

Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение?

Ю.В.Котовская, Ж.Д.Кобалава
Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Амбулаторное суточное мониторирование артериального давления (АД) – СМАД – по праву занимает место одного из крупнейших достижений в кардиологии. Воздавая заслуженную дань очевидным преимуществам этого метода, правомерен вопрос: всегда ли этот неидеальный, трудоемкий, обременительный для пациента метод, дающий очень большой объем информации, используется в клинической практике оптимально и всегда ли мы критически относимся к полученным результатам? Многочисленные поперечные и продольные исследования продемонстрировали, что амбулаторное АД теснее, чем клиническое, коррелирует с поражением органов-мишеней и обладает большей прогностической силой для развития сердечно-сосудистых осложнений. Интерпретируя данные этих исследований, следует помнить, что, говоря о клиническом АД, в данном случае имеется в виду среднее значение менее 10 измерений в течение короткого периода времени, в то время как СМАД предоставляет информацию о нескольких десятках измерений АД. Имеются данные и о том, что только у больных с хорошей воспроизводимостью показателей СМАД обнаруживается более тесная по сравнению с клиническим АД корреляция с поражением органов-мишеней. СМАД сохраняет свою ведущую роль для оценки антигипертензивной эффективности новых лекарственных средств в условиях клинических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амбулаторное мониторированное давление.

24-hour blood pressure monitoring in clinical practice: do we overestimate its value?

Yu.V. Kotovskaya, Zh.D. Kobalava

Summary. Ambulatory 24-hour blood pressure (BP) monitoring (24-h BPM) occupies its right place as one of the greatest advances in cardiology. By paying a well-deserved tribute to the evident advantages of this technique, the question of whether this expensive labor-intensive method that is burdensome for a patient and provides very much information is optimally used in clinical practice and whether we always consider the findings critically rightful? Many cross-sectional and longitudinal studies have demonstrated that ambulatory BP is closer correlated with target organ lesions than clinical BP and it is of greater prognostic value for the development of cardiovascular complications. By interpreting the data of these studies, it should be remembered that while on the subject of clinical BP, we mean the mean value of less than 10 measurements of BP over a short period of time while 24-h BPM provides information on several tens of BP measurements. There is evidence for the fact that only patients with a good reproducibility of 24-h BPM exhibit a closer correlation of the latter with lesion to target organs than that with clinical BP. Most patients with arterial hypertension may be followed up with repeated clinical measurements of BP or its self-control. But 24-h BPM is the method of choice in assessing patients with wide variations in clinical and domestic BP, the symptoms of hypotension, sporadic hypertension, unexplained target organ lesions. 24-h BPM preserves its leading role in evaluating the antihypertensive efficacy of novel drugs under the conditions of clinical studies.

Key words: arterial hypertension, ambulatory monitoring pressure.

За почти четыре десятилетия после создания первых аппаратов для длительной регистрации артериального давления (АД) и почти два десятилетия широкого клинического применения суточное мониторирование АД (СМАД) стало одним из важнейших достижений в кардиологии, особенно в области ведения больных с артериальной гипертензией (АГ). Диапазон мнений экспертов о месте СМАД в клинической практике колебался от призыва к использованию в качестве обязательного метода обследования всех больных АГ до полного отрицания. Как правило, преобладала точка зрения о необходимости более широкого его внедрения в клиническую практику.

Отдавая заслуженную дань очевидным преимуществам этого метода: возможность оценки уровня АД в условиях обычной активности человека, информация об уровне АД в ночные часы, характере его циркадных колебаний и вариабельности АД, возможность более полной оценки продолжительности и стабильности антигипертензивного эффекта препаратов, – сегодня правомерен вопрос: всегда ли СМАД используется в клинической практике обоснованно и в какой степени критически оцениваются полученные результаты?

Несомненно, что СМАД предоставляет клинически ценную информацию благодаря большому количеству измерений на протяжении суток, в первую очередь в ночные часы, однако проведение и интерпретация его результатов сопряжены с рядом методологических трудностей, которые необходимо четко осознавать и учитывать. Стремительное накопление информации о преимуществах данных СМАД по сравнению с традиционным измерением АД врачом привело, с одной стороны, к смещению акцента с методически правильно выполненного клиничес-

кого измерения АД на результаты СМАД (а зачастую и к подмене первых вторыми), а с другой – послужило стимулом к бурному прогрессу в области создания новых аппаратов и технологий для измерения АД вне врачебного кабинета.

Утверждение о том, что данные СМАД имеют преимущества над традиционными измерениями АД в клинических условиях, часто встречается в научных публикациях, посвященных проблемам АГ, и основано на данных поперечных (одномоментных) [1–4] и продольных (продолжительных) исследований [5–10].

СМАД и поражение органов-мишеней: данные одномоментных исследований

Многочисленные одномоментные исследования продемонстрировали, что амбулаторное АД сильнее, чем клиническое, коррелирует с тяжестью поражения органов-мишеней [1, 2, 4], особенно гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [3, 4].

Анализируя базу данных исследования PAMELA, содержащую данные СМАД как больных АГ, так и людей с нормальным уровнем АД, Sega и соавт. показали, что у пациентов с повышенным клиническим и низким амбулаторным АД величина индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) достоверно не отличалась от таковой у пациентов, у которых наблюдалась противоположная картина (низкое клиническое и повышенное среднесуточное АД). Однако у тех и у других ИММЛЖ был значительно выше, чем у людей с нормальными показателями при обоих методах оценки уровня АД [13]. Эти результаты предполагают равноценность уровня АД по данным СМАД и клинических измерений как предикторов гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Антагонист рецепторов ангиотензина II с двойным механизмом действия

ТЕВЕТЕН®
эпросартана мезилат



- блокада РААС и СНС
- эффективен при всех формах гипертонии
- простая дозировка
1 таблетка х 1 раз
в сутки
- прекрасная
переносимость



**SOLVAY
PHARMA**

119991, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (095) 411-6911
факс: (095) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
[Http://www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)
[Http://www.teveten.ru](http://www.teveten.ru)

