

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК [616.12-008.331:615.825]-036.8

**В. Н. Марченко, Л. А. Носкин,  
В. В. Пивоваров, Г. К. Зайцев**

## **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ СРЕДНЕЙ ИНТЕНСИВНОСТИ С КОНТРОЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Кафедра госпитальной терапии имени академика М. В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Лаборатория медицинской биофизики Петербургского института ядерной физики имени Б. П. Константинова; ООО «ИНТОКС МЕД», Санкт-Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

В больших проспективных эпидемиологических исследованиях была убедительно доказана связь высокого артериального давления (АД) в состоянии покоя с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями. Казалось очевидным, что значимость гипертонической реакции на физическую нагрузку должна быть существенно выше, учитывая, что вся жизнедеятельность человека сопряжена с физическими нагрузками. Однако на протяжении нескольких десятков лет разными авторами делались разные выводы о степени ее прогностической значимости. Этот факт потребовал более детального анализа опубликованных данных по прогностической и диагностической значимости реакций АД на физическую нагрузку.

### **ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ИСХОДОВ ПО ВЕЛИЧИНЕ АД ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ**

Наиболее подробный анализ прогностической значимости величины АД при физической нагрузке был опубликован в «Американском журнале гипертонии» [8] в 2013 г. В итоге систематического анализа 7508 опубликованных исследований авторами для мета-анализа были отобраны результаты 12 проспективных исследований, в которых были обследованы 46 315 человек без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний, у которых в дальнейшем (на протяжении  $15 \pm 4$  лет) фиксировались случаи сердечно-сосудистых событий и смертей. Детальный статистический анализ этих данных позволил сделать следующие выводы:

1) после поправки на возраст, величину АД в состоянии покоя и сердечно-сосудистые риски было установлено, что у людей с выраженной гипертонической реакцией на нагрузку средней интенсив-

ности вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий и смертей на 36 % выше (95 %-й доверительный интервал (ДИ) 1,02 – 1,83,  $p = 0,039$ ), чем у людей без гипертонической реакции;

2) дополнительно было установлено, что повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. при нагрузке средней интенсивности вызывало повышение на 4 % вероятности возникновения сердечно-сосудистых событий и смертей (95 % ДИ 1,01 – 1,07,  $p = 0,02$ ), независимое от возраста, величины АД в состоянии покоя и других сердечно-сосудистых рисков;

3) величина систолического АД при максимальной нагрузке не была связана с повышенной вероятностью возникновения сердечно-сосудистых событий.

Авторы считают, что низкая значимость систолического АД при максимальных нагрузках, возможно, обусловлена трудностями измерения и малым количеством доступных данных. За сердечно-сосудистые события и смерти, прежде всего, принимались фатальные и нефатальные инфаркты миокарда, инсульты или развитие ишемической болезни сердца. К сожалению, в исследованиях не был достигнут консенсус о величине систолического АД, при котором следует считать ответ на физическую нагрузку гипертоническим. За гипертонический ответ принимался либо 90-й перцентиль ( $P > 210$  мм рт. ст. у мужчин,  $P > 190$  мм рт. ст. у женщин), либо АД, при котором проба прекращалась по медицинским показаниям.

В 2012 г. в «Circulation» [10] были опубликованы результаты анализа связи величины АД при физической нагрузке с рисками сердечно-сосудистых событий и функциональным состоянием сосудов. Авторы проанализировали результаты начатых в 1971 г. Фрамингемских исследований (Framingham Offspring Study) у 5124 мужчин и женщин, которые были потомками участников первых Фрамингемских исследований, стартовавших в 1948 г. В исследованиях приняли участие 2115 человек (53 % женщин) со средним возрастом 59 лет, которые выполнили нагрузочные пробы (первые 2 стадии по стандартному протоколу Брюса), и, дополнительно, в положении лежа на спине, проводились исследования методом апланационной тонометрии и тестирование потокопосредованной дилатации (FMD) плечевой артерии.

Были установлены следующие факты:

1) коэффициенты множественной линейной регрессии показали положительную корреляцию величины АД при физической нагрузке с возрастом, величиной АД и ЧСС в покое, курением, индексом массы тела и отношением общего холестерина к холестеролу, связанному с липопротеинами высокой плотности;

2) скорость распространения пульсовой волны по сонно-бедренному отрезку артериальной

системы, центральное, среднее артериальное давление и кровоток в плечевой артерии в состоянии покоя положительно коррелировали с величиной систолического АД под нагрузкой, а потокопосредованная дилатация плечевой артерии коррелировала отрицательно.

