меньшая, средняя и большая треть интервала значений. Такой подход позволяет провести статистическую оценку связи между величиной ночного снижения, являющейся числовой переменной, и исходами заболевания в виде наличия/отсутствия СКТ, являющейся бинарной переменной. В результате использования групп бинарная переменная исходов может быть трансформирована в числовую переменную частоты исходов в группе, каждому значению которой соответствуют средние значения ночного снижения в группе. В результате получается две числовые переменные, связь между которыми легко оценить простыми методами, например методом корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с терцилями исходных значений НС АД, рассчитанных новым способом, были сфор-

мированы следующие группы пациентов: а) по уровню НС систолического АД: 1-я группа $>6\%$ (29 чел.) – значительное ночное снижение, 2-я группа $0 - 6\%$ (31 чел.) – незначительное ночное снижение и 3-я группа $<0\%$ (32) – повышение АД в ночное время; б) по уровню НС диастолического АД: 1-я группа $<1\%$ (32 чел.), 2-я группа $1 - 8\%$ (31 чел.) и 3-я группа $>8\%$ (29 чел.) с аналогичной интерпретацией.

В течение 5-летнего периода наблюдения возникновение СКТ зарегистрировано у 21 (21%) человека: инфаркт миокарда – у 4 человек, появление стенокардии – у 3 человек, инсульт – у 9, смерть от сердечно-сосудистых причин – у 4 человек.

По результатам 5 лет наблюдения было получено следующее распределение случаев СКТ между вышеуказанными группами НС САД: максимальное количество осложнений (28,1%) возникло в группе ночного повышения САД, несколько меньше (22,6%) произошло в группе незначительного снижения САД и минимальное количество (10,3%) – в группе значительного снижения САД. Аналогичное соотношение было выявлено между группами НС ДАД (31%, 19%, 10% соответственно).

Анализ частоты осложнений в группах в течение 5 лет показал статистически значимую обратную связь между уровнем НС ДАД, полученным с помо-

щью нового метода и вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений: коэффициент корреляции между частотой СКТ и средними значениями НС ДАД в группах составил $r=-0,39$, $p=0,04$. При этом различия в частоте между 1-й и 3-й группами были статистически значимы для НС ДАД ($p=0,04$). Также была выявлена очень близкая к уровню статистической значимости обратная связь между вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений и НС САД $r=-0,2$, $p=0,06$.

Связь частоты развития осложнений и уровня НС АД, рассчитанного стандартным методом, фактически отсутствовала. Частота возникновения СКТ в группах НС САД не имела явной тенденции к закономерному снижению при переходе от группы более низких к группе более высоких значений: $17\% - 6,97$, $18\% - 3,8$, $28\% - 13,7$ (частота СКТ в % – среднее значение НС АД соответственно). Аналогичное отсутствие тенденции к закономерным изменениям частоты СКТ было выявлено между группами НС ДАД, рассчитанного стандартным методом: $12\% - 5,6$, $30\% - 4,5$, $21\% - 14,1$. Коэффициенты корреляции составили $r=0,13$ ($p=0,18$) и $r=-0,02$ ($p=0,7$), соответственно (рис. 2 и 3).

Таким образом, новый метод объективного и точного распознавания фактических индивидуальных периодов ночного отдыха позволил выделить группы пациентов с различным уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений на основании степени ночного снижения АД.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время способы повышения точности оценки ночного снижения АД – это ведение дневника пациентом с подробным указанием времени ночного отдыха или использование датчиков физической активности пациента. Первый способ потенциально предрасположен к ошибкам в силу субъективности получаемых данных и зависит от способности и желания пациента следовать инструкциям по ведению дневника. Второй – достаточно дорогостоящий и также не совсем точен, поскольку отражает лишь периоды физического покоя и не фиксирует изменения психо-эмоциональной активности пациента. Предлагаемый метод не требует дополнительных затрат времени на получение информации от пациента и использования дополнительного дорогостоящего оборудования. Распознавание периодов дневного бодрствования и ночного отдыха выполняется непосредственно по данным мониторингирования. Использование сердечного ритма как универсального индикатора физической и психо-эмоциональной активности человека позволяет различать дневную и ночную фазы активности.

Некоторое ограничение эффективности данного метода, основанного на оценке сердечного ритма (как и самого амбулаторного мониторингирования АД), можно ожидать у пациентов с аритмиями.



Рис. 2. Количество осложнений в группах с различной степенью ночного снижения САД



Рис. 3. Количество осложнений в группах с различной степенью ночного снижения ДАД

Процедура распознавания периодов дневного бодрствования и ночного отдыха по различиям в частоте сердечного ритма может быть легко автоматизирована. При этом не обязательно привлекать профессионального программиста для разработки новых программных продуктов. Задача может быть легко решена на уровне стандартных офисных приложений для работы с цифровыми данными, которые имеют, как правило, встроенные возможности автоматизации в виде создания макросов либо специализированных языков программирования. В данном случае был использован пакет MS Office и входящий в его состав язык программирования Visual Basic for Applications. Указанные возможности позволяют опытному пользователю создавать эффективные приложения для решения индивидуальных прикладных задач.