Ключевой проблемой большинства поперечных исследований, посвященных сравнению прогностической ценности клинического и амбулаторного АД для поражения органов-мишеней, является сравнение данных СМАД с уровнем клинического АД, зарегистрированного во время одного визита (редко – нескольких). Поэтому едва ли стоит удивляться, что средние значения нескольких десятков измерений теснее коррелируют с ИММЛЖ, чем данные единичных измерений. Более тесная корреляция между показателями СМАД, чем традиционных клинических измерений, и структурного состояния левого желудочка становится менее отчетливой при увеличении числа клинических измерений АД, особенно за счет количества визитов, в ходе которых они выполнялись. Этот феномен был отчетливо проиллюстрирован Fagard и соавт. [14]. Коэффициенты корреляции между ИММЛЖ и толщиной стенок левого желудочка и первым клиническим измерением АД составляли 0,38 для систолического и 0,45 для диастолического ($p < 0,01$) и достигали 0,56 и 0,58 для среднего значения 10 клинических измерений, в то время как коэффициенты корреляции с уровнем среднесуточного АД составляли от 0,5 до 0,61 ($p < 0,001$). Уровень среднесуточного систолического АД дополнительно объяснял 3–6%, а диастолического – 5–12% различий в ММЛЖ по сравнению с первым измерением клинического АД. При этом соответствующий показатель для среднего значения 10 клинических измерений составил 4% для ММЛЖ и 7% – для толщины стенок. Таким образом, у больных АГ информативность повторных клинических измерений была сопоставима с информативностью данных СМАД в отношении объяснения структурных изменений сердца [14].

Сходные результаты наблюдали в исследовании HARVEST, в которое были включены 792 пациента с АГ I степени: если уровень амбулаторного АД был сопоставим с клиническим, ИММЛЖ теснее коррелировал с первым, чем со вторым. Однако если вместо разовых традиционных измерений АД исследовали взаимосвязь ИММЛЖ и средних значений серии клинических измерений в положении лежа и стоя, полученных в течение 6-месячного срока наблюдения, то коэффициент корреляции для клинического АД был выше, чем для показателей СМАД [15].

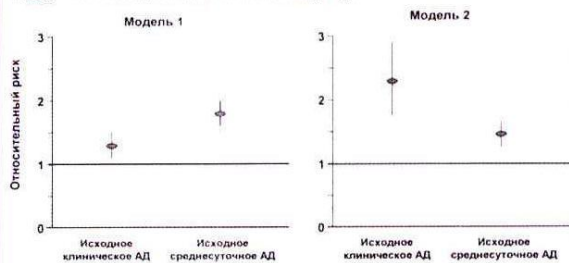
Более того, Fagard и соавт. показали, что более тесная взаимосвязь ИММЛЖ и данных СМАД наблюдается только в тех случаях, когда коэффициент корреляции для клинического АД низок, но, как только он приближается к 0,5, существенность различий утрачивается [16]. Это свидетельствует о том, что методически правильное измерение клинического АД в стандартных условиях может относительно тесно коррелировать с ИММЛЖ даже при небольшом количестве измерений. Наконец, ни в одном из исследований не проводилось статистического анализа различий между коэффициентами корреляции для данных СМАД и клинического АД.

СМАД и прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений: данные продолжительных исследований

В ряде продолжительных исследований было показано, что данные СМАД являются более чувствительными предикторами сердечно-сосудистых исходов при АГ, чем данные традиционных измерений [8–10]. Данные этих исследований стали основным аргументом в пользу включения СМАД в обязательное обследование больных АГ. Однако, как и в случае одномоментных исследований, интерпретируя данные о большем предсказывающем значении СМАД по сравнению с клиническим АД, следует помнить, что, говоря о клиническом АД, имеется в виду среднее значение максимум 6 измерений в течение короткого периода времени. Даже в основных из этих исследований, наиболее часто цитируемых для демонстрации преимуществ данных СМАД над традиционной регистрацией АД, выполнялись только два клинических измерения АД [9, 10].

Результаты исследования HARVEST подчеркивают необходимость большего количества клинических измерений АД для более точной оценки индивидуального риска [17]. В этом анализе проводили наблюдение за 1067 пациентами в течение 6 мес в соответствии с рекомендациями ОНК

Рис. 1. Риск развития стабильной АГ в течение 5 лет в зависимости от исходного клинического и среднесуточного АД у 1067 людей с АГ I степени [17].



(P.Palatini, 2002)

IV 1997 и ВОЗ/МОАГ 1999. Напомним, что в соответствии с международными и российскими стандартами решение о начале медикаментозной терапии должно основываться на данных по крайней мере 3–6 мес наблюдения за пациентами с АГ низкого риска и в течение этого периода времени наличие стабильной АГ должно быть подтверждено многократными клиническими измерениями АД [18–21]. При сравнении исходного уровня амбулаторного АД со средними значениями 6 клинических измерений, выполненных в ходе двух визитов, большей предсказывающей силой в отношении развития стабильной АГ в ближайшие 5 лет обладали данные СМАД. Однако при введении в статистическую модель среднего значения 18 клинических измерений АД, выполненных в течение 6 мес наблюдения, их предсказывающая сила оказалась выше, чем результаты СМАД. При этом уровень амбулаторного АД сохранил свое предсказывающее значение, однако его сила была менее значимой по сравнению с данными клинического измерения АД [17] (рис. 1).

Таким образом, как и в случае одномоментных наблюдений, путем увеличения количества клинических измерений может быть достигнуто усиление их предсказывающего значения по сравнению с данными СМАД. Это свидетельствует еще и о том, что повторные измерения клинического АД в разные дни предоставляют более точную информацию о прогнозе, чем большое количество измерений АД, выполненных в течение только одного дня. С этой точки зрения у пациентов со стабильным высоким клиническим АД дополнительную полезную информацию может предоставить оценка АД в домашних условиях.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Syst-Eur у пожилых больных с изолированной систолической АГ было продемонстрировано, что при назначении активной терапии исходные показатели СМАД утрачивают свое предсказывающее значение. После коррекции по полу, возрасту, анамнезу сердечно-сосудистых осложнений, курению и географическому региону в группе плацебо повышение исходного уровня клинического АД (среднее 6 измерений – по 2 измерения АД в положении сидя во время трех визитов с интервалом 1 мес) не ассоциировалось с ухудшением прогноза, в то время как повышение среднесуточного АД на 10 мм рт. ст. сопровождалось увеличением риска развития конечных точек. Так, отношение рисков общей смертности составило 1,23 (95% ДИ 1,00–1,50) и 1,34 (95% ДИ 1,03–1,75) – для сердечно-сосудистой, при этом большее предсказывающее значение в отношении развития конечных точек отмечалось для ночного, чем для дневного уровня АД. В группе активной терапии лечения показатели АД независимо от способа регистрации не обладали предсказывающим значением в отношении развития конечных точек [5]. К сожалению, в этой публикации не было предоставлено информации о зависимости между снижением средне-

суточного и клинического АД и прогнозом. Возможно, что изменение среднесуточных значений обладали большей предсказывающей силой в отношении развития конечных точек по сравнению с изменением клинического АД, как это было показано в исследовании SAMPLE для регресса ГЛЖ [12]. В этом исследовании коэффициенты корреляции между изменением клинических значений САД/ДАД и изменением ИММЛЖ на фоне лечения лизинаприлом составили 0,11/0,11, а для среднесуточных – 0,12/0,38 ($p < 0,01$).