На основе анализа этих исследований авторы сделали выводы о том, что корреляция повышенного АД при физической нагрузке у лиц с нарушениями сосудистой функции (включающими повышенную артериальную жесткость и нарушения эндотелиальной функции) доказывает важную механистическую связь между гипертоническим ответом на физические упражнения, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Люди с гипертонической реакцией на нагрузку чаще всего имеют нарушения сосудистой функции, что ограничивает их способность компенсировать увеличение сердечного выброса, связанного с выполнением постоянно встречающихся в обычной жизни нагрузок. Несмотря на то, что такие лица могут иметь обычный уровень АД в состоянии покоя, частые кратковременные повышения АД способствуют развитию ГЛЖ и увеличивают риск будущих сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, жесткость больших артерий, измеренная по скорости пульсовой волны в сонно-бедренном сегменте, вносит свой вклад в центральное давление, оказывающее негативное воздействие на сердце и мозг. Повышенная жесткость приводит к увеличению систолической постнагрузки, создавая условия для развития ГЛЖ и атеросклероза.

В 2002 г. в «Hypertension» [7] были опубликованы результаты анализа связи величины АД при физической нагрузке с рисками развития гипертонии в будущем. Авторы провели нагрузочные пробы в группе из 1033 человек с нормальным АД без терапии в возрасте от 20 до 59 лет со средним возрастом  $42,9 \pm 8,5$  года. По результатам этих проб были построены перцентильные кривые откликов АД на рост ЧСС при физических нагрузках средней интенсивности. Далее в исследованиях приняли участие 726 человек, у которых отслеживалось возникновение гипертонии. Диагноз гипертония был поставлен у 114 человек (15,4 %) при  $\text{АД} > 140/90$  мм рт. ст., у которых при использовании антигипертензивной терапии средний период возникновения гипертонии составил 4,7 года. Оценка Каплана — Мейера показала, что кумулятивная кривая возникновения гипертоний возрастает прогрессивно с более высокими перцентильными откликами АД на рост ЧСС при физических нагрузках ( $p < 0,01$ ). Пропорциональный анализ Кокса выявил, что существенное увеличение риска развития гипертонии, после многовариантной корректировки на традиционные факторы риска, связано с повышенным

откликом АД на физическую нагрузку (относительный риск — 3,8; ДИ — от 2,3 до 6,1). Эти результаты доказывают, что повышенная реакция артериального давления на ЧСС во время физической нагрузки является предиктором будущей гипертонии независимо от других важных факторов риска.

Аналогичные выводы о связи величины АД при физической нагрузке с рисками развития гипертонии в будущем на основе анализа Фрамингемских исследований были опубликованы в 1999 г. в журнале «Circulation» [9]. После анализа результатов нагрузочных проб у 1026 мужчин и 1284 женщин было доказано, что повышенный отклик АД на физическую нагрузку связан с возникновением в будущем гипертонии у мужчин (отношение шансов 4,16; 95 % ДИ 2,15 — 8,05) и женщин (отношение шансов 2,17; ДИ 1,19 — 3,96).

Работа S. Kurl et al., опубликованная в «Stroke» в 2001 г. [6], посвящена исследованию связи величины систолического АД (САД) при физической нагрузке с вероятностью возникновения инсультов. Во время теста автоматически и вручную измерялось САД каждые 2 минуты при увеличении физической нагрузки и в течение 8 минут после ее завершения. Полный цикл исследований прошли 1026 жителей в возрасте от 42 до 60,4 года г. Куопио (восточная Финляндия), не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, без антигипертензивной терапии и не подвергавшихся инсульту. Было использовано два протокола. Первый (выполнили 348 человек) включал предварительную нагрузку 50 Вт в течение 3 минут, а затем ступенчатое увеличение нагрузки на 20 Вт каждую минуту. Вторым (выполнили 678 человек) состоял в линейном увеличении нагрузки со скоростью 20 Вт/мин. Существенной разницы в реакциях АД между этими протоколами отмечено не было. Затем на протяжении в среднем 10,4 года у участников исследований было зафиксировано 46 инсультов, среди них 38 ишемических. Статистический анализ методом Кокса показал, что более высокий (в 2,3 раза) риск возникновения инсульта регистрировался у пациентов, у которых во время нагрузки скорость роста САД была  $> 9,7$  мм рт. ст./мин, в сравнении с пациентами, у которых рост САД был  $< 16,1$  мм рт. ст./мин. Величина максимально достигнутого во время нагрузки САД прогностического значения не имела. Анализ восстановления АД после нагрузки показал, что при превышении границы верхнего тертиля (трети) распределения отношения САД на 2-й минуте восстановления к максимально достигнутой при нагрузке сопровождается 4,6-кратным увеличением риска любого инсульта и 5,2-кратным увеличением риска ишемического инсульта. Это доказывает, что параметры САД во время нагрузочной пробы непосредственно связаны с риском возникновения всех инсультов.

## ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ВЕЛИЧИНУ АД ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Гипертензивный ответ на физическую нагрузку непосредственно связан как с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью, так и с рисками развития острых сердечно-сосудистых событий. Таким образом, антигипертензивные препараты, которые будут использоваться в лечении гипертонии, обязаны контролировать АД и во время отдыха, и при повседневных физических нагрузках. Исследование, посвященное решению этой задачи, было опубликовано в журнале «JACC» в 2006 г. [5]. В исследованиях приняли участие 2318 мужчин с диагнозом «Гипертония» и средним возрастом  $60 \pm 10$  лет. Все участники выполнили тест с физической нагрузкой. Антигипертензивная терапия включала следующие препараты: ингибиторы АПФ ( $n = 437$ ), блокаторы кальциевых каналов ( $n = 223$ ), диуретики ( $n = 226$ ) и комбинации ( $n = 1442$ ), бета-блокаторы в одиночку ( $n = 201$ ) или в комбинации с другими антигипертензивными средствами ( $n = 467$ ), без терапии ( $n = 208$ ). Измерялось АД и ЧСС при субмаксимальной и максимальной физической нагрузке.

В результате статистического анализа обследований было установлено, что у пациентов, которым проводилась терапия бета-блокаторами или их комбинациями, регистрировался значительно более низкий уровень АД и ЧСС при нагрузке, эквивалентной 5 и 7 метаболическим единицам и пиковой нагрузке, в сравнении с показателями у пациентов, лечение которых проводилось другими препаратами ( $p < 0,05$ ). Согласно данным M. Jette et al. (1990) [4], 5–7 метаболических единиц для человека весом 70 кг соответствуют нагрузке 88–123 Вт (или колке дров). Вероятность достижения при нагрузках систолическим АД уровня 210 мм рт. ст. была на 68 % ниже при терапии препаратами на основе бета-блокаторов (отношение шансов 0,32, 96 % ДИ от 0,2 до 0,53), чем при использовании других препаратов.

M. Arita et al. (2001) [2] проанализировали влияние метопролола, доксасозина, трихлорметиазида, нифедипина, амлодипина и темокаприла на величину АД при физической нагрузке. Всего были обследованы 64 пациента в возрасте  $49 \pm 10$  лет с нелеченной эссенциальной артериальной гипертензией. Нагрузочная проба на «лежащем» велоэргометре начиналась с 50 Вт, и далее нагрузка увеличивалась на 25 Вт каждые 3 минуты. Измерения производились до и после 4-недельного лечения. Авторы установили, что метопролол, амлодипин и темокаприл существенно снизили величину систолического АД при физических нагрузках средней интенсивности ( $p < 0,05$ ) и в период восстановления. Положительное влияние метопролола и небиволола

на величину АД при физических нагрузках подтверждено в ходе обследований 60 пациентов [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный выше обзор показывает, что для определения прогностической значимости величины АД при физических нагрузках было проведено большое количество многолетних исследований с участием десятков тысяч человек, что делает неоспоримыми следующие основные выводы.

1. Гипертензивная реакция на нагрузку средней интенсивности вызывает независимое от возраста, величины АД в состоянии покоя и других сердечно-сосудистых рисков повышение в 1,36 раза вероятности возникновения фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов или ишемической болезни сердца.

2. Повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. при нагрузке средней интенсивности вызывает повышение на 4 % вероятности возникновения сердечно-сосудистых событий и смертей.

3. У людей с нормальным уровнем АД в состоянии покоя гипертензивная реакция на нагрузку средней интенсивности (независимо от других важных факторов риска) прогнозирует почти 4-кратное возрастание риска возникновения гипертонии в будущем у мужчин и 2-кратное — у женщин.

4. Гипертензивная реакция АД на физические нагрузки опосредуется нарушениями сосудистой функции. Повышенная жесткость больших артерий вносит вклад в центральное АД, оказывающее непосредственное воздействие на сердце и мозг и вызывающее развитие атеросклероза и гипертрофии левого желудочка, что и повышает риск развития сердечно-сосудистых событий и смертей.

5. Антигипертензивные препараты разных фармакологических групп в различной степени влияют на величину АД при физических нагрузках.

6. Отсутствуют единые нормативы должных величин артериального давления при физических нагрузках, так как нагрузочные пробы выполнялись с использованием различных приборов и методик.