На сегодня это единственное крупномасштабное исследование, которое продемонстрировало связь между степенью ночного снижения АД и развитием осложнений (The Ohasama Study, 1542 пациента, средняя продолжительность наблюдения 10,5 года (SD 2,4 года). Отсутствие такой взаимосвязи в исследованиях меньшего объема может быть явно обусловлено очень слабой связью между получаемыми традиционными способами оценками ночного снижения и возникновением осложнений. В свою очередь, одна из основных причин слабой статистической связи между числовыми показателями — их невысокая точность как количественной меры изучаемого явления, что в данном случае очевидно, если учесть плохую воспроизводимость показателя НС АД, рассчитываемого стандартными методами. Предложенный метод позволит существенно повысить эффективность научных исследований, посвященных суточному ритму АД, и получать статистически значимые результаты при значительно меньших затратах времени и ресурсов, чем это потребовалось в исследовании Ohasama.

ВЫВОДЫ

Предложенный метод расчета ночного снижения АД на основе объективного и точного распознавания индивидуальных периодов ночного отдыха непосредственно по данным суточного мониторирования АД позволяет более точно оценивать феномен суточного ритма АД и его нарушения по сравнению с традиционными способами.

Предложенный метод расчета ночного снижения АД на основе объективного и точного распознавания индивидуальных периодов ночного отдыха непосредственно по данным суточного мониторирования АД обладает клинической эффективностью и значимостью как способ оценки тяжести АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений. Данный метод объективного и точного распознавания индивидуальных периодов ночного отдыха позволяет выделить группы пациентов с разным уровнем риска раз-

вития сердечно-сосудистых осложнений по степени ночного снижения АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study // Eur. Heart. J. 1992; 13 (Suppl. 6): 34-42.
2. 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.
3. Rosansky S.J., Menachery S.J., Wagner C.M., Jacson K. The effect of sleep intervals on analysis of 24-h ambulatory blood pressure data/ Am J Hypertens 1995; 8 (Suppl 7): 672S-675S.
4. Weston P.J., Robinson J.E., Watt P.A., Thurston H. Reproducibility of the circadian blood pressure fall at night in healthy young volunteers. J. Hum Hypertens 1996; 10 (Suppl 3):163-166.
5. Mannynge G., Rushton L., Donnelly R., Millar-Craig M.W. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. Am J Hypertens 2000; 13 (Suppl 9):1035S-1038S.
6. Takayoshi Ohkubo, Yutaka Imai, Ichiro Tsuji, Kenichi Nagai, Noriko Watanabe, Naoyoshi Minami. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. Journal of Hypertension 1997, 15:357-364.
7. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., М.В. Колодина М.В., Рипп Т.М., Семке Г.В., Трисс С.В., Афанасьева Н.Л. Метод точного автоматического анализа данных амбулаторного мониторирования артериального давления на основе распознавания фактических периодов ночного отдыха по суточному профилю сердечного ритма.// Кардиология. 2005; 2:20-23.
8. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, второй пересмотр. – 2004.
9. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В., Епифанова О.Н., Рунихина Н.К., Дмитриев В.В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. Методические вопросы. Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ. – 2005.
10. Кобалава К.Д., Котовская Ю.В., Проскурина Л.В., Проскурина В.В., Соков Е.Л. Суточный профиль АД и состояние мозгового кровотока при различных формах нарушения мозгового кровообращения.// Клиническая фармакология и терапия. 2002. № 11. – Т. 5. – С. 91-96.
11. Chamorro A, Saiz A, Vila N, Ascaso C, Blanc R, Alday. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction // Stroke, 1996, 9, 27: 388-392.
12. Kario K, Shimada K, Pickering TG Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants.// J Cardiovascular Pharmacology. 2003 Jan; 41 Suppl 1:S61-6.
13. Redon J., Campos C., Narciso M. et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension, 1998. 31, 712-718.
14. Covic A, Goldsmith DG, Farmer CK, Cox J, Dallyn P and all. How reproducible is durnal blood pressure rhythm in patients with secondary (renal) hypertension? Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 1999; 103(1-2):88-93.

**CLINICAL EFFICACY OF NEW METHOD
OF ASSESSMENT OF BLOOD PRESSURE
NIGHT DECREASE BASED
ON OBJECTIVE RECOGNITION OF REAL
PERIODS OF NIGHT REST AS ASSESSED
BY AMBULATORY MONITORING**

**S.Ye. Pekarski, V.F. Mordovin, Ye.V. Gordeyeva,
G.V. Semke, N.L. Afanasyeva, T.M. Ripp**

SUMMARY

Original mathematical algorithm of detecting real nighttime periods of relatively lower HR according to

ABPM data series which also allows to estimate traditional BP dip was developed. Calculation of nighttime BP dip based on detection of individual nighttime directly from ABPM data produces more effective clinical efficacy compared to standard method.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular complications, daily monitoring of arterial pressure.