Технические и методические проблемы СМАД

Другой критический вопрос проблемы СМАД – надежность получаемых данных при неинвазивном измерении АД. В нескольких исследованиях сообщалось о более высокой воспроизводимости данных СМАД по сравнению с клиническими измерениями, но различия между воспроизводимостью измерений АД этими двумя методами не превышали 40% [22–24]. И такой результат весьма разочаровывает, если принимать во внимание, что среднесуточное АД является средним 80–100 измерений (при 15-минутных интервалах между измерениями в дневное время и 30-минутных – в ночное), в то время как клиническое АД оценивается как среднее двух-трех измерений. Опыт применения СМАД показывает, что у некоторых пациентов регистрируется достаточно большое количество измерений, точность которых представляется сомнительной [25]. Это может быть причиной существенных различий между данными двух мониторов, выполненных с относительно небольшими интервалами без каких-либо терапевтических вмешательств. Например, в исследовании HARVEST эти различия для среднесуточного АД превышали 10 мм рт.ст. у трети пациентов и у такого же количества были менее 4 мм рт.ст. [26]. При этом в группе больных с хорошей воспроизводимостью показатели СМАД теснее коррелировали с поражением органов-мишеней, чем клиническое АД. Напротив, у двух третей пациентов с различиями между уровнем среднесуточного АД >4 мм рт.ст. корреляция данных СМАД с поражением органов-мишеней была слабой и в некоторых случаях не достигала статистической достоверности. Значительные различия между данными СМАД, выполненными в разные дни, могут быть, с одной стороны, следствием низкой точности измерений, а с другой – следствием высокой биологической вариабельности. В любом случае у пациентов с большими различиями между данными СМАД, выполненными в разные дни при отсутствии терапевтического вмешательства, ценность исследования значительно снижается.

И здесь мы сталкиваемся с противоречивой ситуацией: то, что обычно расценивается как неоспоримое преимущество СМАД – измерение АД у пациентов в различной обстановке во время обычной активности, – становится причиной низкой воспроизводимости показателей, полученных этим методом регистрации АД, так как вследствие измерения АД в разных положениях пациента (сидя, стоя, лежа), во время движения (ходьба) происходит накопление ошибочных результатов.

Низкую точность показателей неинвазивного измерения АД по сравнению с данными внутриартериального мониторингирования показало исследование Mancía [27], в котором АД регистрировали параллельно с использованием этих двух методик. Различия между данными, полученными при инвазивном и неинвазивном измерении, были максимальными в амбулаторных условиях и менее отчетливыми в покое. Таким образом, в амбулаторных условиях, когда активность пациента не контролируется, часто могут регистрироваться данные, не отражающие истинный уровень АД. Идентификация этих ошибок достаточно сложна, поскольку артефакты могут наблюдаться и среди измерений, находящихся в обычном диапазоне значений АД для данного пациента, и существенно не отличаться от полученного суточного тренда АД.

Лее и соавт. [28] показали, что, если пациент сохранял неподвижность руки во время регистрации АД, средние различия между показаниями, одновременно зарегистрированными АД-монитором и ртутным сфигмоманометром, были незначительными. Напротив, при малейшем движении руки средние различия между двумя способами измерения достигали 8,8 мм рт. ст. для систолического и 14,1 мм рт. ст. для диастолического АД. При этом абсолютное большинство артефактных измерений не распознавалось программным обеспечением аппарата.

Следовательно, движения руки являются основным фактором, влияющим на точность результатов измерения. Да, рекомендация соблюдать неподвижность руки во время измерения АД является неотъемлемой частью инструктажа пациента. Но насколько это выполнимо в условиях обычной жизни пациента – тех условиях, в которых мы стремимся получить данные об уровне АД, выполняя СМАД и рассчитывая на его высокую информативность?

Более высокая (относительно осциллометрического) устойчивость метода аускультативной регистрации АД к движениям руки продемонстрирована при сравнении четырех мониторов для неинвазивной регистрации с интраваскулярным измерением АД при проведении велоэргометрии: монитор Accutracker II (Suntech, США) обеспечивал 93% измерений АД, в то время как осциллометрический прибор Spacelabs 90202 не обеспечивал регистрации АД в 82% случаев [29].

Однако использование аускультативных приборов сопряжено с рядом ограничений. Основными недостатками аускультативных мониторов являются их чувствительность к окружающим шумам, зависимость качества регистрации АД от точности расположения микрофона над артерией, а также непосредственный контакт манжеты и микрофона с кожей пациента. Кроме того, микрофон часто является самым уязвимым в плане повреждений и необходимости ремонта элементом аппарата.

Программное обеспечение мониторов АД позволяет автоматически “выбраковывать” некоторые измерения, результаты которых находятся вне разумных пределов [30, 31]. В упомянутом исследовании Лее и соавт. даже после введения жестких критериев “выбраковки” сохранилось 30% неточных измерений, их количество увеличилось до 70% при использовании более либеральных критериев [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что при нахождении результатов измерения в диапазоне тренда АД ни визуальный, ни автоматический анализ не позволяют выявить артефакты.

В определенной мере проблема может быть решена при использовании мониторов с полным сохранением информации о самом процессе измерения. Так, например, программное обеспечение отечественного осциллометрического аппарата BPLab (“Петр Телегин”, Нижний Новгород) позволяет анализировать конфигурацию колокола микропульсации давления в манжете на каждой ступени сравнения воздуха и таким образом выявлять артефакты независимо от уровня зарегистрированного АД.

Другим критическим аспектом проблемы СМАД – следствием широкого внедрения этого метода исследования в клиническую практику – стало частое его применение людьми, не имеющими специальной подготовки. Квалификация персонала и строгое выполнение методических рекомендаций имеют большое значение для получения корректных результатов.