Эти выводы доказывают необходимость знания АД не только в состоянии покоя, но и прогноза его уровня при повседневных физических нагрузках, на основе контроля АД на каждом сердечном сокращении аппаратными методами (например, САКР [1] или Finapres [3]) в ходе нагрузочных проб для оценки антигипертензивного действия препаратов и для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, требуется развитие удобных приборных и методических средств, обеспечивающих адекватный контроль АД при строго дозированных физических нагрузках.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пивоваров В. В. Спираоартериокардиоритмограф // Мед. техника. — 2006. — № 1. — С. 38 — 42.
2. Arita M., Hashizume T., Wanaka Y. et al. Effects of anti-hypertensive agents on blood pressure during exercise // Hypertension Research. — 2001. — Vol. 24. — P. 671 — 678.
3. Bogert L. W., van Lieshout J. J. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger // Experimental Physiology. — 2005. — Vol. 90. — P. 437 — 446.
4. Jette M., Sidney K., Blumchen G. Metabolic Equivalents (METS) in Exercise Testing, Exercise Prescription, and Evaluation of Functional Capacity // Clin. Cardiol. — 1990. — Vol. 13. — P. 555 — 565.
5. Kokkinos P., Chrysohoou C., Panagiotakos D. et al. Beta-Blockade Mitigates Exercise Blood Pressure in Hypertensive Male Patients // Journal of the American College of Cardiology. — 2006. — Vol. 47 (4). — P. 794 — 798.
6. Kurl S., Laukkanen J. A., Rauramaa R. et al. Systolic Blood Pressure Response to Exercise Stress Test and Risk of Stroke // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 2036 — 2041.
7. Miyai N., Arita M., Miyashita K. et al. Blood Pressure Response to Heart Rate During Exercise Test and Risk of Future Hypertension // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 761 — 766.
8. Schultz M. G., Otahal P., Cleland V. J. et al. Exercise-Induced Hypertension, Cardiovascular Events, and Mortality in Patients Undergoing Exercise Stress Testing: A Systematic Review and Meta-Analysis // American Journal of Hypertension. — 2013. — Vol. 26 (3). — P. 357 — 366.
9. Singh J. P., Larson M. G., Manolio T. A. et al. Blood Pressure Response During Treadmill Testing as a Risk Factor for New-Onset Hypertension. The Framingham Heart Study // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 1831 — 1836.
10. Thanassoulis G., Lyass A., Benjamin E. J. et al. Relations of Exercise Blood Pressure Response to Cardiovascular Risk Factors and Vascular Function in the Framingham Heart Study // Circulation. — 2012. — Vol. 125 (23). — P. 2836 — 2843.
11. Yazici H. U., Ozduman H., Aydar Y., Birdane A. Effects of Metoprolol and Nebivolol on Exercise Blood Pressure in Patients with Mild Hypertension // The Scientific World Journal. — 2013. — Vol. 2013. — 6 p.

## РЕЗЮМЕ

В. Н. Марченко, Л. А. Носкин, В. В. Пивоваров, Г. К. Зайцев

### Прогностическая и диагностическая значимость нагрузочных проб средней интенсивности с контролем артериального давления

Гипертоническая реакция на нагрузку средней интенсивности вызывает независимое от возраста и величины артериального давления в состоянии покоя повышение в 1,36 раза вероятности возникновения инфарктов миокарда, инсультов или ишемической болезни сердца. У людей с нормальным уровнем артериального давления в состоянии покоя гипертоническая реакция на нагрузку (независимо от других факторов риска) связана с более чем 2-кратным возрастанием риска возникновения гипертензии. Антигипертензивные препараты в различной степени влияют на величину артериального давления при физических нагрузках. Для антигипертензивной терапии необходим прогноз уровня артериального давления при повседневных физических нагрузках. Внедрение в медицинскую практику сдерживается низкой доступностью приборных и методических средств непрерывного измерения артериального давления (аналогичных приборам САКР, Finapres) при дозированных физических нагрузках.

**Ключевые слова:** артериальное давление, нагрузочная проба, проспективные исследования.

## SUMMARY

V. N. Marchenko, L. A. Noskin, V. V. Pivovarov, G. K. Zaytsev

### Prognostic and diagnostic value of moderate intensity stress test with blood pressure control

In spite of age and blood pressure values at rest, hypertensive response to moderate intensity stress testing is characterized by increasing of probable beginning of cardiac infarction, stroke or coronary disease in 1.36 times. The hypertensive response to stress test in people with normal blood pressure values at rest (independent of other risk factors) is characterized by increasing risk of future hypertension more than in 2 times. Antihypertensive drugs affect blood pressure values differently during the stress testing. The prognosis of blood pressure values during daily physical activity is necessary for antihypertensive treatment. Low availability of convenient instruments and methodological tools for continuous measurement of blood pressure (similar to Spiroarteriocardiorhythmograph, Finapres) during the dosed physical loads constrain wide use of stress tests with controlled blood pressure in medical practice.

**Key words:** blood pressure, stress test, longitudinal studies.