Вопрос, насколько точно соблюдается методика проведения СМАД, практически не исследовался, но данные недавно завершившего многоцентрового (12 гипертензивных центров) исследования показали значительные различия качества выполнения мониторинга в разных центрах [30]. В 6 центрах качество большинства исследований было хорошим. В 4 центрах хорошее качество отмечено в 64% случаев, удовлетворительное – в 30%, плохое – в 6%. В оставшихся 2 центрах качество мониторинга могло быть оценено как хорошее только в трети случаев. Эти данные говорят о том, что квалификация врачей, ответственных за проведение СМАД, не всегда удовлетворительна и что современные технические рекомендации по проведению СМАД часто не соблюдаются или

игнорируются. Учитывая эти моменты, можно допустить, что потенциальные преимущества СМАД по сравнению с клиническими измерениями АД могут быть нивелированы низкой квалификацией персонала, проводящего исследование.

Эволюция показаний к проведению СМАД

С начала 90-х годов прошлого века несколько национальных комитетов и организаций опубликовали свои рекомендации, были проведены международные согласительные конференции по проблемам СМАД, целью которых были определение показаний к проведению СМАД и стандартизация процедуры исследования.

Первые рекомендации по применению СМАД были опубликованы в США в 1990 г. В докладе экспертов National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) отмечена ценность метода СМАД у определенной категории пациентов, особенно с диагностической точки зрения, но в то же время признано, что данные о преимуществах показателей СМАД по сравнению с традиционными клиническими измерениями в отношении прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений недостаточны [31].

В 1993 г. Американская коллегия терапевтов создала группу для анализа имеющихся данных по использованию СМАД. Эксперты пришли к заключению, что широкое клиническое использование СМАД неоправдано [32]. В том же году в докладе ОНК V были приведены показания к проведению СМАД, определенные NHBPEP в 1990 г., и подчеркнуто, что СМАД предоставляет уникальную информацию об уровне АД вне врачебного кабинета и возможность оценки антигипертензивного эффекта препаратов в течение суток [33].

В 1994 г. Американская коллегия кардиологов опубликовала доклад, в котором предлагалось более широкое использование СМАД, чем в предыдущих документах американских обществ, но в то же время отмечено, что применение этого метода исследования должно строго регламентироваться во избежание увеличения затрат на лечение [34]. Руководства Немецкой лиги по контролю высокого АД 1995 г. также рекомендовали более широкое применение СМАД по специальным показаниям и содержали верхние границы нормального уровня среднесуточного АД [35]. В отличие от упомянутых документов рекомендации Итальянского общества по АД в основном были посвящены техническим и аналитическим проблемам исследования, но не регламентировали клиническое применение СМАД [36].

Американское общество по АД в 1996 г. опубликовало руководство, в котором активно поддерживалось широкое применение СМАД по ряду показаний и были определены нормальные и повышенные уровни АД в среднем за сутки, периоды бодрствования и сна [37].

В VI докладе ОНК по лечению повышенного АД 1997 г. (ОНК VI, 1997) рекомендуется производить СМАД с интервалами 15 мин днем (во время бодрствования пациента) и 30 мин ночью (во время сна) с последующим расчетом средних значений систолического и диастолического АД за сутки в периоды бодрствования и сна, оценкой “нагрузки давлением”. Нормальным уровнем АД предложено считать среднесуточное АД <130/80 мм рт. ст. Нормальным считается степень ночного снижения АД в диапазоне от 10 до 20% [18].

В рекомендациях по лечению АД ОНК VI 1997 г., ВОЗ/МОАГ 1999 г. отмечается важная роль СМАД и измерения АД в домашних условиях как методов, занимающих определенное место в ведении больных АД и дающих важную дополнительную клиническую информацию, но подчеркивается, что СМАД не должно подменять традиционное клиническое измерение АД [18, 19]. Эти положения нашли отражение и в российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АД (табл. 1) [20, 21].

В соответствии с этими рекомендациями исследование наиболее информативно у больных с пограничной АД и при подозрении на гипертензию белого халата. Однако объективные критерии, позволяющие однозначно заключить о наличии у пациента гипертензии белого халата, весьма немногочисленны [38]. Это означает, что практи-

Таблица 1. Показания к проведению СМАД

Основные

Подозрение на гипертонию белого халата у больных с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений
АГ, резистентная к медикаментозной антигипертензивной терапии
Симптомы, подозрительные на наличие артериальной гипотонии
Широкие колебания уровня АД во время одного или нескольких визитов

Дополнительные

Подозрение на автономную дисфункцию
Эпизодическая гипертония
Поражение органов-мишеней неясной этиологии

чески всем пациентам с впервые выявленной АГ должно быть проведено СМАД, а это в свою очередь приводит к существенному возрастанию затрат на обследование. При этом уровень АД для определения гипертонии белого халата является предметом дискуссий, и трудно найти хотя бы два исследования, в которых бы использовались одинаковые критерии [13, 23, 38–45]. В некоторых исследованиях использовался уровень систолического АД, в других – диастолического АД. В одних исследованиях использовали средние дневные значения АД, в других – среднесуточные. В некоторых исследованиях для определения гипертонии белого халата определяли разность между клиническим и амбулаторным уровнем АД. Следствием разных диагностических критериев являются противоречивые данные о распространенности этого феномена. В исследовании PAMELA [13] частота гипертонии белого халата составила 9–12% в общей популяции, а среди пациентов с АГ I степени – 36%, если в качестве ее критерия использовали уровень среднего дневного АД <135/85 мм рт. ст. В недавно завершившемся исследовании J-MUVA в качестве критерия диагностики гипертонии белого халата осуществляли дифференцированный подход в зависимости от характера двухфазного ритма АД. Принимая во внимание возможность получения низких среднесуточных значений АД у овердиннеров, в этой подгруппе гипертонии белого халата определяли на основании только среднего дневного АД (<130/80 мм рт. ст.); у пациентов с другими вариантами суточного ритма учитывали среднесуточное (<125/75 мм рт. ст.) и дневное (<130/80 мм рт. ст.) АД. Кроме того, исследователи выделяли систолическую и диастолическую гипертонию белого халата, встречаемость которых среди 502 наблюдавшихся пациентов составила 11 и 14% соответственно [46]. Считается, что этот феномен чаще встречается в молодом возрасте, однако частота его может быть достаточно высока и у пожилых [47].

Нельзя не учитывать и того, что, как правило, о наличии гипертонии белого халата судят на основании однократного СМАД. Исследование HARVEST показало, что по крайней мере у 58% пациентов, расцененных как имеющих гипертонию белого халата при первом мониторинговании, при повторном исследовании обнаруживается стабильная АГ [48, 49]. Таким образом, если следовать рекомендациям Британского гипертонического общества о том, что СМАД не должно проводиться чаще раза в год [50], можно предположить, что пациентам, у которых диагноз АГ отвергается на основании однократно выполненного СМАД, не будет назначена своевременная антигипертензивная терапия, которая им показана на основании данных клинических измерений.

С точки зрения стоимости и практичности в качестве разумной альтернативы СМАД активно обсуждается самостоятельное измерение АД пациентом в домашних условиях. Как и в случае со СМАД, роль самостоятельного домашнего измерения АД в современных рекомендациях четко не определена [18–21], но даже простой анализ показаний к проведению СМАД не позволяет игнорировать важности домашнего уровня АД. Как и СМАД, самоконтроль АД пациентом может применяться для выявления гипертонии белого халата, однако остается открытым вопрос, какой из двух методов наиболее надежен для диагностики этого клинического состояния. По данным RPalatini (2002 г.), у пожилых пациентов с АГ I степени хороший домашний уровень систолического АД был хоро-

шим предиктором снижения клинического АД при дальнейшем 6-месячном наблюдении, в то время как СМАД предсказывающей силой не обладало [17]. Недостаточно данных и о том, обладает ли СМАД преимуществами по сравнению с домашним измерением АД в отношении прогноза больных АГ. Sega и соавт. [13] показали, что пациенты с гипертонией белого халата имели массу миокарда левого желудочка выше нормы независимо от того, с использованием какого метода – СМАД или домашнего измерения – было установлено наличие изолированной клинической гипертонии. На сегодняшний день доступны данные только одного крупного проспективного исследования – Охасамского, – в котором изучалось предсказывающее значение этих двух методов амбулаторной регистрации АД в отношении смертности и была продемонстрирована равнозначность СМАД и домашнего измерения АД для такого прогноза [51].

Большинство пациентов с АГ можно наблюдать с использованием повторных клинических измерений АД или самоконтроля АД. Практически лишь ограниченному контингенту больных действительно требуется проведение СМАД – больным, которые сообщают истинные данные об уровне домашнего АД, или тем, для кого самостоятельное измерение АД в домашних условиях становится сильным стрессовым фактором. Итак, за исключением немногих случаев, использование домашнего измерения АД благодаря его простоте и низкой стоимости является более предпочтительным для рутинной оценки уровня АД, чем проведение СМАД. Разработка валидированных аппаратов с памятью (UA 767, A&D, Япония), возможностью архивирования данных в компьютере (UA 767 PC, A&D, Япония) и их передачи в медицинский центр представляется решением проблемы корректности сообщения пациентом результатов самоконтроля АД в домашних условиях. В нескольких европейских странах и Японии уже созданы и функционируют телеметрические центры, которые позволяют обеспечить регулярный обмен информацией между пациентом и врачом без увеличения количества визитов в клинику.

Эволюция представлений о нормальных значениях среднесуточного АД

Исследования нормальных среднесуточных значений АД – предмет ряда закончившихся и проводимых в настоящее время исследований. В изучении этой проблемы можно выделить несколько этапов. Наиболее ранние исследования основывались на статистическом анализе распределения показателей СМАД в популяции, верхние границы нормы определялись как среднее значение АД у больных без АГ по данным клинических измерений + 2 стандартных отклонения или как 95-й перцентиль распределения показателей АД в обследованной популяции. В одном из первых исследований O'Brien и соавт., 1991 г. (Allied Irish Bank Study), включившем 815 человек, таким образом были определены следующие верхние границы нормы среднесуточного АД в зависимости от возраста и пола: 17–19 лет – мужчины 144/88 мм рт. ст., женщины 131/83 мм рт. ст., 30–39 лет – 143/91 мм рт. ст. и 132/85 мм рт. ст., 40–49 лет – 150/98 мм рт. ст. и 150/94 мм рт. ст., 50–79 лет – мужчины 155/103 мм рт. ст., женщины 177/97 мм рт. ст. [52].

J. Staessen и соавт., обобщая результаты обследования 7069 человек в 24 медицинских центрах (у 4577 пациентов в возрасте от 15 до 75 лет АД при случайных измерениях не превышало 140/90 мм рт. ст.), получили следующие нормативы для показателей СМАД: для среднесуточного АД – 116/70±10/7, дневного АД – 112/75±11/8, ночного – 106/61±11/8 мм рт. ст. [53].

Результаты проекта PAMELA свидетельствовали о более высоких показателях АД, измеренного по методу Н.С.Короткова в условиях медицинского учреждения, – 127/82 мм рт. ст. против 119/75 мм рт. ст. в домашних условиях и среднесуточного 118/74 мм рт. ст. по данным СМАД. При этом различия между клиническим и мониторингом, клиническим и домашним АД прогрессивно увеличиваются с возрастом, достигая в старшей возрастной группе (55–63 года) 16 и 8 мм рт. ст. у мужчин и 19 и 14 мм рт. ст. у жен-

Таблица 2. Классификация уровня АД (в мм рт. ст.) по данным СМАД

Международная база данных, 1995 г.

	Нормальное АД	Предположительно повышенное АД	Несомненно повышенное АД
Сутки	<130/80	≥130/80	≥140/90
День	<140/90	≥140/90	≥150/95
Ночь	<120/70	≥120/70	≥130/80

Американское общество по АГ, 1996 г.

	Предположительно нормальное АД	Пограничное АД	Предположительно повышенное АД
Средние значения АД, мм рт.ст.			
Сутки	<130/80	≥130/80	≥135/85
День	<135/85	≥135/85	≥140/90
Ночь	<120/70	≥120/70	≥125/75
Индекс времени гипертензии, %*			
День	<15/<15	15–30/15–30	>30/>30
Ночь	<15/<15	15–30/15–30	>30/>30

Примечание. * – индекс времени гипертензии – процент значений АД, превышающих в период бодрствования для систолического АД 140 мм рт. ст., для диастолического АД 90 мм рт. ст., в период сна 120 и 80 мм рт. ст. соответственно.

пациентов. В соответствии с данными исследования верхняя граница нормы для среднесуточного АД установлена на уровне 130/81 мм рт.ст. [54].

На основании анализа международной базы данных 95-й перцентиль для среднесуточных показателей АД находится на уровне 133/82 мм рт.ст. Однако у 24% больных с изолированной систолической гипертензией среднесуточное САД оказалось ниже 133 мм рт. ст. и у 30% больных с диастолической гипертензией среднесуточное ДАД не превышало 82 мм рт. ст. [55]. Этот анализ стал основой первых международных рекомендаций по классификации уровня АД по данным СМАД, опубликованным в 1995 г. (табл. 2).

Несколько позже, в 1996 г., Американским обществом по АГ были предложены более низкие диагностические критерии АГ [37], основывающиеся не только на уровне средних значений систолического и диастолического АД, но и учитывающие «нагрузку давлением». Следует отметить, что рекомендованные в этом руководстве значения индекса времени гипертензии были также ниже критериев, ранее предлагавшихся 50% для диагностики стабильной АГ [56]. Последние рекомендации продолжают использоваться при интерпретации данных СМАД, в том числе для оценки качества коррекции антигипертензивной терапии.

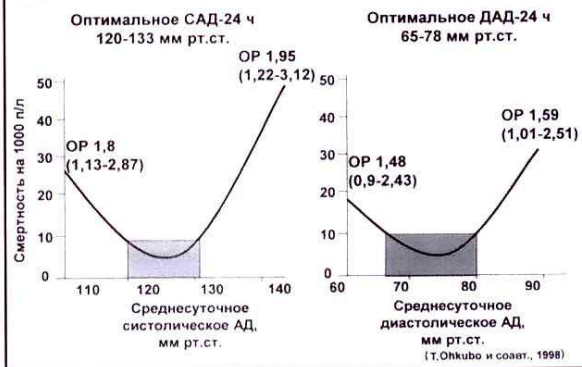
На сегодняшний день единственным исследованием, в котором нормальный уровень АД определяли на основании его прогностического значения, является Охасамское [57]. В этом наблюдении была показана J-образная зависимость риска сердечно-сосудистой смертности от уровней среднесуточного систолического и диастолического АД (рис. 2). Оптимальный диапазон для систолического АД был определен как 120–133 мм рт. ст., для диастолического – 65–78 мм рт. ст.

По-видимому, требуются дальнейшие проспективные исследования в различных популяциях для более четкого определения нормального уровня АД.

Место СМАД в клинической практике

СМАД остается важным методом не только для применения в клинических исследованиях, но и для оценки уровня АД в особых ситуациях. В ряде клинических ситуаций только СМАД может предоставить важную информацию. Примером тому могут служить необычно широкие колебания АД по данным клинических измерений и самоконтроля АД. Сообщаемые некоторыми пациентами широкие колебания АД в течение одного дня или между несколькими днями затрудняют оценку уровня АД врачом. Такая широкая вариабельность АД может быть как следствием спонтанных осцилляций, так и неадекватной антигипертензивной терапии. В таких случаях только СМАД

Рис. 2. Оптимальные диапазоны среднесуточного систолического и диастолического АД в Охасамском исследовании.



может дать точное представление об уровне АД в дневное время, выявить эпизоды ортостатической и постприанальной гипотонии, оценить ночное изменение АД и его уровень во время сна. С этой точки зрения наибольшую пользу можно извлечь при проведении СМАД у пожилых пациентов, получающих разнообразную медикаментозную терапию [58].

СМАД является уникальным методом для оценки уровня ночного АД и степени его изменения по сравнению с дневными значениями. Имеющиеся на сегодняшний день данные о взаимосвязи ночной гипертензии и поражения органов-мишеней свидетельствуют о ценности этого метода исследования при выявлении нарушений со стороны органов-мишеней, которые не могут быть объяснены уровнем клинического и/или домашнего АД.

Взаимосвязь недостаточного снижения АД и развития осложнений отчетливо продемонстрирована для пожилых больных и пациентов с сахарным диабетом, у которых нарушения двухфазного ритма АД отражают дисфункцию автономной нервной системы [5, 58–62]. В исследовании Syst-Eur каждые 10% увеличения отношения уровня ночного АД к дневному сопровождалось увеличением риска развития всех конечных точек на 41% [5]. По данным S.Nakano и соавт., у больных сахарным диабетом типа 2 относительный риск смерти при наличии инвертированного суточного ритма АД более чем в 20 раз выше, чем у пациентов с достаточным ночным снижением АД [62]. Результаты Охасамского исследования показали, что недостаточное ночное снижение АД и ночная гипертензия ассоциируются с увеличением риска смерти независимо от уровня среднесуточного АД [63].

Несомненным достоинством СМАД является и возможность оценки вариабельности АД в дневное и ночное время – показателя, взаимосвязь которого с поражением органов-мишеней и прогнозом была недавно вновь подтверждена [61, 64, 65].

Другими важными клиническими показаниями для проведения СМАД являются симптомы переходящей гипотонии или, напротив, гипертонии. Эпизодические головокружения, особенно у больных, получающих антигипертензивную терапию, могут быть проявлением гипотонии. Эпизодическая гипертония может наблюдаться у пациентов с феохромоцитомой или быть следствием тревожных (панических) атак. Иными словами, СМАД может предоставить ценную информацию при ведении пациентов с определенными диагностическими трудностями или проблемами с подбором антигипертензивной терапии. Но только хорошо знающий преимущества и недостатки СМАД врач может решить, поможет ли проведение СМАД решению конкретной проблемы конкретного пациента.

Данные СМАД в меньшей мере, чем клинические измерения АД, подвержены эффекту плацебо. Несомненно, СМАД как метод, предоставляющий надежную информацию о длительности и стабильности действия антигипертензивных препаратов, сохраняет свою ведущую роль для оценки антигипертензивной эффективности новых средств. Такие исследования, как правило, проводятся под строгим контролем экспертных центров, что способству-

ет обеспечению высокого качества, а следовательно, и надежности результатов СМАД.

Отсутствие единых диагностических критериев АД по данным СМАД, существенные его различия с показателями клинических измерений вносят определенную путаницу в оценку коррекции АД; отмечается высокая степень несоответствия коррекции АД по данным клинических измерений и по данным СМАД.

В частности, результаты исследований в нашей клинике показали, что при использовании таких критериев, как среднесуточное АД $<135/85$ мм рт. ст. и индекс времени гипертензии $<30\%$ в дневное и $<15\%$ в ночное время [37], коррекция АД по данным СМАД подтверждается менее чем у 20% пациентов, достигших целевого клинического АД $<140/90$ мм рт. ст. (неопубликованные данные).

Манипуляция результатами СМАД иногда используется как для опровержения (HOPE) [66], так и для подтверждения (ELSA) [67] АД-независимого органопротективного действия антигипертензивных средств.

Наконец, немаловажным для применения СМАД в широкой клинической практике является вопрос его безопасности и переносимости. За 9 лет проведения СМАД (более 1000 мониторований) мы наблюдали 3 случая развития гематом в области локтевого сгиба, 12 случаев возникновения мелких кровоизлияний на предплечье и под манжетой, 1 случай развития тромбоза поверхностных вен предплечья. По данным Luders и соавт. (1998 г.), около 25% пациентов отказываются от повторных СМАД [68]. По нашим данным, 75% больных не возражают от повторного СМАД, а частота категорического отказа составляет порядка 10%. Из наиболее часто предъявляемых жалоб пациенты отмечают значительные помехи обычной активности (25%), нарушение сна (48%), шум от работы прибора (42%), болезненность при измерении АД (30%). Однако есть довольно многочисленная группа пациентов (26%), которые отмечают "чувство психологической защищенности" во время проведения СМАД [69].

Заключение

СМАД предоставляет уникальную возможность оценки суточной динамики АД, его вариабельности и двухфазного ритма, эпизодической гипертензии и гипотонии. Трудно переоценить роль СМАД для оценки продолжительности и равномерности антигипертензивного эффекта, особенно при исследовании новых препаратов.

Целью этого обзора явилось привлечение внимания к тому факту, что, по-видимому, использование СМАД в клинической практике на сегодняшний день далеко от оптимального, а заключения о его неоспоримом превосходстве над правильно выполненными повторными измерениями клинического АД не всегда обоснованы. Домашнее измерение АД пациентом в ряде клинических ситуаций является информативной и менее дорогой альтернативой СМАД, особенно если принять во внимание наличие доступных электронных автоматических аппаратов с памятью, которые, с одной стороны, не требуют от пациентов навыков аускультации, а с другой – обеспечивают врачу возможность получения неискаженной информации об уровне АД. И если значение СМАД часто переоценивается, то в отношении домашнего измерения АД наблюдается обратная картина: на сегодняшний день его возможности недооцениваются большинством врачей, а сам метод применяется в клинической практике реже, чем того заслуживает.

Оптимизация применения СМАД и домашнего измерения АД может быть достигнута путем систематического информирования врачей о возможностях и ограничениях этих методов; целенаправленного отбора пациентов, у которых проведение СМАД может быть действительно информативно для диагностики АД и коррекции терапевтического вмешательства, а также путем специальной подготовки и повышения квалификации персонала, ответственного за выполнение СМАД.

Литература

1. Perloff D, Sokolow M, Coman K. The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl. 1): S33–S44.

2. Parati G, Pompidossi O, Albini E et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability and severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93–8.
3. Prisant LM, Carraway AA. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic ventricular wall thickness and mass. *Amer J Hypertens* 1990; 3: 81–9.
4. Sibm I, Schroeder P, Aeljaer C et al. The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy, and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Amer J Hypertens* 1995; 8: 987–96.
5. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional and ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539–46.
6. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Current evidence and clinical implications*. *Hypertension* 2000; 35: 844–51.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
8. Schmieder RE, Veelen R, Gatzka CbD et al. Predictors for hypertension nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 357–65.
9. Khattar RS, Swales JD, Banfield A et al. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1071–1076.
10. Okubo T, Imai Y, Tsuji I et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Obasama. *J Hypertens* 1997; 15: 357–64.
11. O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension* 1995; 26: 835–42.
12. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36: 894–900.
13. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104: 1385–92.
14. Fagard R, Staessen J, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22–9.
15. Frigo G, Bertolo O, Roman E et al. Relationship of left ventricular mass with clinic blood pressure measured over a six-month period vs. ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 2000; 18 (suppl. 2): S44.
16. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. *Am J Hypertens* 1995; 8: 533–40.
17. Palatini P. Too much of a good thing? A critique of overemphasis on the use of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *J Hypertens* 2002; 20: 1917–23.
18. Joint National Committee on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The sixth report of the Joint National Committee on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
19. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
20. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям. Клин. фарм. и тер. 2000; 3: 5–30.
21. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия* 2001; 7 (1) (приложение): 4–16.
22. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Amery A. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1995; 26: 912–8.
23. Des Combes BJ, Porchet M, Waerber B, Brummer HR. Ambulatory blood pressure recordings. Reproducibility and unpredictability. *Hypertension* 1984; 6: 110–4.
24. Palatini P, Mommio P, Canali C et al. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility: results of the HARVEST trial. *Hypertension* 1994; 23: 211–6.
25. Berardi L, Chau NP, Chanudet X et al. Ambulatory blood pressure monitoring: a critical review of the current methods to handle outliers. *J Hypertens* 1992; 10: 1243–8.
26. Palatini P, Mommio P, Sestonastasio M et al. Ambulatory blood pressure predicts end organ damage only in subjects with reproducible recordings. *J Hypertens* 1999; 17: 465–73.
27. Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl. 7): S1–S13.
28. Lee DR, Farmer AL, Sieff CG, Jackson SHD. Investigation of ambulatory blood pressure monitoring data editing criteria. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 195–8.
29. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P. Assessment of four ambulatory monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at 30. Palatini P. Reliability of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2001; 6: 291–5.
31. National High Blood Pressure Education Coordinating Committee. National High Blood Pressure Education Program working group report on ambulatory blood pressure monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2270–80.
32. American College of Physicians. Automated ambulatory blood pressure and self-measured blood pressure monitoring devices: the role in the diagnosis and management of hypertension. *Ann Intern Med* 1993; 118: 889–92.
33. National Institutes of Health. Fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health. Bethesda, MD, 1993.
34. Sheps SC, Clement DL, Pickering TG et al. FHLACC position statement: ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1511–4.
35. Blood Pressure Measurement Section of the Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. *J Hum Hypertens* 1995; 7: 777–9.
36. Parati G, Bosti S, Castellano M et al. Guidelines for 24h noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. Report of the Italian Society of Hypertension. *High Blood Pressure* 1995; 4: 168–74.
37. Pickering TG, Kaplan NM, Krakoff LR et al. American Society of Hypertension Expert Panel. Conclusions and recommendations on the clinical use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1–11.
38. Winnicki M, Canali C, Mommio P, Palatini P. Ambulatory blood pressure monitoring editing criteria: Is a standardization needed? *Am J Hypertens* 1997; 10: 419–27.
39. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G et al. Independent predictors of isolated clinic ("white-coat") hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 1015–20.
40. Biddingmeyer I, Burnier M, Biddingmeyer M et al. Isolated office hypertension: a

- prehypertensive state? *J Hypertens* 1996; 14: 327–32.
41. Glen SK, Elliott HL, Curzio JL et al. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996; 348: 654–7.
 42. Hoegholm A, Kristensen KS, Madsen NH, Svendsen TL. White coat hypertension diagnosed by 24-h ambulatory monitoring. Examination of 159 newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992; 5: 64–70.
 43. Mancía G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconception and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14: 1049–52.
 44. Parati G, Ulian L, Santucci C et al. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31: 1185–9.
 45. Pickering TG, James GD, Boddie C et al. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225–8.
 46. Polonia JJ, Santos AR, Gama GM et al. Follow-up clinic and ambulatory blood pressure in untreated white-coat hypertensive patients (evaluation after 2–5 years). *Blood Press Monit* 1997; 2: 289–95.
 47. Saito I, Imai Y, Shimada K et al. on behalf of J-MUBA Study Group. Prevalence of and causative factors in white coat hypertension: results of the Japanese Multi-center Study on Barnidipine with Ambulatory blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit* 2001; 6 (suppl. 2): S17–S23.
 48. Wittenberg C, Zabudowski JR, Rosenfeld JB. Overdiagnosis of hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 349–52.
 49. Palatini P, Mornino P, Santonastaso M et al. Target organ damage in stage 1 hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the Harvest study. *Hypertension* 1998; 31: 57–63.
 50. Palatini P, Doragatti F, Roman E et al. White-coat hypertension: a selection bias? Harvest Study Investigators. *Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*. *J Hypertens* 1998; 16: 977–84.
 51. O'Brien E, Coats A, Owens P et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128–34.
 52. O'Brien E, Murphy J, Tyndall A et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study. *J Hypertens* 1991; 9: 355–60.
 53. Staessen J, Fagard R, Lijnen P et al. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl. 6): S67–S69.
 54. Mancía G, Segal R, Bracci C et al. Ambulatory blood pressure normality: results of the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377–90.
 55. Thijs L, Staessen J, O'Brien E et al. The ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *Netherl J Med* 1995; 46: 106–14.
 56. Weber M, Neutel J, Smith H, Graettinger F. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90: 2291–8.
 57. Obikubo T, Imai Y, Tsuji I et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: The Obasama Study. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl. 2): S260.
 58. Imai Y, Obikubo T, Tsuji I et al. Prognostic value of home and ambulatory blood pressure measurements in comparison to screening blood pressure measurements: a pilot study in Obasama. *Blood Press Monit* 1996; 1 (suppl. 2): S51–S58.
 59. Mancía G, Parati G. The role of ambulatory blood pressure monitoring in elderly hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 12–6.
 60. Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–7.
 61. Sander D, Kukla C, Klingelhoefer J et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536–41.
 62. Nakano S, Fukuda M, Hotta F et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47: 1501–6.
 63. Obikubo T, Imai Y, Tsuji I et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality: The Obasama study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201–7.
 64. Kikuya V, Hozawa A, Okubo T et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variability: the Obasama study. *Hypertension* 2000; 36: 901–6.
 65. Mancía G, Parati G, Henning M et al. on behalf of ELSA investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981–9.
 66. Sleight P, Yusuf S, Östergren J et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001; 38: e28.
 67. Zanchetti A, Bond MG, Henning M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–7.
 68. Luders S, Rothemeyer M, Zuchner C et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) vs. Office blood pressure measurement (OM) - A prospective long-term study on the benefits during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl. 2): S215.
 69. Кабалова ЖЗ, Котовская ЮВ. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999; 234 с.

Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы)

Е.И. Баранова, О.О. Большакова
Кафедра факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Clinical value of homocysteinemia (a review of literature)
Ye.I. Baranova, O.O. Bolshakova

До настоящего времени патология сердечно-сосудистой системы остается основной причиной заболеваемости и смертности среди населения во всем мире. В связи с этим продолжается поиск новых факторов риска, идентификация которых позволила бы влиять на уровень смертности от этих заболеваний. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что в патогенезе сосудистых повреждений и атеросклероза важную роль играют циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты. В 1969 г. K. McCully впервые, наблюдая детей с высоким (более 100 мкмоль/л) уровнем гомоцистеина крови, отметил, что у них рано возникают тяжелые формы поражения артерий. Исходя из этого, было сделано предположение о том, что высокий уровень гомоцистеинемии является фактором риска развития как атеросклеротического, так и тромботического поражения сосудов.

В настоящее время известно, что гомоцистеин может способствовать окислению липопротеидов низкой плотности, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада. В связи с этим в последние годы активно изучаются метаболизм гомоцистеина и влияющие на него факторы (E. Mayer и соавт., 1996; G. Booth, E. Wang, 2000).

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. Получаемый с пищей в составе белка метионин метаболизируется с образованием S-аденозилгомоцистеина, который в результате гидролиза превращается с гомоцистеин. В процессе метаболизма гомоцистеина важную роль играют витамины B₆, B₁₂ и фолиевая кислота. Нарушение превращения гомоцистеина в метионин и цистеин приводит к повышению его уровня в плазме крови и выделению с мочой. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови со-

ставляет 5–15 мкмоль/л. У детей и подростков этот показатель равен приблизительно 5 мкмоль/л, в течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3–5 мкмоль/л, и он несколько выше у мужчин по сравнению с женщинами. Гипергомоцистеинемия диагностируется в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой (О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, 2002; G. Welch, J. Loscalo, 1998; C. Warren, 2002).

Причины гипергомоцистеинемии

В настоящее время известно, что повышению уровня гомоцистеина в крови способствует ряд факторов. Гипергомоцистеинемия может быть обусловлена генетическими дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена гомоцистеина. Самым частым генетическим дефектом является мутация гена цистатинин-β-синтазы, что ведет к нарушению превращения гомоцистеина в цистеин и является причиной высокой гипергомоцистеинемии. Гомозиготная мутация встречается редко (1:200 000 населения) и характеризуется повышением концентрации гомоцистеина в крови до 400 мкмоль/л, отставанием носителя в психическом развитии, деформациями скелета, тромбоэмболическими осложнениями и ранним быстро прогрессирующим атеросклерозом. Атеросклероз и тромбоэмболические осложнения приводят к смерти таких пациентов в молодом возрасте (M. Carey и соавт., 1968; G. Welch, J. Loscalo, 1998; Loscalo, 1998). Гетерозиготная мутация приводит к значительно менее выраженной гипергомоцистеинемии, которая тем не менее обычно в 2–4 раза превышает нормальные значения.